

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

elranatamab

## ELREXFIO 40 mg/mL,

solution injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024

- Myélome multiple
- Adulte
- Secteur : hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>ELREXFIO (elranatamab) est une option de traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.</p> <p>Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de ELREXFIO (elranatamab) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée. La Commission rappelle néanmoins qu'en l'état actuel des données, le niveau de preuve pour ABECMA (idecabtagene vicleucel) est supérieur (essai clinique randomisé, versus étude non comparative).</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<p><b>IMPORTANT en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement</b></p>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des données d'efficacité issues d'une étude de phase 1/2 non comparative, avec un taux de réponse globale (critère de jugement primaire) de 61% (IC95% [51,8 ; 69,6]) dans une situation engageant le pronostic vital ;</li> <li>– de l'absence de donnée comparative avec une évaluation fondée sur une étude de phase II (MagnetisMM-3) dont les résultats ne permettent pas de</li> </ul>

tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique d'elranatamab par rapport aux alternatives disponibles chez les patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 ;

- d'un recul limité sur les données de tolérance d'elranatamab avec un suivi médian de 14,7 mois dans l'étude MagnetisMM-3 et un profil de marqué notamment par la survenue fréquente d'événements indésirables d'intérêt particuliers de faible grade dans la majorité des cas tels que les syndromes de relargage des cytokines (SRC) ainsi qu'une neurotoxicité (ICANS) ;
- d'un besoin médical partiellement couvert avec un intérêt à disposer d'une alternative supplémentaire chez des patients en rechute ou réfractaires ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 ;
- et dans l'attente des résultats de l'étude de phase III (MagnetisMM-5) comparant elranatamab en monothérapie ou en association au daratumumab versus daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire ayant reçu au moins 1 ligne de traitement antérieure, et au maximum 3 lignes de traitement antérieures, dont le lenalidomide et un inhibiteur du protéasome.

La Commission considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente des résultats de l'étude de phase III MagnetisMM-5, **ELREXFIO (elranatamab) en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

La Commission estime que le plan de développement de ELREXFIO (elranatamab) proposé par l'entreprise exploitante est de nature à fournir les données permettant d'actualiser son évaluation. Elle atteste que ce plan de développement est en cours, intégrant une étude clinique de phase III (MagnetisMM-5). Les résultats sont attendus avant le 31 décembre 2024 par la Commission, qui réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données en 2025.

<b>Population cible</b>	La population cible de ELREXFIO (elranatamab) serait <b>estimée à environ 1 300 patients par an.</b>
<b>Demande de données</b>	La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude de phase III (MagnetisMM-5) dont les résultats sont attendus avant le 31 décembre 2024. La Commission réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données en 2025.
<b>Recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>6</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	11
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>11</b>
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude MagnetisMM-3	11
3.2.2 Comparaisons indirectes	14
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Etude MagnetisMM-3 (cohortes A et B)	16
3.3.2 Plan de gestion du risque	17
3.4 Données d'utilisation	17
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	18
<b>4. Discussion</b>	<b>19</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>20</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	22
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	23

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 – Avril 2024

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	<b>Indication de l'AMM</b> : « ELREXFIO est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	elranatamab (Non disponible à date) <b>ELREXFIO 40 mg/mL, solution injectable</b> – 1 flacon en verre de 1,1 ml (CIP : 34009 550 983 0 0) – 1 flacon en verre de 1,9 ml (CIP : 34009 550 983 1 7)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PFIZER
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 07/12/2023 AMM conditionnelle : Afin de confirmer l'efficacité de la spécialité elranatamab dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude MagnetisMM-5 attendu pour décembre 2024. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie, en oncologie médicale ou en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement  <b>Statuts particuliers</b> – Statut PRIME de l'EMA (25/03/2021) – Médicament orphelin (19/07/2021) – Accès compassionnel (03/06/2022) : 1 <sup>ère</sup> indication « traitement des patients adultes présentant un myélome multiple, en rechute ou réfractaire, après au moins 3 lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux IP, deux IMiD, un anti- CD38, en absence d'alternative thérapeutique et d'inclusion possible dans un essai clinique » ; Libellé d'indication en vigueur : « Absence de critères d'octroi. Justifier la demande en cas d'inéligibilité à l'accès précoce pré-AMM Elranatamab ». – Accès précoce pré-AMM (02/02/2023) autorisé dans l'indication suivante : « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p>ELREXFIO doit être administré par injection sous-cutanée par un professionnel de santé formé de manière adéquate et disposant du matériel médical approprié pour prendre en charge les réactions sévères, comprenant le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) Les doses recommandées sont des doses croissantes (phase d'escalade de dose) de 12 mg le jour 1 et de 32 mg le jour 4, suivies de doses complètes de 76 mg une fois par semaine, de la Semaine 2 à la Semaine 24. Pour les patients ayant reçu au moins 24 semaines de traitement et ayant obtenu une réponse, l'intervalle entre chaque dose doit passer à toutes les deux semaines.</p> <p>Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	<p>Il s'agit d'un anticorps bispécifique qui cible le récepteur CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T et l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA), qui est exprimé à la surface des cellules malignes de la lignée B du myélome multiple.</p> <p>Il est le deuxième représentant de cette CPT avec TECVAYLI (teclistamab) évalué par la CT pour cette indication.</p>
<b>Mécanisme d'action</b>	<p>L'activité anticancéreuse de l'elranatamab implique le ciblage thérapeutique sélectif et l'activation des lymphocytes T redirigés contre les plasmocytes malins exprimant le BCMA. L'elranatamab active des lymphocytes T, provoque la libération de cytokines pro-inflammatoires et entraîne la lyse des cellules de myélome multiple.</p>
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la spécialité ELREXFIO (elranatamab) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dispose d'une AMM aux Etats-Unis dont le libellé est proche de celui de l'AMM européenne (14/08/2023) : « <i>for adults with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody</i> ».</li> <li>– est en cours d'évaluation en Allemagne, en Belgique, en Espagne, en Italie, au Pays-Bas et au Royaume-Uni.</li> </ul>
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	<p>Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 02/02/2023<sup>1</sup> dans l'indication suivante (restreinte par rapport à celle de l'AMM : « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »).</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 28 février 2024.</li> <li>• Date d'adoption : 13 mars 2024.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 24 avril 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M)</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

