

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ELRANATAMAB PFIZER 40 mg/mL, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient 40 mg d'elranatamab*.

Chaque flacon unidose contient 76 mg d'elranatamab dans 1,9 mL.

Pour les recommandations de manipulation, voir rubrique 6.6.

*L'elranatamab est un anticorps bispécifique de type immunoglobuline G2 (IgG2) kappa issu de deux anticorps monoclonaux (AcM), un AcM anti-BCMA et un AcM anti-CD3. L'elranatamab est produit en utilisant deux lignées cellulaires recombinantes d'ovaire de hamster chinois.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection).

Solution liquide limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle, avec un pH de 5,8.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ELRANATAMAB PFIZER est indiqué en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par ELRANATAMAB PFIZER doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du myélome multiple.

ELRANATAMAB PFIZER doit être administré par un professionnel de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour gérer les réactions sévères, y compris le syndrome de relargage des cytokines (SRC) et le syndrome de neurotoxicité associée aux cellules immunitaires effectrices (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) (voir rubrique 4.4).

Posologie

Schéma posologique recommandé

Le schéma posologique recommandé d'ELRANATAMAB PFIZER est présenté dans le Tableau 1. Les doses recommandées d'ELRANATAMAB PFIZER en sous-cutanée sont une escalade de dose de 12 mg au jour 1 et de 32 mg au jour 4, suivi d'une dose complète de traitement de 76 mg par semaine de la semaine 2 à la semaine 24.

Pour les patients ayant reçu au moins 24 semaines de traitement par ELRANATAMAB PFIZER et ayant obtenu une réponse, l'intervalle entre les doses doit passer à 2 semaines.

Le traitement par ELRANATAMAB PFIZER doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Une prémédication doit être administrée avant les trois premières doses du schéma posologique d'ELRANATAMAB PFIZER, qui comprend une dose d'escalade 1 (12 mg), une dose d'escalade 2 (32 mg) et une première dose complète de traitement d'ELRANATAMAB PFIZER (76 mg), comme décrit dans le tableau 1.

ELRANATAMAB PFIZER doit être administré en sous-cutanée selon le schéma d'escalade de dose du Tableau 1 afin de réduire l'incidence et la sévérité des SRC et ICANS. En raison du risque de SRC et ICANS, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des signes et symptômes pendant 48h

après chacune des 2 doses d'escalade du schéma posologique d'ELRANATAMAB PFIZER et il convient de demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé (voir rubrique 4.4)

Tableau 1. Schéma posologique d'ELRANATAMAB PFIZER

Schéma posologique	Semaine/Jour	Posologie	
Schéma d'escalade de dose ^{a,b}	Semaine 1 : jour 1	Palier 1 de l'escalade de dose	12 mg SC
	Semaine 1 : jour 4	Palier 2 de l'escalade de dose	32 mg SC
Schéma posologique hebdomadaire ^{a,c,d}	Semaine 2 – 24 : jour 1	Dose de traitement complète	76 mg SC une fois par semaine
Schéma posologique toutes les 2 semaines ^{d,e}	A partir de la semaine 25 : jour 1	Dose de traitement complète	76 mg SC une fois toutes les 2 semaines

Abréviations : SC = sous-cutanée

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

Doses omises

Si une dose d'ELRANATAMAB PFIZER est omise, la dose doit être administrée dès que possible et le schéma posologique doit être ajusté, si besoin, afin de maintenir l'intervalle entre les doses (voir Tableau 1).

Prémédication recommandée

La prémédication suivante doit être administrée environ 1 heure avant les trois premières doses du schéma posologique d'ELRANATAMAB PFIZER, qui comprend une dose d'escalade 1, une dose d'escalade 2 et première dose complète de traitement comme décrit dans le Tableau 1 pour réduire le risque de SRC (voir rubrique 4.4) :

- Paracétamol (ou équivalent) 500 mg par voie orale
- Dexaméthasone (ou équivalent) 20 mg par voie orale ou intraveineuse
- Diphénhydramine (ou équivalent) 25 mg par voie orale

Réintroduction d'ELRANATAMAB PFIZER après un report de dose

Si une dose d'ELRANATAMAB PFIZER est reportée, le traitement doit être réintroduit en suivant les recommandations listées dans le Tableau 2 et repris selon le schéma posologique d'ELRANATAMAB PFIZER (voir Tableau 1). Les prémédications doivent être administrées comme indiqué dans le Tableau 2.

Tableau 2. Recommandations de réintroduction du traitement par ELRANATAMAB PFIZER après un report de dose

Dernière dose administrée	Durée du délai depuis la dernière dose administrée	Action
Palier 1 de l'escalade de dose	Toute durée	Réinitier le schéma d'escalade de dose d'ELRANATAMAB PFIZER au palier 2 de l'escalade de dose (32 mg) ^a . Si toléré, augmenter à 76 mg 4 jours plus tard.

Tableau 2. Recommandations de réintroduction du traitement par ELRANATAMAB PFIZER après un report de dose

Dernière dose administrée	Durée du délai depuis la dernière dose administrée	Action
Palier 2 de l'escalade de dose	Plus de deux semaines	Réinitialiser le schéma d'escalade de dose d'ELRANATAMAB PFIZER au palier 2 de l'escalade de dose (32 mg) ^a . Si toléré, augmenter à 76 mg 1 semaine plus tard.
Toutes doses complète	Plus de quatre semaines	Réinitialiser le schéma d'escalade de dose d'ELRANATAMAB PFIZER au palier 2 de l'escalade de dose (32 mg) ^a . Si toléré, augmenter à 76 mg 1 semaine plus tard.

a. Les prémédications doivent être administrées avant la dose d'ELRANATAMAB PFIZER.

Modifications de dose d'ELRANATAMAB PFIZER

Les diminutions de dose d'ELRANATAMAB PFIZER ne sont pas recommandées.

Des reports de dose peuvent être nécessaires pour gérer les toxicités liées à ELRANATAMAB PFIZER (voir rubrique 4.4). Les recommandations sur la réintroduction d'ELRANATAMAB PFIZER après un report de dose sont listées dans le Tableau 2.

Les Tableaux 4 et 5 présentent, respectivement, les actions recommandées en cas de SRC ou ICANS (voir rubrique 4.4).

Le Tableau 3 présente les actions recommandées en cas d'effets indésirables suite à l'administration d'ELRANATAMAB PFIZER.

Table 3. Modifications de dose en cas d'autres effets indésirables

Effets indésirables	Gravité	Actions
Effets indésirables hématologiques (voir rubrique 4.8)	Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $0.5 \times 10^9/L$	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre ELRANATAMAB PFIZER jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit égal ou supérieur^b à $0.5 \times 10^9/L$
	Neutropénie fébrile	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre ELRANATAMAB PFIZER jusqu'à ce que le nombre absolu de neutrophiles soit égal ou supérieur à $1 \times 10^9/L$ et que la fièvre soit résolue^b
	Hémoglobine inférieure à 8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre ELRANATAMAB PFIZER jusqu'à ce que l'hémoglobine soit égale ou supérieure^b à 8 g/dL
	Numération plaquettaire inférieure à 25 000/ μL Numération plaquettaire entre 25 000/ μL et 50 000/ μL avec saignement	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre ELRANATAMAB PFIZER jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit égale ou supérieure à 25 000/μL et qu'il n'y ait aucun signe de saignement^b
Autres effets indésirables non hématologiques ^a (voir rubrique 4.8)	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre ELRANATAMAB PFIZER jusqu'à la récupération au Grade 1 ou moins ou à l'état initial^b Arrêter définitivement si la récupération ne se produit pas.

a. Basé sur les critères de terminologie communs du National Cancer Institute pour les événements indésirables (NCI-CTCAE), version 5.0.

b. Voir Tableau 2 pour les recommandations sur la réintroduction d'ELRANATAMAB PFIZER après un report de dose (voir rubrique 4.2).

Populations particulières

Personnes âgées (65 ans et plus)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée. ELRANATAMAB PFIZER n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère. L'effet de l'insuffisance hépatique modérée à sévère sur la pharmacocinétique d'ELRANATAMAB PFIZER n'a pas été étudié (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'ELRANATAMAB PFIZER dans la population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans).

Mode d'administration

ELRANATAMAB PFIZER est administré par injection sous-cutanée uniquement. Pour les instructions de manipulation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du médicament administré doivent être clairement enregistrés.

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Un syndrome de relargage des cytokines, incluant des réactions d'issue fatale ou mettant en jeu le pronostic vital, peut survenir chez les patients recevant ELRANATAMAB PFIZER.

Les signes et symptômes cliniques du SRC peuvent inclure, sans s'y limiter, une fièvre, une hypoxie, des frissons, une hypotension, une tachycardie, une céphalée et une élévation des enzymes hépatiques.

Le traitement par ELRANATAMAB PFIZER doit être initié selon le schéma d'escalade de dose afin de réduire le risque de SRC et les patients doivent être surveillés suite à l'administration d'ELRANATAMAB PFIZER en conséquence. Une prémédication doit être administrée avant les trois premières doses d'ELRANATAMAB PFIZER du schéma posologique afin de réduire le risque de SRC (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé de conseiller aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou de symptômes de SRC.

Prise en charge du syndrome de relargage des cytokines

Le SRC doit être identifié à partir de manifestations cliniques. Les patients doivent être évalués et traités pour les autres causes de fièvre, d'hypoxie et d'hypotension.

Dès le premier signe de SRC, ELRANATAMAB PFIZER doit être suspendu et les patients doivent être immédiatement évalués en vue d'une hospitalisation. Le SRC doit être pris en charge conformément aux recommandations du Tableau 4 et une prise en charge supplémentaire doit être envisagée conformément aux directives institutionnelles locales. Les soins de support pour le SRC (y compris, mais sans s'y limiter, les traitements antipyrétiques, l'administration de solutés de remplissage par voie intraveineuse, les vasopresseurs, les inhibiteurs d'IL-6 ou du récepteur IL-6, l'oxygène d'appoint, etc.) doivent être administrés comme il convient. Il faut envisager des analyses biologiques pour surveiller la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), les paramètres hématologiques, ainsi que les fonctions pulmonaire, cardiaque, rénale et hépatique.

Tableau 4. Recommandations pour la prise en charge du SRC

Grade	Symptôme de présentation	de	Recommandations de prise en charge
--------------	---------------------------------	-----------	---

Grade	Symptôme de présentation	Recommandations de prise en charge
Grade 1	Température $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre ELRANATAMAB PFIZER jusqu'à ce que le SRC soit résolu^c.
Grade 2	Température $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\text{b}}$ avec soit : <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension répondant aux solutés de remplissage et ne nécessitant pas de vasopresseurs, et/ou • Besoin en oxygène par canule nasale à faible débit^d ou insufflateur 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre ELRANATAMAB PFIZER jusqu'à ce que le SRC soit résolu^c. • Surveiller les patients quotidiennement pendant 48 après la dose suivante d'ELRANATAMAB PFIZER. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé
Grade 3 (première occurrence)	Température $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec soit : <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, et/ou • Besoin en oxygène par canule nasale à haut débit^d, masque facial simple, masque sans réinhalation ou masque Venturi 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre ELRANATAMAB PFIZER jusqu'à ce que le SRC soit résolu^c. • Fournir des soins de support, qui peuvent inclure des soins intensifs. • Surveiller les patients quotidiennement pendant 48 après la dose suivante d'ELRANATAMAB PFIZER. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé
Grade 3 (recurrence)	Température $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec soit : <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension nécessitant un vasopresseur avec ou sans vasopressine, et/ou • Besoin en oxygène par canule nasale à haut débit^d, masque facial simple, masque sans réinhalation ou masque Venturi 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre définitivement le traitement par ELRANATAMAB PFIZER. • Fournir des soins de support, qui peuvent inclure des soins intensifs.
Grade 4	Température $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec soit : <ul style="list-style-type: none"> • Hypotension nécessitant plusieurs vasopresseurs (à l'exclusion de la vasopressine), et/ou • Besoin en oxygène par pression positive (par ex., ventilation par pression positive continue [CPAP: continuous positive airway pressure], pression positive à deux niveaux [BiPAP : bilevel positive airway 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre définitivement le traitement par ELRANATAMAB PFIZER. • Fournir des soins de support, qui peuvent inclure des soins intensifs.

Grade	Symptôme de présentation	Recommandations de prise en charge
	pression], intubation et ventilation mécanique).	

a. Basé sur le classement 2019 de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) pour le SRC.

b. Attribué au SRC. La fièvre peut ne pas toujours être présente en même temps que l'hypotension ou l'hypoxie car elle peut être masquée par des interventions telles que des antipyrétiques ou un traitement anti-cytokine.

c. Voir Tableau 2 pour les recommandations sur la réintroduction d'ELRANATAMAB PFIZER après un report de dose (voir rubrique 4.2).

d. La canule nasale à faible débit est ≤ 6 L/min et la canule nasale à haut débit est > 6 L/min.

Toxicités neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)

Des toxicités neurologiques graves ou engageant le pronostic vital, y compris l'ICANS, peuvent survenir après le traitement par ELRANATAMAB PFIZER.

Les signes ou symptômes de toxicité neurologique doivent être surveillés chez les patients pendant le traitement par ELRANATAMAB PFIZER.

Il convient de conseiller aux patients de consulter un médecin en cas de signes ou symptômes de toxicité neurologique.

En raison du risque d'ICANS, il convient de recommander aux patients de ne pas conduire de véhicule ni d'utiliser des machines lourdes pendant le schéma d'escalade de dose d'ELRANATAMAB PFIZER et pendant 48 heures après avoir reçu chacune des 2 doses d'escalade d'ELRANATAMAB PFIZER et en cas de nouvelle apparition de symptômes neurologiques (voir rubriques 4.2 et 4.7).

Prise en charge des toxicités neurologiques

Dès le premier signe de toxicité neurologique, y compris l'ICANS, l'administration d'ELRANATAMAB PFIZER doit être suspendue et une évaluation neurologique doit être envisagée. Les autres causes de symptômes neurologiques doivent être écartées. Les patients doivent être immédiatement évalués et traités en fonction de la gravité. Un traitement de support, pouvant inclure des soins intensifs, doit être mis en place en cas de toxicité neurologique sévère ou engageant le pronostic vital. La prise en charge générale de la toxicité neurologique (par ex., ICANS avec ou sans SRC concomitant) est résumée dans le Tableau 5. Il convient de demander aux patients qui ont présenté lors de la dose précédente d'ELRANATAMAB PFIZER un ICANS de grade 2 ou plus, de rester à proximité d'un établissement de santé et de faire l'objet d'une surveillance quotidienne des signes et symptômes pendant 48 heures après la prochaine dose.

Tableau 5. Recommandations pour la prise en charge de l'ICANS

Grade ^a	Symptômes actuels ^b	Actions
Grade 1	Score ICE 7-9 ^c Ou niveau de conscience diminué ^d : se réveille spontanément.	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre ELRANATAMAB PFIZER jusqu'à ce que l'ICANS soit résolu.^e • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation par un neurologue et d'autres spécialistes pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies. • Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives.
Grade 2	Score ICE 3-6 ^c Ou niveau de conscience diminué ^d : se réveille à la voix ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre ELRANATAMAB PFIZER jusqu'à ce que l'ICANS soit résolu.^e • Administrer de la dexaméthasone^f 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement. • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation par un neurologue et d'autres spécialistes pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies.

Grade ^a	Symptômes actuels ^b	Actions
		<ul style="list-style-type: none"> • Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. • Surveiller les patients quotidiennement pendant 48 après la dose suivante d'ELRANATAMAB PFIZER. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé.
Grade 3 (Première occurrence)	<p>Score ICE 0-2^c</p> <p>Ou niveau de conscience diminué^d : ne se réveille qu'au stimulus tactile,</p> <p>ou crises convulsives^d, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou - crises non convulsives à l'électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent avec une intervention, <p>ou pression intracrânienne élevée : œdème focal/local sur la neuro-imagerie^d</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre ELRANATAMAB PFIZER jusqu'à ce que l'ICANS soit résolu.^e • Administrer de la dexaméthasone^f 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement. • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation par un neurologue et d'autres spécialistes pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies. • Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. • Fournir des soins de support, qui peuvent inclure des soins intensifs. • Surveiller les patients quotidiennement pendant 48 après la dose suivante d'ELRANATAMAB PFIZER. Demander aux patients de rester à proximité d'un établissement de santé.
Grade 3 (récurrence)	<p>Score ICE 0-2^c</p> <p>Ou niveau de conscience diminué^d : ne se réveille qu'au stimulus tactile,</p> <p>ou crises convulsives^d, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - toute crise clinique, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou - crises non convulsives à l'électroencéphalogramme (EEG) qui disparaissent avec une intervention, <p>ou pression intracrânienne élevée : œdème focal/local sur la neuro-imagerie^d</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre définitivement ELRANATAMAB PFIZER. • Administrer de la dexaméthasone^f 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement. • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation par un neurologue et d'autres spécialistes pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies. • Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. • Fournir des soins de support, qui peuvent inclure des soins intensifs.
Grade 4	<p>Score ICE 0^c</p> <p>Ou niveau de conscience diminué^c : soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le patient ne peut pas être réveillé ou a besoin de stimuli tactiles vigoureux ou répétés pour s'éveiller, ou • stupeur ou coma, <p>ou crises convulsives^d, soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • crise prolongée (> 5 min) engageant le pronostic vital du patient, ou • crises cliniques ou électriques répétées sans retour à l'état initial dans l'intervalle, 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre définitivement ELRANATAMAB PFIZER. • Administrer de la dexaméthasone^f 10 mg par voie intraveineuse toutes les 6 heures. Continuer la dexaméthasone jusqu'à la résolution à un grade inférieur ou égal à 1, puis diminuer progressivement. • Alternativement, envisager l'administration de méthylprednisolone 1 000 mg par jour par voie intraveineuse pendant 3 jours. • Surveiller les symptômes neurologiques et envisager une consultation par un neurologue et d'autres spécialistes pour une évaluation et une prise en charge plus approfondies. • Envisager des médicaments antiépileptiques non sédatifs (par ex. le lévétiracétam) pour la prévention de crises convulsives. • Fournir des soins de support, qui peuvent inclure des

Grade ^a	Symptômes actuels ^b	Actions
	ou troubles moteurs ^d : <ul style="list-style-type: none"> • faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie, ou pression intracrânienne élevée/œdème cérébral ^d , avec des signes/symptômes tels que : <ul style="list-style-type: none"> • œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou • postures de décérébration ou de décortication, ou • paralysie du nerf crânien VI, ou • œdème papillaire, ou • triade de Cushing. 	soins intensifs.

- a. Basé sur le classement 2019 de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) pour l'ICANS.
- b. La prise en charge est déterminée par l'événement le plus grave, non attribuable à une autre cause.
- c. Si le patient est éveillé et capable d'effectuer une évaluation de l'encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices (ICE), évaluez : Orientation (orientée vers l'année, le mois, la ville, l'hôpital = 4 points); Dénomination (nommer 3 objets, par exemple pointer vers horloge, stylo, bouton=3 points) ; Suivre les commandes (par exemple, « montrez-moi 2 doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue » = 1 point) ; Rédaction (capacité à écrire une phrase standard = 1 point) ; et Attention (comptez à rebours de 100 à 10 = 1 point). Si le patient n'est pas réveillé et incapable d'effectuer l'évaluation ICE (Grade 4 ICANS) = 0 points.
- d. Non imputable à aucune autre cause.
- e. Voir Tableau 2 pour les recommandations sur la réintroduction d'ELRANATAMAB PFIZER après un report de dose (voir rubrique 4.2).
- f. Toutes les références relatives à l'administration de dexaméthasone sont la dexaméthasone ou équivalent.

Infections

Des infections sévères, engageant le pronostic vital ou d'issue fatale, ont été rapportées chez des patients recevant ELRANATAMAB PFIZER (voir rubrique 4.8).

Un traitement par ELRANATAMAB PFIZER ne doit pas être initié chez les patients ayant une infection active. Les patients doivent être surveillés afin de détecter les signes et symptômes d'infection avant et pendant le traitement par ELRANATAMAB PFIZER et doivent être traités de manière appropriée. ELRANATAMAB PFIZER doit être suspendu selon la gravité comme indiqué dans le Tableau 3 (voir rubrique 4.2) Les antimicrobiens et antiviraux prophylactiques doivent être administrés conformément aux directives institutionnelles locales. Un traitement par immunoglobuline sous-cutanée ou intraveineuse (IgIV) doit être envisagé, selon le cas.

Neutropénie

Des neutropénies et des neutropénies fébriles ont été rapportées chez des patients ayant reçu ELRANATAMAB PFIZER (voir rubrique 4.8).

La numération de la formule sanguine doit être contrôlée au début du traitement et périodiquement pendant le traitement par ELRANATAMAB PFIZER. Les soins de support doivent être fournis conformément aux recommandations locales en vigueur. Les patients présentant une neutropénie doivent être surveillés pour détecter des signes d'infection.

Le traitement par ELRANATAMAB PFIZER doit être suspendu comme indiqué dans le Tableau 3 (voir rubrique 4.2).

Hypogammaglobulinémie

Une hypogammaglobulinémie a été rapportée chez les patients recevant ELRANATAMAB PFIZER.

Les taux d'immunoglobulines doivent être surveillés pendant le traitement par ELRANATAMAB PFIZER. Un traitement d'immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée est recommandé si les taux d'IgG est inférieur à 400 mg/dL et les patients doivent être traités selon les

recommandations locales en vigueur, y compris la prévention des infections et la prophylaxie antimicrobienne.

Utilisation concomitante de vaccins à virus vivants

La sécurité de l'immunisation par des vaccins à virus vivant pendant ou après un traitement par ELRANATAMAB PFIZER n'a pas été étudiée. La vaccination par des vaccins à virus vivant n'est pas recommandée dans les 4 semaines précédant la première dose d'ELRANATAMAB PFIZER, et au cours du traitement par ELRANATAMAB PFIZER.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec ELRANATAMAB PFIZER.

Le relargage initial des cytokines en début de traitement par ELRANATAMAB PFIZER pourrait inhiber les enzymes du cytochrome (CYP) 450. Le risque le plus élevé d'interaction est attendu pendant le schéma d'escalade de dose de ELRANATAMAB PFIZER et jusqu'à 7 jours après un SRC. Pendant cette période, la toxicité ou les concentrations de médicaments (par exemple, la ciclosporine) doivent être surveillées chez les patients qui reçoivent de manière concomitante des substrats du CYP ayant un index thérapeutique étroit. La dose du médicament concomitant doit être ajustée si nécessaire.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement par ELRANATAMAB PFIZER et pendant 5 mois après la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données chez la femme enceinte ni chez l'animal sur l'utilisation d'ELRANATAMAB PFIZER pendant la grossesse. Les immunoglobulines (IgG) humaines traversent le placenta après le premier trimestre de la grossesse. Sur la base du mécanisme d'action, elranatamab pourrait nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, et par conséquent ELRANATAMAB PFIZER n'est pas recommandé pendant la grossesse.

ELRANATAMAB PFIZER est associé à une hypogammaglobulinémie. Par conséquent, l'évaluation des taux d'immunoglobulines chez les nouveau-nés de mères traitées par ELRANATAMAB PFIZER doit être envisagée.

Il convient de vérifier chez les femmes en âge de procréer qu'une grossesse n'est pas en cours avant d'initier un traitement par ELRANATAMAB PFIZER.

