

N/Réf. : 6 924 359 5

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

« ELRANATAMAB PFIZER 40 mg/mL, solution injectable »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 11 octobre 2022, complétée le 23 décembre 2022.

Nom du demandeur : Pfizer

Dénomination du médicament : ELRANATAMAB PFIZER 40 mg/mL, solution injectable

DCI/nom de code : Elranatamab

Indication thérapeutique revendiquée :

Elranatamab en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «ELRANATAMAB PFIZER 40 mg/mL, solution injectable» dans l'indication thérapeutique :

« Elranatamab en monothérapie est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Annexes :

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

L'elranatamab ne dispose à ce jour d'aucune AMM.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'un essai clinique N°EudraCT 2021-006052-14. La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du produit utilisé en essai clinique. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé évalué et autorisé en France dans le cadre de l'essai clinique susmentionné. Dans ce contexte, ces données ont d'ores et déjà été évaluées par l'ANSM et sont satisfaisantes dans le cadre de la présente demande d'accès précoce.

- Au plan clinique :

Besoin médical / nombre de patients estimés :

En France, le myélome multiple (MM) représente 2% de tous les cancers mais est la 2^{ème} hémopathie la plus fréquente après les lymphomes. En 2018, le nombre de nouveaux cas de MM a été estimé à 5 442 (dont 52% chez l'homme). L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme.

Malgré des avancées thérapeutiques majeures, le myélome multiple reste une maladie incurable caractérisée par de nombreuses rechutes. Au fil de ces rechutes successives, la maladie devient de plus en plus résistante aux traitements.

Les premières lignes de traitements incluent les trois principales classes de médicaments suivantes : inhibiteur du protéasome (IP), agent immunomodulateur (IMiD) et anticorps monoclonaux (anti-CD38).

Il est estimé que le nombre de patients éligibles à ce traitement par an en France serait de 400 patients maximum.

Efficacité

L'elranatamab est un anticorps bispécifique, sa liaison aux lymphocytes T exprimant le CD3 et aux cellules de myélome multiple exprimant le BCMA entraîne une cytotoxicité ciblée, médiée par les lymphocytes T.

Cette demande d'accès précoce est soutenue par une étude pivot, l'étude C1071003 ; cette étude de phase II ouverte, multicentrique, non randomisée, vise à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'elranatamab chez les patients atteints de myélome multiple en rechute et réfractaire.

L'étude comportait deux cohortes indépendantes:

- La cohorte A incluait des patients naïfs aux thérapies dirigées contre le récepteur BCMA, correspondant à l'indication de l'accès précoce sollicité ;
- La cohorte B incluait des patients ayant déjà été exposés à un traitement par CAR-T cells et/ou une thérapie anti-BCMA.

L'étude de phase II montre une efficacité de l'elranatamab à la dose proposée dans le cadre de la demande d'accès précoce :

- Au total, 123 patients ont été recrutés dans la cohorte A, seule cohorte présentée car correspondant à l'indication de l'accès précoce sollicité.

- Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (ORR). A la date de cut-off du 14 octobre 2022, avec un suivi médian de 10,4 mois (min : 0,2 – 20,1), l'ORR était de 61 % (IC 95 % : 51,8, 69,6 ; p <0,0001). Cette cohorte avait déjà atteint la limite de significativité en termes d'efficacité lors de l'analyse intermédiaire basée sur les 94 premiers patients traités.

Parmi les critères de jugements secondaires, au cut-off du 14 octobre 2022, on retrouve :

- Un taux de réponse complète de 27,6% (34/123) (IC95% : 20,0 ; 36,4),
- Une médiane de durée de réponse non atteinte avec 77,3% (58/75) des répondeurs toujours en réponse à la date de gel de base et une probabilité d'être toujours en réponse à 9 mois de 84,4% (IC95% : 72,7 ; 91,4),
- Une médiane de survie sans progression (PFS) non atteinte (min-max : 10,4 – NA) et une probabilité d'absence de progression ou de décès à 9 mois de 63,0% (IC95% : 53,2 ; 71,4),
- Une médiane de survie globale (OS) non atteinte (min-max : NA – NA) et une probabilité d'être en vie à 9 mois de 70,3% (IC95% : 61,3 ; 77,6),

Les données d'efficacité sont donc en faveur de l'utilisation de l'elranatamab dans l'indication revendiquée dans le cadre de la présente demande d'AP.

Sécurité :

Les analyses de sécurité étaient basées sur les 187 participants ayant reçu au moins une dose du médicament à la dose recommandée dans les essais cliniques.

Le syndrome de relargage des cytokines (CRS) est un des effets indésirables les plus fréquemment rapportés après administration d'elranatamab, observé chez 58,8% des patients. La quasi-totalité des cas était de grade 1 ou 2 et l'augmentation progressive des doses à l'initiation du traitement permet de limiter ce risque. Des neurotoxicités sont également rapportées, en l'occurrence, les neurotoxicités associées aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS) ont été observées chez 4,3% des patients. Des neuropathies périphériques sont aussi observées chez 18.7 % des patients.

Parmi les effets indésirables rencontrés le plus fréquemment avec l'elranatamab, on retrouve également des effets hématologiques de type anémie (52.9%), neutropénies (44.4%), diarrhée (36.4%), thrombocytopénie (34.2%) et lymphopénie (28.9%) ainsi que des infections qui peuvent être prises en charge médicalement.

Une surveillance particulière concernant les CRS, les neurotoxicités et les infections doit être mise en place de manière continue durant l'intégralité de la durée de traitement afin d'assurer au mieux la sécurité des patients éligibles à ce traitement.

Au regard de ces éléments, les données cliniques sont donc estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce.

Compte tenu de ce qui précède, L'ANSM considère que le rapport bénéfice/risque de l'elranatamab est fortement présumé favorable 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 du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice