

Décision n°2022.0294/DC/SEM du 8 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité **TECVAYLI (teclistamab)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 septembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Janssen Cilag pour la spécialité **TECVAYLI (teclistamab)**, reçue le 4 mai 2022 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables dans le mois suivant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **TECVAYLI (teclistamab)** obtenue le 23 août 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 29 août 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 31 août 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **TECVAYLI (teclistamab)**, dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38 », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité, le laboratoire Janssen Cilag s'est engagé à déposer une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. 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). Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisque les comparateurs font l'objet d'une accessibilité limitée, sont indisponibles ou font l'objet d'accès compassionnel.
- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
 - Ce médicament est présumé innovant. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue, malgré un profil de tolérance marqué par une forte hématotoxicité, la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines (SRC), de faible grade dans la majorité des cas, un risque infectieux (infections à des germes atypiques) et une neurotoxicité. Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert et il dispose d'un plan de développement adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

TECVAYLI 10 mg/mL solution injectable

Flacon de 3 ml

TECVAYLI 90 mg/mL solution injectable

Flacon de 1,7 ml

du laboratoire Janssen Cilag

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

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 8 septembre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****teclistamab****TECVAYLI 10 mg/ml, 90 mg/ml****Solution injectable****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 31 août 2022**

1

- Myélome multiple
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce 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 ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication	3
3. Posologie et mode d'administration	3
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	8
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5. Conclusions de la Commission	14
6. Recommandation de la Commission	15
7. Informations administratives et réglementaires	15

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM du TECVAYLI (teclistamab), 10 mg/ml ou 90 mg/ml, solution injectable par voie sous-cutanée 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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament TECVAYLI (teclistamab) a obtenu une AMM conditionnelle dans cette indication le 23 août 2022.

Teclistamab est actuellement disponible en France via le système d'accès compassionnel depuis le 5 juillet 2022, et plus précisément dans l'indication suivante depuis le 20 juillet 2022 : « 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 inhibiteurs de protéasome (IP), deux agents immunomodulateurs (imids), un anticorps monoclonal anti-CD38, en absence d'alternative thérapeutique et d'inclusion possible dans un essai clinique ».

Teclistamab est 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, ainsi que des lymphocytes B et des plasmocytes à un stade avancé. L'objectif est donc d'attirer les lymphocytes T CD3+ à proximité des cellules BCMA+, entraînant l'activation des lymphocytes T, puis la lyse et la mort des cellules BCMA+¹.

2. Indication

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

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 ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

→ Autre(s) indication(s) ayant l'AMM non concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce

Sans objet.

3. Posologie et mode d'administration

« TECVAYLI doit être initié et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement du myélome multiple. TECVAYLI 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) (voir rubrique 4.4 du RCP).

¹ Cf. RCP du TECVAYLI (teclistamab).

Posologie

Une prémédication doit être administrée avant chaque dose de TECVAYLI durant le schéma d'escalade de dose (voir ci-dessous).

Le schéma d'escalade de dose de TECVAYLI ne doit pas être initié chez les patients présentant une infection active (voir Tableau 3 du RCP et rubrique 4.4 du RCP).

Schéma posologique recommandé

Le schéma posologique recommandé de TECVAYLI est présenté dans le Tableau 1. Les doses recommandées de TECVAYLI sont de 1,5 mg/kg par injection sous-cutanée (SC) une fois par semaine, précédées par une escalade de doses de 0,06 mg/kg et 0,3 mg/kg.

Le traitement par TECVAYLI doit être initié selon le schéma d'escalade de dose du Tableau 1 afin de réduire l'incidence et la sévérité du syndrome de relargage des cytokines. En raison du risque de syndrome de relargage des cytokines, 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 TECVAYLI (voir rubrique 4.4 du RCP).