Allaitement

On ne sait pas si elranatamab est excrété dans le lait humain ou animal, s'il affecte les nourrissons allaités ou s'il affecte la production de lait. On sait que les immunoglobulines G (IgG) humaines sont excrétées dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu et l'allaitement n'est donc pas recommandé pendant le traitement par ELRANATAMAB PFIZER et jusqu'à 5 mois après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet d'ELRANATAMAB PFIZER sur la fertilité humaine. Les effets sur la fertilité mâle et femelle n'ont pas été évalués lors des études réalisées chez l'animal.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

ELRANATAMAB PFIZER peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison du risque d'ICANS, les patients recevant ELRANATAMAB PFIZER sont exposés à un risque de diminution du niveau de conscience (voir rubrique 4.8). Il convient de demander aux patients d'éviter de conduire et d'utiliser des machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant et 48 heures après avoir reçu chacune des deux doses d'escalade d'ELRANATAMAB PFIZER du schéma posologique et en cas de nouvelle apparition de symptôme neurologique jusqu'à résolution de tout symptôme neurologique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'ELRANATAMAB PFIZER a été évaluée dans l'étude MagnetisMM3 (voir rubrique 5.1), dans laquelle 183 patients adultes atteints de myélome multiple ont reçu le schéma posologique recommandé d'ELRANATAMAB PFIZER. La durée médiane de traitement par ELRANATAMAB PFIZER était de 4,1 mois (intervalle : 0,03 - 14,9 mois). Les effets indésirables les plus fréquents tous grades confondus observés chez les patients comprenaient : SRC (57.9%), anémie (53.6%), neutropénie (44.3%), fatigue (42.6%), diarrhée (35.5%), thrombocytopénie (35.0%), lymphopénie (29.5%), diminution de l'appétit (26.2%), rash (25.7%), arthralgie (21.9%), nausée (21.3%), hypokaliémie (21.3%), fièvre (21.3%), réaction au site d'injection (21.3%), et peau sèche (20.8%).

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 57,9 % des patients ayant reçu ELRANATAMAB PFIZER notamment : pneumonie (25.1%), sepsis (13.1%), SRC (12.6%), anémie (5.5%), infection des voies aériennes supérieures (4.4%), infection des voies urinaires (3.3%), dyspnée (2.2%), et neutropénie fébrile (2.2%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 6 résume les effets indésirables survenus chez les patients recevant la dose recommandée d'ELRANATAMAB PFIZER. Les données de sécurité d'ELRANATAMAB PFIZER ont également été évaluées sur l'ensemble de la population traitée (N=265) sans qu'aucun effet indésirable supplémentaire n'ait été identifié.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont énumérés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, le cas échéant, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 6. Effets indésirables rapportés chez les patients atteints de myélome multiple traités par ELRANATAMAB PFIZER dans MagnetisMM-3 à la dose recommandée

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence (tous grades confondus)	N=183	
			Tous grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Infections et infestations	Pneumonie ^a	Très fréquent	31,7	19,1
	Sepsis ^b	Très fréquent	15,3	10,9
	Infections des voies aériennes supérieures ^c	Très fréquent	34,4	4,9
	Infections des voies urinaires ^d	Très fréquent	12,0	4,4
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie ^e	Très fréquent	44,3	42,6
	Anémie ^f	Très fréquent	53,6	42,1
	Thrombocytopénie ^g	Très fréquent	35,0	25,1
	Lymphopénie ^h	Très fréquent	29,5	27,3
	Leucopénie ⁱ	Très fréquent	15,8	10,9
	Neutropénie fébrile	Fréquent	2,2	2,2
Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage des cytokines	Très fréquent	57,9	0,5
	Hypogammaglobulinémie ^j	Très fréquent	13,1	2,2
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué	Très fréquent	26,2	1,1
	Hypokaliémie	Très fréquent	21,3	8,2
	Hypophosphatémie	Fréquent	6,0	0,5
Affections du	Syndrome de neurotoxicité associé aux cellules	Fréquent	3,3	1,1

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence (tous grades confondus)	N=183	
			Tous grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)
système nerveux	effectrices de l'immunité			
	Neuropathie périphérique ^k	Très fréquent	13,7	1,1
	Céphalée	Très fréquent	18,0	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée ^l	Très fréquent	15,8	3,8
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Très fréquent	35,5	1,1
	Nausée	Très fréquent	21,3	0
Affections cutanées et du tissu sous-cutané	Rash ^m	Très fréquent	25,7	0
	Peau sèche ⁿ	Très fréquent	20,8	0
Affections Musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Arthralgie ^o	Très fréquent	21,9	1,1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection ^p	Très fréquent	37,2	0
	Fièvre	Très fréquent	21,3	2,7
	Fatigue ^q	Très fréquent	42,6	5,5
Investigations	Elévations des transaminases ^r	Très fréquent	15,8	4,9

Les événements indésirables sont codés à l'aide de MedDRA Version 25.0.

a. La pneumonie comprend la pneumonie, la pneumonie COVID-19, l'aspergillose bronchopulmonaire, l'infection des voies respiratoires inférieures, la pneumonie à pneumocystis jirovecii, la pneumonie adénovirale, la pneumonie bactérienne, la pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie fongique, pneumonie grippale, pneumonie pseudomonale, pneumonie virale.

b. La septicémie comprend la septicémie, la bactériémie, la bactériémie liée au dispositif, la septicémie liée au dispositif, la bactériémie à Escherichia, la septicémie à Escherichia, la septicémie à klebsiella, la septicémie à pseudomonal, le choc septique, la bactériémie staphylococcique, la septicémie staphylococcique, la septicémie streptococcique, l'urosepsie.

c. L'infection des voies respiratoires supérieures comprend l'infection des voies respiratoires supérieures, la sinusite, la sinusite aiguë, la pharyngite, la rhinite, l'infection à rhinovirus, l'infection virale des voies respiratoires supérieures, la bronchite virale, la sinusite chronique, la rhinopharyngite, la sinusite bactérienne, la bronchite, l'infection virale des voies respiratoires.

d. L'infection urinaire comprend l'infection urinaire, la cystite, l'infection urinaire bactérienne, l'infection urinaire à Escherichia, l'infection urinaire à entérocoque.

e. La neutropénie comprend la neutropénie, la diminution du nombre de neutrophiles, la diminution du pourcentage de neutrophiles, la neutropénie cyclique, l'agranulocytose, la granulocytopenie, la diminution du nombre de granulocytes.

f. L'anémie comprend l'anémie, la diminution de l'hémoglobine, la diminution du nombre de globules rouges, la diminution de l'hématocrite, l'anémie normochrome, l'anémie normocytaire, l'anémie normocytaire normochrome, l'aplasie des globules rouges purs.

g. La thrombocytopenie comprend la thrombocytopenie, la numération plaquettaire diminuée.