<sup>1</sup> Avis de la HAS du 02/02/2023 relatif à ELREXFIO (elranatamab). Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) - Myélome multiple (has-sante.fr)

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

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

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

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

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

#### Épidémiologie

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

### 2.2 Prise en charge actuelle

Chez les patients symptomatiques, **le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne** est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP)<sup>3</sup>. Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ACSP, en association à des protocoles comportant des corticoïdes avec un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan<sup>4</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 lénalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone. Les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone<sup>3</sup>. Plus récemment, la spécialité EMPLICITI (élotuzumab) a obtenu une AMM

<sup>2</sup> Institut national du cancer. Le myélome multiple : points clés. MAJ le 02/06/2022. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Points-cles>

<sup>3</sup> Dimopoulos MA et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021

<sup>4</sup> Avis de la commission de la transparence concernant la spécialité DARZALEX (daratumumab) des 22/04/2020 et du 09/03/2022

« en association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélomemultiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur. »

**A partir de la seconde rechute**, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénalidomide) :

- IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les lignes ultérieures ;
- FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMID.
- DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMID, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1<sup>ère</sup> ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMID, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures.
- SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP et n'ayant pas reçu antérieurement DARZALEX (daratumumab).

**Chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un IMID, un IP et un anticorps anti-CD38, le choix se fera selon l'état général du patient, les traitements antérieurement reçus, les toxicités antérieures et les caractéristiques de la maladie. Les recommandations américaines de 2024 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>5</sup> préconisent :**

- chez les patients ayant reçu 4 traitements antérieurs dont un IMID, un IP et un anti-CD38 :
  - ABECMA (idecabtagene vicleucel) ou CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), médicaments de thérapie cellulaire CAR-T ciblant le BCMA (B-cell maturation antigen) ;
  - ELREXFIO (elranatamab) ainsi que TECVAYLI (teclistamab), anticorps bispécifique ciblant également le BCMA ;
  - TALVEY (talquetamab), anticorps bispécifique ciblant le GPRC5D ;
- en cas de maladie réfractaire à au moins 2 IP, 2 IMID et un anti-CD38 : l'association selinexor (NEXPOVIO)/ dexaméthasone.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### ➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation à savoir « pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant

<sup>5</sup> NCCN. Multiple myeloma. Version 2.2024. 01/11/2023

reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement » sont listés dans le Tableau 1 :

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Car-T Cells</b>				
<b>ABECMA</b> (idecabtagene vicleucel) Bristol Myers Squibb	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire <b>ayant reçu au moins trois traitements antérieurs</b> , incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	21/06/2023	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
<b>Anticorps bispécifique</b>				
<b>TECVAYLI</b> (teclistamab) Janssen-Cilag	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, <b>ayant reçu au moins trois traitements antérieurs</b> incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	08/03/2023	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
<b>Agent antinéoplasique</b>				
<b>NEXPOVIO</b> (selinexor)* Pharmabluie	En association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu <b>au moins quatre traitements antérieurs</b> 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.	19/04/2023	Faible 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.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
<b>Immunomodulateurs</b>				
<b>REVLIMID</b> (lénalidomide) Celgene et génériques : Accord, Arrow, EG, Mylan, Reddy Pharma, Stragen, Teva, Zentiva	En association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.	06/06/2012 (rééval.)	Important	ASMR III dans la prise en charge
<b>IMNOVID</b> (pomalidomide) Celgene	En association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au	19/02/2022 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone

moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.