Le non-respect des doses ou du schéma posologique recommandés pour l'initiation du traitement ou la ré-initiation du traitement après un report de dose peut entraîner une augmentation de la fréquence et de la sévérité des effets indésirables liées au mécanisme d'action, en particulier le syndrome de relargage des cytokines (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tableau 1 : Schéma posologique de TECVAYLI

Schéma posologique	Jour	Dose ^a	
Schéma d'escalade de dose	Jour 1	Palier 1 de l'escalade de dose	0,06 mg/kg, dose unique
	Jour 3 ^b	Palier 2 de l'escalade de dose	0,3 mg/kg, dose unique
	Jour 5 ^c	Première dose d'entretien	1,5 mg/kg, dose unique
Schéma posologique hebdomadaire	Une semaine après la première dose d'entretien et une fois par semaine par la suite ^d	Doses ultérieures d'entretien	1,5 mg/kg une fois par semaine

^a La dose est basée sur le poids corporel réel et doit être administrée par voie sous-cutanée.

^b Le palier 2 de l'escalade de dose peut être administré entre 2 et 7 jours après le palier 1 de l'escalade de dose.

^c La première dose d'entretien peut être administrée entre 2 et 7 jours après le palier 2 de l'escalade de dose. C'est la première dose complète de traitement (1,5 mg/kg).

^d Maintenir un minimum de cinq jours entre les doses hebdomadaires d'entretien.

^e Voir le Tableau 2 pour les recommandations de reprise de TECVAYLI après un report de dose.

Durée du traitement

Les patients doivent être traités par TECVAYLI jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable ».

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de TECVAYLI (teclistamab) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

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).

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 liée 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.

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018².

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.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP)³. Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} 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 melphalan⁴.

Au-delà de la première rechute il n'existe pas de consensus sur le traitement à proposer chez un patient en rechute ou réfractaire. La décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements

² 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>

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

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

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 de 2^{ème} 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 dexaméthasone³.

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^{ère} 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 anti-corps anti-CD38, les recommandations américaines de 2022 du *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*⁵ préconisent ABECMA (idecabtagene vicleucel) ou CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), médicaments de thérapie cellulaire CAR-T ciblant le BCMA (*B-cell maturation antigen*), qui sont actuellement disponibles en France via le système d'accès précoce post-AMM.

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 ». Dans son avis du 02 décembre 2021, le collège de la HAS a indiqué que cette thérapie n'était plus disponible⁶.

La spécialité NEXPOVIO (sélinexor), actuellement disponible en accès compassionnel, est indiquée dans une ligne ultérieure, à savoir après au moins 4 lignes de traitement et dont la maladie est

⁵ NCCN. Multiple myeloma. Version 05. 09/03/2022

⁶ HAS. Décision n° 2021.0311/DC/SEM du 2 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ABECMA.

réfractaire à au moins deux inhibiteurs de protéasome (IP), deux agents immunomodulateurs (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38.

Les précédentes recommandations du NCCN indiquaient comme autre option thérapeutique le melphalan flufenamide en association à la dexaméthasone, chez les patients en rechute/réfractaires après au moins 3 traitements antérieurs. La version 2022 l'a retirée et le positionne comme une option en 1^{ère} ligne chez les patients non éligibles à une greffe.

En France, le melphalan flufenamide est 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 ».

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de TECVAYLI (teclistamab) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez 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.

4.2.2.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
ABECMA (<i>idecabtagene vici-cel</i>) Celgene	Non	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	15/12/2021	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui (AP post-AMM)
CARVYKTI (<i>ciltacabtagene autoleu-cel</i>) Janssen-Cilag	Non	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).	15/06/2022	Non applicable Autorisation d'accès précoce post-AMM		Oui (AP post-AMM)

*classe pharmaco-thérapeutique

NEXPOVIO (sélinexor) a obtenu une AMM conditionnelle le 26/03/2021, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a

progressé lors du dernier traitement. Cette spécialité peut être considérée comme un CCP pour un sous-groupe de patients penta-exposés (2 inhibiteurs du protéasome, 2 immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38).

Le melphalan flufenamide est disponible en accès compassionnel depuis octobre 2020 dans l'indication suivante : « 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 ». Cette spécialité ne peut pas être considérée comme un CCP puisqu'elle se positionne au-delà des CAR-T cells dans la prise en charge.