h. La lymphopénie comprend la lymphopénie, la diminution du nombre de lymphocytes, la diminution du pourcentage de lymphocytes, la diminution des lymphocytes CD4, la diminution du pourcentage de lymphocytes CD4, la diminution des lymphocytes CD8, la diminution du pourcentage de lymphocytes CD8.

i. La leucopénie comprend la leucopénie, la diminution du nombre de globules blancs.

j. L'hypogammaglobulinémie inclut les participants présentant des événements indésirables tels que la diminution de l'immunoglobuline G sérique, l'hypogammaglobulinémie, la diminution des immunoglobulines.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence (tous grades confondus)	N=183	
			Tous grade (%)	Grade 3 ou 4 (%)

k. La neuropathie périphérique comprend la neuropathie sensorielle périphérique, la paresthésie, la neuropathie sensorimotrice périphérique, la dysesthésie, la neuropathie périphérique, la neuropathie motrice périphérique, le syndrome de Guillain-Barré, l'hypoesthésie, la névralgie, la polyneuropathie.

l. La dyspnée comprend la dyspnée, la dyspnée d'effort, la détresse respiratoire.

m. L'éruption cutanée comprend la dermatite exfoliative, la dermatite exfoliative généralisée, l'érythème, le syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, l'éruption cutanée, l'éruption érythémateuse, l'éruption maculaire, l'éruption maculo-papuleuse, l'éruption pustuleuse, l'exanthème intertrigineux et en flexion symétrique lié au médicament.

n. La peau sèche comprend la peau sèche, l'exfoliation de la peau.

o. L'arthralgie comprend l'arthralgie, la douleur dans les extrémités.

p. La réaction au site d'injection comprend la réaction au site d'injection, l'érythème au site d'injection, le prurit au site d'injection, l'éruption cutanée au site d'injection, l'induration au site d'injection, la douleur au site d'injection, l'urticaire au site d'injection, la sécheresse au site d'injection, l'hémorragie au site d'injection, l'inflammation au site d'injection.

q. La fatigue comprend la fatigue, l'asthénie, le malaise.

r. L'augmentation des transaminases comprend l'augmentation de l'alanine aminotransférase et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Syndrome de relargage des cytokines (SRC)

Un SRC a été observé chez 57,9% des patients qui ont reçu ELRANATAMAB PFIZER au schéma posologique recommandé (voir rubrique 4.2), avec un SRC de Grade 1 chez 43,7% des patients, un SRC de Grade 2 chez 13,7% des patients et un SRC de Grade 3 chez 0,5% des patients. La plupart des patients ont présenté un SRC après la première escalade de dose (43,2%) ou la seconde escalade de dose (19,1%), 7,1% des patients ont présenté un SRC après la première dose de traitement complète et 1,6% des patients après une dose ultérieure. Un SRC récurrent a été observé chez 13,1% des patients. Le délai médian d'apparition était de 2 jours (intervalle de 1 à 9 jours) après la dose la plus récente, avec une durée médiane de 2 jours (intervalle de 1 à 19 jours).

Parmi les patients ayant développé un SRC, les symptômes associés comprenaient fièvre (99,0%), hypoxie (11,4%) et hypotension (21,0%). Parmi les patients ayant reçu ELRANATAMAB PFIZER au schéma posologique recommandé, 19,1 % ont reçu le tocilizumab (ou le siltuximab) et 8,7% ont reçu un traitement par corticoïdes comme traitement du SRC.

Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS)

Des cas d'ICANS ont été observés chez 3,3% des patients recevant ELRANATAMAB PFIZER au schéma posologique recommandé (voir rubrique 4.2). La majorité des patients ont présenté un ICANS après la première escalade de dose (2,7%), 1 (0,5%) patient a présenté un ICANS après la seconde escalade de dose et 1 (0,5%) patient a présenté un ICANS après une dose ultérieure. Un ICANS récurrent a été observé chez 1,1% des patients. Le délai médian d'apparition était de 3 jours (intervalle de 1 à 4 jours) après la dose la plus récente, avec une durée médiane de 2 jours (intervalle de 1 à 18 jours).

L'apparition de l'ICANS peut être concomitante avec le SRC, après la résolution du SRC ou en l'absence de SRC. Les symptômes les plus fréquents de l'ICANS comprenaient un niveau de conscience diminué et des scores d'encéphalopathie associée aux cellules immunitaires effectrices (ICE) de grade 1 ou 2. Parmi les patients ayant reçu ELRANATAMAB PFIZER au schéma posologique recommandé, 2,2% ont reçu un traitement par corticoïdes, 1,1 % ont reçu le tocilizumab (ou le siltuximab) et 0,5% ont reçu l'anakinra comme traitement de l'ICANS.

Immunogénicité

Dans les données de sécurité regroupées (jusqu'à 24 mois), en cours de traitement, 20 des 240 participants évaluable pour l'immunogénicité (8,3 %) ont été traités avec ELRANATAMAB PFIZER à la posologie recommandée ont développé des anticorps anti-elranatamab. Aucun effet cliniquement

significatif des anticorps anti-médicaments (ADA) sur la pharmacocinétique, la sécurité ou l'efficacité d'elranatamab n'a été identifié.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Aucun participant n'a déclaré un surdosage d'elranatamab dans le programme d'étude clinique et la dose maximale tolérée n'a pas été déterminée. Dans les études cliniques, des doses jusqu'à 76 mg chaque semaine ont été administrées.

Traitement

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé pour détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être immédiatement instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux, code ATC : non encore attribué.

Mécanisme d'action

L'elranatamab est un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T dirigé par l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA) qui se lie au BCMA à la surface des plasmocytes, des plasmoblastes et des cellules de myélome multiple et à CD3-epsilon à la surface des lymphocytes T, entraînant la cytolyse sélective de ces cellules exprimant BCMA. L'activité anticancéreuse de l'elranatamab implique le ciblage thérapeutique sélectif et l'activation des lymphocytes T redirigés contre les plasmocytes malins exprimant le BCMA. L'elranatamab a activé des lymphocytes T, a provoqué la libération de cytokines pro-inflammatoires et a entraîné la lyse des cellules de myélome multiple.