### Inhibiteurs du protéasome

<p><b>VELCADE</b> (bortézomib) Janssen-Cilag et génériques : Arrow, Baxter, Fresenius Kabi, Reddy Pharma, Stragen, Sun, Teva, Viatris, Zentiva</p>	<p>Monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p>	<p>02/03/2016 (rééval.)</p>	<p>Important en monothérapie ou association à la dexaméthasone Insuffisant en association à la doxorubicine</p>	<p>ASMR V dans la stratégie</p>
<p><b>KYPROLIS</b> (carfilzomib) Amgen</p>	<p>En association au daratumumab et à la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.</p>	<p>05/03/2021 (inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>ASMRV V dans la stratégie</p>
<p><b>NINLARO</b> (ixazomib) Takeda</p>	<p>En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.</p>	<p>30/03/2022 (rééval.)</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR V par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone</p>

### Autres

<p><b>EMPLICITI</b> (elotuzumab) Bristol-Myers Squibb</p>	<p>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.</p>	<p>07/12/2022 (inscription)</p>	<p>Modéré</p>	<p>ASMR V par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone</p>
	<p>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.</p>	<p>18/01/2023 (inscription)</p>	<p>Faible</p>	<p>ASMR V par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone</p>
<p><b>DARZALEX</b> (daratumumab) Janssen-Cilag</p>	<p>En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.</p>	<p>07/12/2022 (rééval.)</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR III par rapport à chacune de ces bithérapies</p>
<p><b>SARCLISA</b> (isatuximab) Sanofi</p>	<p>En association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple (MM) 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.</p>	<p>18/11/2020 (inscription)</p>	<p>Important</p>	<p>ASMR IV par rapport à l'association pomalidomide plus dexaméthasone</p>

En association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	20/10/2021 (inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone
--	--------------------------	-----------	--

\* A noter que NEXPOVIO (selinexor) n'est à ce jour pas pris en charge en France sur la liste des collectivités et des assurés sociaux<sup>6</sup>.

Un autre anticorps bispécifique, TALVEY (talquetamab) dispose d'une AMM conditionnelle dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement » depuis le 21/08/2023, et est en cours d'évaluation par la Commission.

A noter que la spécialité CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) n'est plus prise en charge en France au titre de son accès précoce depuis le 23/05/2023 dans le cadre de l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »<sup>7</sup>.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- La spécialité BLENREP (belantamab mafodotin), anticorps monoclonal humain conjugué à un agent cytotoxique ciblant le récepteur BCMA, a obtenu une AMM conditionnelle dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ». La Commission de la transparence, dans son avis du 25 octobre 2023 a octroyé un SMR insuffisant<sup>8</sup>.
- En France, le melphalan flufenamide était disponible en accès compassionnel dans l'indication « traitement du myélome multiple réfractaire, en association à la dexaméthasone, chez les patients réfractaires à un IP, un anti-CD38 et un IMiD, après un traitement par anti-BCMA, selinexor et CAR T cell, ou non éligibles à ces traitements, sans possibilité d'inclusion dans un essai clinique ». Depuis l'obtention de son AMM en août 2022 (nom de spécialité PEPAXTI), les accès compassionnels se sont arrêtés, et ne fait actuellement pas l'objet d'une prise en charge en France.

## ➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

<sup>6</sup> Arrêt de la prise en charge de l'AAC de la spécialité NEXPOVIO : [ATU/RTU - Selinexor - ANSM \(sante.fr\)](#)

<sup>7</sup> [Arrêté du 23 mai 2023 relatif à l'arrêt de la prise en charge précoce de spécialités pharmaceutiques au titre de l'article L. 162-16-5-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

<sup>8</sup> Avis de la HAS du 25/10/2023 relatif à BLENREP (belantamab mafodotin). Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - BLENREP \(belantamab mafodotin\) - Myélome multiple \(has-sante.fr\)](#)

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il est cependant nécessaire de disposer de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés améliorant la qualité de vie et la prise en charge de ces patients.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de la spécialité ELREXFIO (elranatamab) repose sur :

- Une **étude de phase II non comparative (MagnetisMM-3) réalisée** chez des patients atteints d'un myélome multiple réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome (IP), un immunomodulateur (IMiD) et un anti-CD38.
- Une comparaison indirecte réalisée entre les patients de l'étude MagnetisMM-3 et un bras de comparaison composée de deux cohortes de patients américains (COTA et FLATIRON HEALTH) sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ;
- Une MAIC comparant l'efficacité de l'elranatamab dans l'étude MagnetisMM-3 à l'efficacité de TECVAYLI (teclistamab) dans l'étude MajesTEC-1, et versus l'efficacité de traitements laissés au choix du médecin dans la cohorte européenne multicentrique Lo-coMMotion et une cohorte américaine MAMMOTH sur la SSP, la SG, le taux de réponse globale (TRG) et la réponse complète (RC) ;
- Le laboratoire a également fourni des données d'efficacité et de tolérance issues l'accès précoce pré-AMM et de l'accès compassionnel qui couvrent la période entre le 03 juin 2022 et le 18 septembre 2023 (les données de l'accès précoce pré-AMM débutent le 22 mai 2023 jusqu'au gel de base au 18 septembre 2023).