La spécialité BLENREP (belantamab mafodotin) a fait l'objet d'une évaluation par la Commission suite à l'obtention d'une AMM conditionnelle datée du 25 août 2020. Dans son avis du 02 décembre 2021, le collège de la HAS a indiqué que cette thérapie n'était plus disponible⁶. Cette spécialité ne peut donc pas être considérée comme un CCP.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à TECVAYLI (teclistamab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce (cf tableau ci-dessus).

4.2.3 Traitements appropriés

Compte-tenu :

- de l'accessibilité limitée des CAR-T-cells ABECMA (idecabtagene vicleucel) et CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), du fait d'une disponibilité restreinte des slots de production et de l'administration qui doit être faite en unité adaptée dans un centre agréé pour l'usage de la thérapie cellulaire ;
- de la mise en place d'un traitement par CAR-T cells nécessitant un patient en bon état général et âgé de moins de 75 ans, et une pathologie lentement évolutive du fait du temps nécessaire à la réalisation et administration de ces traitements ;
- de l'indisponibilité de BLENREP (belantamab mafodotin) pour les nouveaux patients ;
- de la disponibilité de deux médicaments (NEXPOVIO (selinexor) et melphalan flufenamide) uniquement via un accès compassionnel avec notamment un positionnement différent de melphalan flufenamide par rapport à TECVAYLI (teclistamab) dans la stratégie thérapeutique ;

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

TECVAYLI (teclistamab) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

La spécialité TECVAYLI (teclistamab) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement dans la prise en charge, en termes d'efficacité au regard des données disponibles (décrites ci-après).

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

La demande du laboratoire repose sur une étude de phase Ib/II, MajesTEC-1. Il s'agit d'une étude non comparative, multi-cohortes, multicentrique, ayant inclus, dans la cohorte d'intérêt, des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38.

Méthodologie de l'étude MajesTEC-1

La phase 1 d'escalade de dose a permis de définir la dose recommandée de 1,5mg/kg de teclistamab, une fois par semaine. Il est à noter que les critères d'inclusion de cette phase ne prévoyaient pas d'avoir une mesure de la maladie à la sélection, et les patients pouvaient avoir reçu moins de 3 lignes de traitements antérieurs.

La phase 2 était constituée de 3 cohortes ; seule la cohorte principale A a inclus des patients dans le cadre de l'indication sollicitée, et sera présentée ci-dessous.

Le critère de jugement principal était le taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères IMWG de 2016⁷.

Les critères de jugement secondaires exploratoires étaient la durée de la réponse, le taux de très bonne réponse partielle (VGPR), le délai de la réponse, le taux de négativation de la maladie résiduelle minimale, la survie sans progression et la survie globale.

Le premier patient a été inclus le 08 juin 2017.

Analyse principale

L'extraction des données pour l'analyse principale a été réalisée le 07 septembre 2021 soit environ 6 mois après que le 100^{ème} patient de la Cohorte A ait reçu sa première dose de teclistamab.

La population d'analyse pour le critère de jugement principal était la population d'efficacité, constituée des patients de la phase 1 et les patients de la phase 2 ayant reçu teclistamab à la posologie recommandée de 1,5mg/kg/semaine avant le 18 mars 2021. La population totale traitée est plus large avec

⁷ 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.

des patients ayant pu recevoir teclistamab jusqu'au 07 septembre 2021. Cette population a permis l'évaluation de la tolérance du traitement.

Analyse de suivi

Pour l'analyse de suivi (cut-off au 16 mars 2022), la population d'efficacité et la population totale traitée était la même avec 165 patients ayant reçu au moins une dose de teclistamab entre le 03 mars 2020 et le 13 août 2021.

Effectifs et caractéristiques des patients

La population totale traitée était constituée de 165 patients (40 patients issus de la phase 1 d'escalade de dose, et 125 patients inclus dans la cohorte A de la phase 2).