Effets pharmacodynamiques

Relations exposition-réponse

Les concentrations sériques de cytokines (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α et IFN- γ) ont été mesurées avant et après l'administration de la dose d'escalade 1, de la dose d'escalade 2 et les trois premières doses complètes de traitement d'ELRANATAMAB PFIZER. Le moment de la concentration maximale en cytokines s'est généralement produit pendant l'escalade de dose et les concentrations continuent de diminuer au cours du premier mois de traitement.

Efficacité et sécurité clinique

Myélome multiple, en rechute ou réfractaire

L'efficacité d'ELRANATAMAB PFIZER a été évaluée chez des patients présentant un myélome multiple, en rechute ou réfractaire dans une étude de phase II, multicentrique, en ouvert, non randomisée (MagnetisMM-3). L'étude incluait des patients qui étaient réfractaires à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38. L'étude MagnetisMM-3 comprenait : une cohorte de 123 patients naïfs de traitement antérieur ciblant le BCMA (Cohorte A pivotale) et 64 patients ayant précédemment reçu un traitement par conjugué anticorps-médicament (antibody-drug conjugate, ADC) ou une thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (chimeric antigen receptor, CAR) ciblant le BCMA. Les patients avaient une maladie mesurable selon les critères du Groupe de travail international sur le myélome (IMWG International Myeloma Working Group) lors de l'inclusion. L'étude a inclus des patients avec un score ECOG ≤ 2 , une fonction médullaire (nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9/L$, nombre de plaquettes $\geq 25 \times 10^9/L$, taux d'hémoglobine ≥ 8 g/dl), rénale (ClCr ≥ 30 mL/min) et hépatique (ASAT et ALAT $\leq 2,5 \times$ LSN, bilirubine totale $\leq 2 \times$ LSN) initiale adéquate et une fraction d'éjection ventriculaire gauche ≥ 40 %. Les patients ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches dans les 12 semaines précédant l'inclusion et présentant des infections actives ont été exclus de la participation à l'étude.

Les patients éligibles ont reçu une administration sous-cutanée d'ELRANATAMAB PFIZER à des doses d'escalade de 12 mg au jour 1 et de 32 mg au jour 4 du traitement, suivies de la première dose complète de traitement d'ELRANATAMAB PFIZER (76 mg) au jour 8 du traitement. Par la suite, les patients ont reçu une dose de 76 mg une fois par semaine. Après 24 semaines, chez les patients ayant obtenu une réponse partielle ou mieux selon les catégories de réponse de l'IMWG persistant pendant au moins 2 mois, l'intervalle entre les doses a été modifié, d'une fois par semaine à une fois toutes les deux semaines (voir rubrique 4.2).

Parmi les 123 patients traités dans la cohorte pivotale A, l'âge médian était 68 ans (intervalle de 36 à 89 ans) avec 19.5% des patients ≥ 75 ans. 44.7% étaient des femmes ; 58.5% étaient caucasiens, 13.0% étaient asiatiques, 8.9% étaient hispaniques/latinos, et 7.3% étaient afro-américains. La stadification R-ISS (*Revised-International Staging System*) au début de l'étude indiquait que 22,8% des patients étaient au stade I, 55,3% des patients étaient au stade II et 15,4% des patients étaient au stade III. Le délai médian entre le diagnostic initial du myélome multiple et l'inclusion était de 72,9 mois (intervalle de 16 à 228 mois). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 5 (intervalle de 2- 22). 96,7% étaient réfractaires aux 3 classes thérapeutiques et 95,9% étaient réfractaires à leur dernière ligne de traitement. 70,7% avaient déjà reçu une greffe de cellules souches. Une cytogénétique à haut risque [t(4;14), t(14;16), ou del(17p)] était présente chez 25,2% des patients. 31,7% des patients avaient une maladie extramédullaire (présence de tout plasmocytome (extramédullaire et/ou paramédullaire) avec une composante des tissus mous) à l'inclusion par l'examen central indépendant en aveugle (BICR *Blinded Independent Central Review*).

Les résultats d'efficacité étaient basés sur le taux de réponse et la durée de réponse (DOR), tels qu'évalués par le BICR sur la base des critères IMWG. Les résultats d'efficacité de la cohorte pivotale A sont présentés dans le Tableau 7. La durée médiane de suivi était 10,4 mois (intervalle de 0,2 – 20,1).

Tableau 7. Résultats d'efficacité de MagnetisMM-3 dans la cohorte pivotale A

	Patients naïfs de traitement dirigé par BCMA (cohorte pivotale A)
	Tous les patients traités (N=123)
Taux de réponse objective (TRO: RCs+RC+TBRP+RP), n (%) (IC à 95%)	75 (61,0%) (51,8; 69,6)
Réponse complète stringente (RCs)	16 (13,0%)
Réponse complète (RC)	18 (14,6%)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	34 (27,6%)
Réponse partielle (RP)	7 (5,7%)
Taux de réponse complète (RCs+RC), n (%) (IC à 95%)	34 (27,6%) (20,0 ; 36,4)
Délai de première réponse (mois)	
Nombre de répondeurs	75
Médiane	1,22
Intervalle	(0,9 ; 7,4)
Durée de réponse (DR) (mois)	
Nombre de répondeurs	75
Médiane (IC à 95%)	NA (12,0, NE)
Taux à 6 mois (IC à 95%)	90,0 (80,2; 95,1)
Taux à 9 mois (IC à 95%)	84,4 (72,7; 91,4)
Taux à 12 mois (IC à 95%)	71,6 (45,2; 86,9)
Taux de MRD négative^a chez les patients obtenant une RC ou une RCs et évaluable pour la MRD [N=22]	
n (%)	20 (90,9%)
IC à 95% (%)	(70,8; 98,9)

Abréviations: IC=intervalle de confiance; NA=Non atteint; NE=Non estimable; MRD=Maladie résiduelle minimale.