Enfin, les données issues d'une étude de phase I d'escalade de dose (MagnetisMM-1) réalisée chez des patients en rechute ou réfractaire et tri-exposés, recevant elranatamab en monothérapie, ou en association à la dexaméthasone, le lénalidomide ou le pomalidomide ne seront pas décrits compte tenu de son objectif et du schéma de l'étude.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude MagnetisMM-3

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, multicentrique, non comparative, composée de deux cohortes indépendantes. Tous les patients étaient atteints d'un myélome multiple, en rechute ou réfractaire au dernier traitement, et précédemment exposés et réfractaires à au moins un IMiD, un IP et un anti-CD38. L'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de relecture indépendant (CRI) obtenu chez des patients traités par elranatamab en monothérapie. Le recrutement des patients a eu lieu entre le 9 février 2021 et le 7 janvier 2022.

Les patients de cette étude (n = 187) étaient répartis en deux cohortes :

- la **cohorte A (n = 123)** était composée de patients naïfs de thérapies ciblant le BCMA [périmètre de l'indication de l'AMM],
- la cohorte B (n = 64) était composée de patients pré-exposés à une thérapie ciblant BCMA incluant les anticorps ou les CAR-T.

**Seuls les résultats issus de la cohorte A (123 patients naïfs de thérapie ciblant le BCMA) seront présentés dans cet avis car correspondant au périmètre de l'AMM.**

### Traitements reçus

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

### Population de l'étude

La population d'analyse (efficacité et tolérance) est composée de l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'elranatamab.

Plusieurs gels de base ont été réalisés :

- 17 juin 2022 pour l'analyse principale
- 14 octobre 2022 pour l'analyse de suivi avec un suivi de 9,0 mois (non pré-spécifiée au protocole)
- 14 mars 2023 pour l'analyse de suivi avec un suivi de 14,7 mois (non pré-spécifiée au protocole)
- 11 septembre 2023 pour l'analyse de suivi avec un suivi de 17,6 mois (non pré-spécifiée au protocole)

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

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

	<b>Cohorte A (N = 123)</b>
<b>Age, ans</b>	
Médian	68,0
<b>Sexe, n (%)</b>	
Homme	68 (55,3)
Femme	55 (44,7)
<b>ECOG Performance Status, n (%)</b>	
0	45 (36,6)
1	71 (57,7)
2	7 (5,7)
3	0 (0,0)
<b>Maladie extra-médullaire* d'après le CRI, n (%)</b>	
Oui	39 (31,7)

Non	84 (68,3)
<b>Lignes de traitement antérieures</b>	
Médiane (Min – Max)	5 (2 – 22)
<b>Statut d'exposition aux traitements, n (%)</b>	
<b>Triple-classe exposés (1 IP, 1 IMiD, 1 anti-CD38)</b>	<b>123 (100,0)</b>
Penta-exposés (2 IP, 2 IMiD, 1 anti-CD38)	87 (70,7)
<b>Statut réfractaire aux traitements, n (%)</b>	
<b>Triple-classe réfractaires (1 IP, 1 IMiD, 1 anti-CD38)</b>	<b>119 (96,7)</b>
Penta-réfractaires (2 IP, 2 IMiD, 1 anti-CD38)	52 (42,3)
Réfractaires à la dernière ligne de traitement	118 (95,9)

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

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

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

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

## Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective (TRO)<sup>9</sup> évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères IMWG de 2016<sup>10</sup>.

Les critères de jugement secondaires, exploratoires, étaient notamment le taux de réponse objective (TRO) évaluée par un CRI selon le statut de maladie extra-médullaire (EMD) (oui / non)<sup>11</sup> à l'inclusion, la durée de la réponse, le délai de la réponse, le taux de négativation de la maladie résiduelle minimale, la survie sans progression et la survie globale.

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

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

## Résultats sur le critère de jugement principal évalué par un CRI (cohorte A uniquement)

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

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

<sup>9</sup> Les réponses objectives incluent les réponses complètes (CR), les réponses complètes stringentes (sCR), les très bonnes réponses partielles (VGPR) et les réponses partielles (PR)

<sup>10</sup> International Myeloma Working Group (IMWG) : le TRO est défini comme la proportion de patients qui ont atteint une réponse partielle (RP) ou mieux (VGPR : très bonne réponse partielle, RC : réponse complète ou RCs : réponse complète stricte) pendant ou après le traitement de l'étude mais avant le début du traitement ultérieur.

<sup>11</sup> Evalué que si le TRO était supérieur à 30 % (amendement validé en octobre 2022, postérieur à l'analyse principale).

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

Dans la population d'analyse constituée de 123 patients, le taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de relecture indépendant a été de **61,0 % (IC95% : [51,8 ; 69,6])**, dont 25 patients (20,3%) ont eu une réponse complète (RC).

**Les analyses de suivi retrouvent des résultats similaires, avec à la date du 14/03/2023 (durée médiane de suivi de 14,7 mois), 61,0 % de TRO dont 43 patients (35,0 %) en RC. A cette même date, 41 patients (33,3 %) étaient toujours sous traitement.**

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

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

- Le TRO a été de 71,4 % en l'absence d'EMD à l'inclusion, et de 38,5 % en présence d'EMD (gel de base du 14/10/2022) ;
- le délai de réponse médian était de 1,22 mois (gel de base du 14/10/2022) ;
- la médiane de durée de réponse n'était pas atteinte (toujours non atteinte au gel de base du 11/09/2023) ;
- la médiane de la survie globale n'était pas atteinte (toujours non atteinte au gel de base du 11/09/2023) ;
- sur les 29 patients évaluables pour la MRD, 26 présentaient une MRD négative à  $10^{-5}$  (gel de base du 14/10/2022).