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion dans la population totale traitée (étude MajesTEC-1)

	Population totale traitée (étude MajesTEC-1)		
	Phase 1 (n=40)	Phase 2 Cohorte A (n=125)	Total (n=165)
Age (années)			
Moyenne (Ecart-type)	62,4 (9,99)	64,4 (9,49)	63,9 (9,62)
Sexe			
Femme	14 (35,0%)	55 (44,0%)	69 (41,8%)
Homme	26 (65,0%)	70 (56,0%)	96 (58,2%)
Score ECOG			
0	17 (42,5%)	38 (30,4%)	55 (33,3%)
1	23 (57,5%)	86 (68,8%)	109 (66,1%)
3	0	1 (0,8%)	1 (0,6%)
Délai entre le diagnostic du myélome multiple et la première dose (années)			
Moyenne (Ecart-type)	5,895 (3,6520)	6,860 (3,8075)	6,626 (3,7822)
Médiane	5,578	6,190	6,023
Nombre de lignes de traitement antérieures			
2	3 (7,5%)	2 (1,6%)	5 (3,0%)
3	9 (22,5%)	29 (23,2%)	38 (23,0%)
4	4 (10,0%)	31 (24,8%)	35 (21,2%)
5	9 (22,5%)	25 (20,0%)	34 (20,6%)
> 5	15 (37,5%)	38 (30,4%)	53 (32,1%)
Moyenne (Ecart-type)	5,1 (2,19)	5,1 (2,17)	5,1 (2,17)
Médiane (intervalle)	5,0 (2 ; 11)	5,0 (2 ; 14)	5,0 (2 ; 14)
Traitement antérieur par IP+IMiD	40 (100,0%)	125 (100,0%)	165 (100,0%)
Traitement antérieur par IP+IMiD+anti-CD38	40 (100,0%)	125 (100,0%)	165 (100,0%)
Penta-exposition antérieure	26 (65,0%)	90 (72,0%)	116 (70,3%)

Greffe antérieure	34 (85,0%)	101 (80,8%)	135 (81,8%)
Autologue	34 (85,0%)	101 (80,8%)	135 (81,8%)
1	28 (70,0%)	84 (67,2%)	112 (67,9%)
≥ 2	6 (15,0%)	17 (13,6%)	23 (13,9%)
Allogénique	4 (10,0%)	4 (3,2%)	8 (4,8%)
Statut réfractaire			
Triple réfractaire (IP+IMiD+anti-CD38)	32 (80,0%)	96 (76,8%)	128 (77,6%)
Penta réfractaire (2 IP, 2 IMiD, anti-CD38)	16 (40,0%)	34 (27,2%)	50 (30,3%)
Réfractaire à la dernière ligne de traitement antérieure	33 (82,5%)	115 (92,0%)	148 (89,7%)

L'âge moyen des patients de la population totale traitée était de 64 ans environ, avec une légère majorité d'hommes (58,2 %), et un délai entre le diagnostic et le traitement par teclistamab de plus de 6 ans.

En termes de lignes de traitement antérieurs, 97 % des patients avaient reçu 3 lignes ou plus.

Il est à noter que l'ensemble des patients étaient tri-exposés (immunomodulateur IMiD, inhibiteur du protéasome IP et anti-CD38), et qu'une majorité d'entre eux (n=116, 70,3 %) étaient penta-exposés. Plus de 80 % des patients avaient reçu une greffe antérieure.

L'indication sollicitée précise que les patients doivent être en rechute et réfractaires à la dernière ligne de traitement. Dans l'étude, la quasi-totalité des patients répondaient à ce critère avec 89,7 % de l'effectif concerné.

Résultats

➔ Analyse principale (cut-off 07 septembre 2021)

A la date du cut-off du 07 septembre 2021, la durée médiane de suivi était de 7,8 mois dans la population d'efficacité.

A cette même date, 95 patients (57,6 %) étaient toujours traités par teclistamab. La cause principale d'arrêt de traitement était la progression de la maladie (n=45 ; 27,3 %).

Dans la population d'efficacité constituée de 150 patients, le taux de réponse objective (TRO) évalué par un comité de relecture indépendant a été de 62,0% (IC95% : [53,7% ; 69,8%]). Quasiement un tiers des patients (n=43 ;28,6 %) ont eu une réponse complète, et un tiers une très bonne réponse partielle (VGPR) (n=44 ;29,3 %).

Les résultats des critères de jugement secondaires ainsi que des analyses en sous-groupes ne seront pas présentés du fait de leur caractère exploratoire ne permettant pas de conclure.