a. Au seuil de 10^{-5} , test clonoSEQ de séquençage de nouvelle génération (Adaptive Biotechnologies).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ELRANATAMAB PFIZER dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le myélome multiple (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La C_{max} et l' ASC_{tau} d'elranatamab après la première administration sous-cutanée a augmenté de façon proportionnelle à la dose dans une gamme de doses administrées par voie sous-cutanée (~ 6 to 76 mg). Le rapport d'accumulation moyen après 24 semaines d'administration hebdomadaire par rapport à la première dose administrée par voie sous-cutanée d'elranatamab 76 mg pour la C_{max} et l' ASC_{tau} était de 4,8 fois et 8,0 fois, respectivement. La C_{max} , la C_{min} et l' ASC_{tau} d'elranatamab sont présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques d'elranatamab à la fin de posologie hebdomadaire (semaine 24) à 76 mg

Paramètres pharmacocinétiques	Moyenne géométrique (MG%)
C_{max} (microgramme/mL)	25,8 (67%)
C_{min} (microgramme/mL)	23,9 (72%)
AUC_{tau} (microgramme*jour/mL)	173 (69%)

Absorption

La biodisponibilité moyenne d'elranatamab était de 56,2 % lorsqu' administré par voie sous-cutanée. Le T_{max} médian après administration d'elranatamab SC à tous les niveaux de dose variait de 3 à 7 jours.

Distribution

Le volume de distribution central moyen (coefficient de variation [CV] %) d'elranatamab était de 4,78 L (69 %).

Élimination

La moyenne géométrique (MG %) de la clairance apparente d'elranatamab était de 0,44 L/jour (69 %). Les patients qui arrêtent elranatamab après la semaine 24 devraient avoir une réduction de 50 % de la C_{max} à un temps médian (du 5^e au 95^e centile) de 25 (9,6 à 70) jours après le T_{max} et une réduction de 97 % de la C_{max} à un temps médian de 130 (43 à 275) jours après T_{max} .

Populations particulières

Aucune différence cliniquement pertinente dans la pharmacocinétique d'elranatamab n'a été observée selon l'âge (36 à 89 ans), le sexe (167 hommes, 154 femmes), l'ethnie (193 blancs, 49 asiatiques, 29 afro-américains) et le poids corporel (37 à 160 kg).

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle d'ELRANATAMAB PFIZER chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a été menée. Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent qu'une insuffisance rénale légère ($60 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{taux de filtration glomérulaire estimé (DFGe)} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou une insuffisance rénale modérée ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{DFGe} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) n'a pas influencé significativement la pharmacocinétique d'elranatamab. Des données limitées sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à $30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle d'ELRANATAMAB PFIZER chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a été menée. Les résultats des analyses pharmacocinétiques de population indiquent qu'une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > 1 à $1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN) et toute aspartate aminotransférase (AST), ou bilirubine totale \leq LSN et $AST > LSN$) n'a pas influencé de manière significative la pharmacocinétique d'elranatamab. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à $3,0 \times$ LSN et tout ASAT) ou sévère (bilirubine totale $> 3,0 \times$ LSN et tout ASAT).

5.3. Données de sécurité préclinique

Cancérogénèse/Mutagenèse

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer le potentiel cancérigène ou génotoxique de l'elranatamab.

Toxicologie sur la reproduction et la fertilité

Aucune étude chez l'animal n'a été réalisée pour évaluer les effets de l'elranatamab sur la fertilité ou sur la reproduction et le développement fœtal. Dans une étude de toxicité à doses répétées de 5 semaines chez le singe cynomolgus sexuellement mature, il n'y a pas eu d'effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 6 mg/kg/semaine par voie sous-cutanée (environ 194 fois la dose maximale recommandée chez l'homme, sur la base de l'exposition de l'ASC).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, édétate disodique, polysorbate 80, saccharose, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert

30 mois.

Flacon ouvert

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture prévient tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,9 mL de solution dans un flacon unidose (verre de type 1) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle) et d'un opercule en aluminium avec une capsule flip-off contenant 76 mg d'elranatamab.

Présentation de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

ELRANATAMAB PFIZER est destiné à une administration sous-cutanée par un professionnel de santé uniquement.

ELRANATAMAB PFIZER doit être administré par un professionnel de santé disposant du personnel médical formé de manière adéquate et du matériel médical approprié pour gérer les réactions sévères, y compris le SRC et les toxicités neurologiques dont l'ICANS.

ELRANATAMAB PFIZER 40 mg/mL en flacon est une solution prête à l'emploi qui ne nécessite pas de dilution avant l'administration.

Une technique aseptique doit être utilisée pour préparer et administrer ELRANATAMAB PFIZER.

Instructions de préparation

Les flacons d'ELRANATAMAB PFIZER sont des flacons unidose qui ne contiennent pas de conservateur. Une fois le bouchon du flacon percé, la solution doit être utilisée immédiatement ou dans les 6 heures en cas de conservation entre 2 °C et 25 °C.

Les volumes de dose suivants doivent être utilisés en fonction de la dose requise.

Tableau 9. Instructions de préparation d'ELRANATAMAB PFIZER

Dose	Volume de dose	Forme pharmaceutique recommandée
76 mg	1,9 mL	Flacon unidose de 76 mg
32 mg	0,8 mL	Flacon unidose de 76 mg
12 mg	0,3 mL	Flacon unidose de 76 mg

Abréviations : mg = milligramme ; mL = millilitre

Instructions pour l'administration

ELRANATAMAB PFIZER doit être inspecté visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et/ou tout changement de coloration (la solution doit être incolore à brun pâle) ou de l'aspect physique avant administration. La solution ne doit pas être administrée en présence d'un changement de couleur ou de particules.

ELRANATAMAB PFIZER doit être administré par un professionnel de santé.

ELRANATAMAB PFIZER doit être injecté dans le tissu sous-cutané de l'abdomen (site d'injection privilégié). Alternativement, ELRANATAMAB PFIZER peut être injecté dans le tissu sous-cutané à d'autres endroits (par exemple, la cuisse).

Élimination

Le flacon et le contenu restant éventuel après un prélèvement unique doivent être jetés. Toute solution restant dans le flacon après le prélèvement doit être jetée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

PFIZER

23-25 AVENUE DU DR LANNELONGUE
75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

- 34009 589 037 6 2 : 1,9 mL de solution en flacon (verre) avec bouchon (caoutchouc butyle) ; boîte de 1

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

02 février 2023

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription restreinte.

Prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie, en oncologie médicale ou en maladies du sang.

Surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament réservé à l'usage HOSPITALIER.