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

### Qualité de vie

Les données de qualité de vie ont été analysées via les questionnaires EORTC QLQ-30<sup>12</sup>, EQ 5D-5L<sup>13</sup> et l'Echelle d'Impression Globale de sévérité (PGIS)<sup>14</sup>. Néanmoins, compte tenu du caractère non comparatif et exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère.

## 3.2.2 Comparaisons indirectes

En l'absence d'étude clinique comparative actuellement disponible de ELREXFIO (elranatamab), le laboratoire a fourni les résultats de plusieurs comparaisons indirectes des résultats de l'étude de phase II MAGNETSIMM-3.

<sup>12</sup> Auto-questionnaire développé par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer composé de 30 questions évaluant la qualité de vie des patients atteints d'un cancer (notamment sur les plans fonctionnel et symptomatique).

<sup>13</sup> Echelle de qualité de vie non spécifique évaluant la mobilité, les soins de soi, les activités habituelles, les douleurs et l'anxiété/la dépression.

<sup>14</sup> Echelle d'impression globale de sévérité en 7 points évaluant la douleur ressentie par le patient.

### 3.2.2.1 Comparaisons indirectes ajustées par appariement

Le laboratoire a fourni les données de plusieurs MAIC réalisées entre le groupe traité constitué des 123 patients de l'étude de phase II non comparative MagnetisMM-3 qui ont reçu elranatamab, et différents comparateurs dont notamment :

- Teclistamab (TECVAYLI) : données agrégées des 165 patients de l'étude de phase I/II non comparative MajesTEC-1 ;
- Traitement au choix du médecin<sup>15</sup> : données agrégées de 248 malades de la cohorte européenne prospective et non interventionnelle LocoMMotion et de 177 malades de la cohorte américaine MAMMOTH.

L'analyse de ces données retrouve des limites méthodologiques majeures résumées ci-après :

- la non-prise en compte de certains facteurs pronostiques dans le modèle de score pour la pondération (selon les comparaisons réalisées, il s'agit du risque cytogénétique, de la maladie extra-médullaire, du score ECOG, ...), ou une éligibilité différente (sur le statut triple-réfractaire) avec les comparateurs qui peuvent être à l'origine d'un biais résiduel conduisant à des bénéfices en survie potentiellement surestimés ;
- l'existence de différences résiduelles après pondération entre cohortes (exemple MAJESTEC-1 vs MagnetisMM-3 pour le stade de la maladie (Stade 1 : 30 % vs 52 % ; stade 2 : 37 % vs 35 % ; Stade 3 : 20 % vs 12 %)) ;
- l'absence de description du volume des données manquantes ;

**Au total, compte tenu des limites méthodologiques décrites ci-dessus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces comparaisons indirectes dont les résultats ne seront pas présentés dans cet avis.**

### 3.2.2.2 Comparaison indirecte à la cohorte de l'étude MagnetisMM-3 contre des données en vie réelles (COTA & FLATIRON)

Cette étude de comparaison indirecte visait à comparer les résultats de ELREXFIO (elranatamab) issus de l'étude de phase II MagnetisMM-3 (123 patients) à ceux issus des traitements « standards » antérieurs de deux cohortes américaines COTA et FLATIRON recevant un traitement (autre que elranatamab) au libre choix du médecin.

La cohorte COTA recueille des données, entre novembre 2015 et juin 2022, issues des dossiers médicaux électroniques provenant de plus de 200 sites de soins (institutions académiques, centres communautaires et hospitaliers) aux Etats Unis, représentant ainsi environ 500 000 patients. Les données de 239 patients de cette base ont été retenus pour la comparaison.

*FLATIRON Health* est une base de données dite post-hoc dérivée des dossiers de santé électroniques à l'échelle nationale des Etats-Unis regroupant l'ensemble des informations de santé de patients provenant d'environ plus de 800 sites de soins (institutions académiques, centres de lutte contre le cancer), représentant ainsi plus de 2,4 millions de patients. Les données de 152 patients de cette base ont été retenus pour la comparaison. Le recueil de données a été réalisée sur les patients ayant débuté un nouveau traitement entre novembre 2015 et août 2021.

<sup>15</sup> Tels que BLENREP (belantamab mafodotin), NEXPOVIO (selinexor) en association à la dexaméthasone, ABECMA (idécabtagène vicleucl), CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucl).

L'objectif principal était de comparer la survie sans progression (SSP) chez les patients traités par elranatamab dans l'étude MagnetisMM-3 (cohorte A) à celle d'une cohorte comparable de patients ayant reçu un traitement au choix du prescripteur, séparément à partir des bases de données COTA et FLATIRON HEALTH.