A titre informatif, il semblerait que l'apparition d'une réponse soit plutôt rapide, avec un délai moyen de réponse d'environ 1 mois et demi. Des données à plus long terme permettrait d'évaluer le maintien dans le temps de la réponse.

➔ Analyse de suivi (cut-off 16 mars 2022)

A la date du cut-off du 16 mars 2022, la durée médiane de suivi était de 14,1 mois.

A cette même date, 70 patients (42,4 %) étaient toujours traités par teclistamab. La cause principale d'arrêt de traitement était la progression de la maladie (n=61 ; 37,0 %).

Dans la population totale traitée constituée de 165 patients, le TRO évalué par un comité de relecture indépendant a été de 63,0% (IC95% : [55,2% ; 70,4%]). Plus d'un tiers des patients (n=65 ;39,4 %) ont eu une réponse complète, et 19,4 % (n=32) des patients ont eu une VGPR.

4.5.2.2 Tolérance

Etude MajesTEC-1

Les données de tolérance sont issues de la population totale traitée constituée de 165 patients (cut-off des données au 16 mars 2022).

A cette date, la durée médiane d'exposition au traitement était de 8,5 mois [0,2 ;24,4].

La totalité des 165 patients ont rapporté au moins un évènement indésirable sous traitement (EI) tous grades confondus, et qui étaient de grade 3 ou 4 chez 156 patients (94,5%).

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient notamment un syndrome de relargage des cytokines (SRC) (n=119 ;72,1 %), une neutropénie (n=117 ;70,9 %), une anémie (n=86 ;52,1 %), une thrombopénie (n=66 ;40,0 %), une lymphopénie (n=57 ;34,5 %). Un peu plus d'un quart des patients ont rapporté de la fatigue, des nausées, des diarrhées, des céphalées et un érythème au point d'injection.

Des **EI graves** ont été signalés chez 107 patients (64,8%), dont les plus fréquents étaient notamment le SRC (n=14), le COVID-19 (n=24) et une pneumonie (n=17).

Deux patients (1,2%) ont rapporté un **EI ayant conduit à un arrêt du traitement** (pneumonie adéno-virale de grade 3 et leuco encéphalopathie multifocale progressive de grade 4).

En mars 2022, 68 patients étaient décédés :

- 41 (24,8 %) à cause de la progression de la maladie ;
- 14 (8,5 %) suite un EI non considéré comme lié au traitement (dont 10 cas de COVID-19) ;
- 5 (3,0 %) suite à un EI considéré comme lié au traitement : une leuco-encéphalopathie multifocale progressive, COVID-19 (n=2), une insuffisance hépatique et une pneumonie à streptocoque.

Les **EI d'intérêt particulier** sont :

- le CRS : il a concerné 119 patients (72,1 %) tout grade confondu, un patient (grade 3) et n'a pas entraîné aucune interruption ou arrêt de traitement ;
- la neurotoxicité : elle a concerné 24 patients (14,5 %) traités à la dose de 1,5mg/kg/semaine, et se manifestait principalement par des céphalées.

Plan de gestion des risques (PGR)

Un projet de PGR a été soumis à l'EMA (version 1.1 en date du 14/07/2022) :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de relargage des cytokines (CRS) - Toxicité neurologique - Infections graves
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Sécurité à long terme

4.5.3 Plan de développement

Le plan de développement de TECVAYLI (teclistamab) comprend :

- une étude de phase III (**MajesTEC-3**) dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de teclistamab en association au daratumumab (Tec-Dara) par rapport à l'association du daratumumab, au pomalidomide et à la dexaméthasone (DPd) ou au bortezomib et à la dexaméthasone (DVd) chez

des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu une à trois lignes antérieures de traitement. Les résultats sont attendus pour fin 2023 ;

- une étude de phase III (MajesTEC-4) dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de teclistamab chez des patients nouvellement diagnostiqués en traitement de maintenance après une autogreffe de cellules souches, en association au lénalidomide par rapport au lénalidomide seul. Le recrutement n'a pas encore débuté.