Ces analyses présentent des limites méthodologiques majeures notamment :

- La pertinence difficilement évaluable de la population cible, regroupant les malades de l'essai Magnetism-MM3 et ceux des cohortes historiques ;
- Des déséquilibres importants persistants avec la base de données FLATIRON sur 2 des 5 variables pourtant retenues comme pronostiques par le laboratoire. Il persiste des différences bien que moindres sur l'âge et le risque cytogénétique avec la base de données COTA ;
- Les limites des études de cohorte rétrospectives, dont un suivi non standardisé avec l'application de critères d'évaluation inhomogènes et des facteurs de confusion non mesurés ;
- L'absence de description des traitements reçus en « vie réelle » entre 2015 et 2022.

**Au total, compte tenu des limites méthodologiques décrites ci-dessus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette comparaison indirecte, et les résultats ne seront pas présentés.**

### 3.3 Profil de tolérance

#### 3.3.1 Etude MagnetisMM-3 (cohortes A et B)

Les données de tolérance sont issues de la population totale traitée constituée des 187 patients issus des cohortes A et B (gel de la base au 14 mars 2023).

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

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

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

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

Au total, 40 patients (21,4 %) ont rapporté un EI ayant conduit à un arrêt du traitement (dont un choc septique [n=4], une pneumonie COVID-19 [n=3], un sepsis [n=2], une neutropénie [n=2] et une neurotoxicité ICANS [n=2])<sup>16</sup>.

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

Les EI d'intérêt particulier sont notamment :

- un SRC : il a concerné 110 patients (58,8 %) tout grade confondu ;
- une neurotoxicité de type ICANS : elle a concerné 8 patients (4,3 %) ;

### 3.3.2 Plan de gestion du risque

Le résumé des risques du PGR de la spécialité ELREXFIO (elranatamab) (version 1.0, 06/10/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de relarguage des cytokines (SRC).</li> <li>- Toxicité neurologique dont des ICANS</li> <li>- Infections graves</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aucun</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation à long terme</li> </ul>

Le 5<sup>ème</sup> rapport de pharmacovigilance (*Development Safety Update Report [DSUR]*) de la spécialité ELREXFIO (elranatamab) en date du 17/11/2023 couvre la période du 27 septembre 2022 au 26 septembre 2023. Le nombre de patients cumulés exposés à elranatamab est de 1 474 patients dans le cadre d'essais cliniques, que ce soit en monothérapie ou bien en association à d'autres thérapies.

Durant la période couverte par le 5<sup>ème</sup> DSUR, du 27 septembre 2022 au 26 septembre 2023, 630 effets indésirables graves ont été signalés, 4 signaux ont été clôturés : un signal sur des ICANS qui sont considérés comme des risques importants identifiés, une lymphopénie et une hypogammaglobulinémie qui a été considéré comme un risque identifié non important, et deux liste d'évènements indésirables (tels que les céphalées, anémies, neutropénies, thrombopénies, leucopénies, fatigue, nausées, pneumonies ...) considérés comme des risques identifiés.

## 3.4 Données d'utilisation

Il est à noter que la spécialité ELREXFIO (elranatamab) est disponible en accès compassionnel (AAC) depuis le 03 juin 2022, initialement dans l'indication « traitement des patients adultes présentant un myélome multiple, en rechute ou réfractaire, après au moins 3 lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux IP, deux IMiD, un anti-CD38, en absence d'alternative thérapeutique et d'inclusion possible dans un essai clinique ». La spécialité fait aussi l'objet d'une autorisation d'accès précoce Pré-AMM depuis le 22 mai 2023 dans une indication plus restreinte à savoir « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du

<sup>16</sup> ICANS = Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome. Il s'agit d'une complication spécifique la plus fréquente après réinjection de cellules CAR-T.

protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Sur la période allant du 3 juin 2022 au 18 septembre 2023, 75 demandes d'accès précoce ont été reçues et acceptées, dont 48 % des patients avaient été traités au préalable par elranatamab dans le cadre de l'AAC. Sur la période considérée, 94 cas de pharmacovigilance (incluant 245 événements indésirables [EI]) considérés comme reliés au traitement ont été rapportés. Parmi eux, on note 80 cas graves tels que des anémie, cytopénie, éosinophilie, aplasie médullaire fébrile, neutropénie, pancytopénie, thrombocytopénie, fibrillation auriculaire. De plus, 44 cas d'issue fatale ont été observés : 21 cas de cause inconnue, 15 cas de progression de la maladie, et 8 autres cas d'issue fatale (dont 2 EI considérés comme lié au traitement enregistré comme « Pneumonie à COVID-19, Surinfection bactérienne, Décompensation neurologique, Hématome sous-dural, Choc septique, Insuffisance cardiaque »).

### 3.5 Modification du parcours de soins

ELREXFIO (elranatamab) s'administre une fois par semaine par voie sous-cutanée, à l'hôpital jusqu'à la 24ème semaine de traitement. Le schéma d'administration prévoit ensuite une administration bi-mensuelle. Comme indiqué dans le RCP de cette spécialité, en raison du risque de syndrome de relargage des cytokines (SRC), il convient de demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé et de faire l'objet d'une surveillance quotidienne des signes et symptômes de SRC pendant 48 heures après l'administration de chaque dose du schéma d'escalade de dose de ELREXFIO, schéma qui dure normalement 5 jours.

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

### 3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, ELREXFIO (elranatamab) fait l'objet de plusieurs études cliniques dans le myélome multiple chez l'adulte :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
MagnetisMM-5	Partie 1 de l'étude : phase préliminaire de sécurité Partie 2 de l'étude : phase III randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'elranatamab en monothérapie et de l'elranatamab + daratumumab versus daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire <b>ayant reçu au moins 1 ligne de traitement antérieure, et au maximum 3 lignes de traitement antérieures, dont le lenalidomide et un inhibiteur du protéasome.</b>	Date prévisionnelle Décembre 2024
MagnetisMM-32	Etude de phase III, évaluant l'efficacité et la tolérance d'elranatamab en monothérapie par rapport à une thérapie décidée par l'investigateur incluant au choix « elotuzumab-pomalidomide-dexaméthasone » (EPd) ou « carfilzomib-dexaméthasone (Kd) » ou « pomalidomide-bortezomib-dexaméthasone » (PVD) <b>chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu 1 à 4 lignes de traitement antérieures incluant notamment un anti-CD38 et le lenalidomide</b>	Date prévisionnelle : Décembre 2025

MagnetisMM-7	Etude de phase III, randomisée, évaluant l'elranatamab par rapport au lenalidomide chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et positifs pour la maladie résiduelle minimale après avoir reçu une greffe autologue de cellules souches.	En cours de recrutement. Date prévisionnelle Mai 2026
MagnetisMM-6	Etude de phase III, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance d'elranatamab en association au daratumumab et lenalidomide par rapport à l'association daratumumab, lenalidomide et dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué et inéligibles à une greffe autologue de cellules souches	Recrutement non ouvert Mars 2028

## 4. Discussion

La demande d'inscription de ELREXFIO (elranatamab) dans l'indication en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, **repose principalement sur les résultats d'une étude de phase II non comparative (étude Magnetis-MM3)**, dont les résultats de l'analyse principale des données en date du 17 juin 2022 chez 123 patients naïfs de thérapie ciblant BCMA, tous tri-exposés (un IMiD, un IP et un anti-CD38) et en grande majorité étaient tri-réfractaires (n = 119 ; 96,7 %) rapportent un **taux de réponse objective évalué par un comité de revue indépendant (CRI) de 61,0 % (IC95 % [51,8 ; 69,6]) après un suivi médian de 6,8 mois**. Les résultats sur les critères d'efficacité secondaires d'elranatamab suggèrent un délai de réponse médian de 1,22 mois, une médiane de survie sans progression de 17,2 mois, une médiane non atteinte pour la durée de réponse et la survie globale.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Compte tenu de la méthodologie non comparative, les résultats issus de l'étude de phase II (MagnetisMM-3) ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique par rapport aux alternatives ainsi que sur la quantité d'effet d'elranatamab disponibles chez les patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38.
- Le taux de réponse objective comme critère de jugement principal semble peu pertinent au regard de l'évolution de la pathologie.
- Les données de tolérance sont limitées en termes de durée avec un suivi médian de moins de 2 ans (14,7 mois) dans l'étude MagnetisMM-3 ; de plus le profil de tolérance est notamment marqué par un nombre important d'EI de grade 3-4 (73,8 % des patients) porté principalement par des pneumonies et des SRC.
- Les comparaisons indirectes fournies par le laboratoire ne peuvent être retenues du fait de faiblesses méthodologiques majeures. Elles ne permettent donc pas de tirer de conclusion précise sur la quantité d'effet du traitement, ni de le positionner dans la stratégie thérapeutique par rapport aux alternatives.

Il est à noter que les résultats d'une étude de phase III comparant ELREXFIO (elranatamab) en monothérapie et de l'elranatamab en association au daratumumab versus l'association (daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone), chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire ayant reçu au moins 1 ligne de traitement antérieure, et au maximum 3 lignes de traitement

antérieures, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome sont attendus pour fin 2024 (étude MagnetisMM-5, cf. 3.6 Programme d'études).

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées à une étude de phase II non comparative ne permettant pas de tirer des conclusions robustes sur l'apport thérapeutique de elranatamab par rapport aux alternatives disponibles dans le champ de l'indication sollicité pour la prise en charge, l'impact sur la morbi-mortalité ainsi que sur la qualité de vie de ELREXFIO (elranatamab) reste donc à définir.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ELREXFIO (elranatamab) est une option de traitement des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de ELREXFIO (elranatamab) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée. La Commission rappelle néanmoins qu'en l'état actuel des données, le niveau de preuve pour ABECMA (idecabtagene vicleucel) est supérieur (essai clinique randomisé, versus étude non comparative).

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (cf. 2.2 **Prise en charge actuelle**) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (cf. 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de ELREXFIO (elranatamab) sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la survie médiane est courte (3 à 5 ans).
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Il existe des alternatives thérapeutiques chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs (cf. 2.2 **Prise en charge actuelle**).
- Dans l'attente des résultats de l'étude de phase III MagnetisMM-5, le rapport efficacité/effets indésirables de ELREXFIO (elranatamab) est important et reste à confirmer compte tenu de l'absence de donnée comparative par rapport aux alternatives disponibles dans la population visée et du recul insuffisant en termes de tolérance.

- Il s'agit d'un traitement chez les patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

#### → 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 :
  - impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie à ce jour non démontré ;
  - l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;
  - l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins en l'absence de données robustes permettant de l'étayer ;

ELREXFIO (elranatamab) 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 ELREXFIO (elranatamab), solution injectable au dosage de 40 mg/mL, est important en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ELREXFIO (elranatamab), solution injectable au dosage de 40 mg/mL, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, et aux posologies de l'AMM.**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase 1/2 non comparative, avec un taux de réponse globale (critère de jugement primaire) de 61% (IC<sub>95%</sub> [51,8 ; 69,6]) dans une situation engageant le pronostic vital ;
- de l'absence de donnée comparative avec une évaluation fondée sur une étude de phase II (MagnetisMM-3) dont les résultats ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique d'elranatamab par rapport aux alternatives disponibles chez les patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 ;
- d'un recul limité sur les données de tolérance d'elranatamab avec un suivi médian de 14,7 mois dans l'étude MagnetisMM-3 et un profil de marqué notamment par la survenue fréquente

- d'événements indésirables d'intérêt particuliers de faible grade dans la majorité des cas tels que les syndromes de relargage des cytokines (SRC) ainsi qu'une neurotoxicité (ICANS) ;
- d'un besoin médical partiellement couvert avec un intérêt à disposer d'une alternative supplémentaire chez des patients en rechute ou réfractaires ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 ;
  - et dans l'attente des résultats de l'étude de phase III (MagnetisMM-5) comparant elranatamab en monothérapie ou en association au daratumumab versus daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute/réfractaire ayant reçu au moins 1 ligne de traitement antérieure, et au maximum 3 lignes de traitement antérieures, dont le lenalidomide et un inhibiteur du protéasome ;

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente des résultats de l'étude de phase III MagnetisMM-5, **ELREXFIO (elranatamab) en monothérapie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

La Commission estime que le plan de développement de ELREXFIO (elranatamab) proposé par l'entreprise exploitante est de nature à fournir les données permettant d'actualiser son évaluation. Elle atteste que ce plan de développement est en cours, intégrant une étude clinique de phase III (MagnetisMM-5). Les résultats sont attendus avant le 31 décembre 2024 par la Commission, qui réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données en 2025.

## 5.5 Population cible

La population cible de ELREXFIO (elranatamab) correspond aux patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement et inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T.

En France, en 2018, le nombre de nouveaux cas de myélome multiple et de plasmocytome a été estimé à 5 442<sup>2</sup>. Le pourcentage de patients non symptomatiques et relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20 % (soit 820 à 1 090 patients). Le nombre de patients qui nécessiteraient un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est donc estimé entre 4 352 et 4 622.

En l'absence de nouvelles données épidémiologiques et historique, la suite de l'estimation se base sur l'extrapolation réalisée lors de l'évaluation de la spécialité TECVAYLI (teclistamab) le 08/03/2023<sup>17</sup> :

- L'estimation était basée sur des résultats d'une étude observationnelle rétrospective réalisée sur les bases de données de l'Assurance Maladie (données du Système National des Données de Santé (SNDS)) et qui concerne les patients de la cohorte MYLORD (Multiple MYeloma : an epidemiological study using SNIIRAM<sup>18</sup> Database). Il s'agit d'une cohorte française constituée de patients traités pour un myélome multiple en France. L'objectif principal de l'étude fournie

<sup>17</sup> Avis de la HAS du 08/03/2023 relatif à TECVAYLI (teclistamab). Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - TECVAYLI \(té-clistamab\) - Myélome multiple \(has-sante.fr\)](#)

<sup>18</sup> SNIIRAM : Système National Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie.

par le laboratoire était d'estimer la taille de la population des patients triple exposés (IP, IMiD et anti-CD38) et en rechute pour myélome multiple, de 2014 à 2019.

- Le nombre de patients nouvellement triple exposés en rechute et en 4<sup>ème</sup> ligne augmente avec le temps, passant de 78 patients en 2016 à 365 en 2017, 433 en 2018 et 502 en 2019. En extrapolant ces données à la période de 2020 à 2023, l'estimation médiane serait de 601 patients en 2020, 755 patients en 2021, 977 patients en 2022 et 1334 patients en 2023.

**La population cible de ELREXFIO (elranatamab) serait estimée à environ 1 300 patients par an.**

## 5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude de phase III (MagnetisMM-5) dont les résultats sont attendus avant le 31 décembre 2024. La Commission réévaluera cette spécialité à la lumière de ces données en 2025.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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

ELREXFIO 40 mg/mL, 24 avril 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)