Le laboratoire a indiqué fournir des données de comparaisons indirectes avec l'étude LocMMotion, la cohorte EMMY, les données américaines de vie réelle FLATIRON ainsi que les données de suivi des patients inclus dans les études POLLUX, CASTOR et EQUULEUS, lors du dépôt du dossier de demande de prise en charge dans le droit commun. Elles ne sont pas disponibles pour l'examen de l'accès précoce.

4.5.4 Conclusion

Compte tenu :

- du taux de réponse globale obtenue de 62,0 % (IC_{95%} : [53,7% ; 69,8%]) dans l'analyse principale, et de 63,0% (IC_{95%} : [55,2% ; 70,4%]) dans l'analyse de suivi avec plus d'un tiers des patients (n=65 ;39,4 %) avec une réponse complète, et 19,4 % (n=32) des patients avec une très bonne réponse partielle ;
- de l'existence d'une étude de phase III comparative prévue dans le plan de développement, mais ne correspondant pas à la même population de patients ;
- d'un bénéfice attendu pour les patients ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs et réfractaires au dernier traitement débuté soit des patients tri (un IP, un IMiD et un anti-CD38) ou penta (2 IP, 2 IMiD et un anti-CD38) exposés ;
- du besoin partiellement couvert par les thérapies cellulaires (CAR-T cells), non encore disponibles pour l'ensemble des patients,

et malgré :

- ces résultats issus d'une étude de phase Ib/II non comparative, ne permettant pas de quantifier l'apport thérapeutique de TECVAYLI (teclistamab) par rapport aux traitements existants ;
- une population d'efficacité composée de patients n'ayant pas eu les mêmes critères d'inclusion (40 patients issus de la phase 1 d'escalade de dose et 125 patients ayant reçu teclistamab à la dose recommandée) ;
- un profil de tolérance marqué par une forte hématotoxicité, la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines (SRC), de faible grade dans la majorité des cas, un risque infectieux (infections à des germes atypiques) et une neurotoxicité ;
- un manque de recul avec un temps de suivi médian de 14 mois environ, rendant encore incertain le maintien de la réponse au traitement à plus long terme ;
- l'absence de données de comparaisons indirectes au moment de l'examen de cette demande, ne permettant pas de quantifier l'éventuel changement substantiel apporté par TECVAYLI (teclistamab) par rapport aux CAR-T-cells ;

Critères présumant le caractère innovant

- Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité

- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, TECVAYLI (teclistamab) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée compte-tenu :
 - de l'accessibilité limitée des CAR-T-cells ABECMA (idecabtagene vicleucel) et CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), du fait d'une disponibilité restreinte des slots de production et de l'administration qui doit être faite en unité adaptée dans un centre agréé pour l'usage de la thérapie cellulaire ;
 - de la mise en place d'un traitement par CAR-T cells nécessitant un patient en bon état général et âgé de moins de 75 ans, et une pathologie lentement évolutive du fait du temps nécessaire à la réalisation et administration de ces traitements ;
 - de l'indisponibilité de BLENREP (belantamab mafodotin) pour les nouveaux patients ;
 - de la disponibilité de deux médicaments (NEXPOVIO (sélinexor) et melphalan flufénamide) uniquement via un accès compassionnel avec notamment un positionnement différent de melphalan flufénamide par rapport à TECVAYLI (teclistamab) dans la stratégie thérapeutique ;
 - ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié
 - ➔ TECVAYLI (teclistamab) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :
 - il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue ;
 - et malgré un profil de tolérance marqué par une forte hématotoxicité, la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines (SRC), de faible grade dans la majorité des cas, un risque infectieux (infections à des germes atypiques) et une neurotoxicité ;
 - le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert et il dispose d'un plan de développement adapté

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de TECVAYLI (teclistamab) dans l'indication « en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 03/06/2022 Date d'examen et d'adoption : 31/08/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (association AF3M)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	TECVAYLI 10 mg/mL solution injectable Flacon de 3 ml (CIP : 34009 589 037 2 4) TECVAYLI 90 mg/mL solution injectable Flacon de 1,7 ml (CIP : 34009 589 037 3 1)
Demandeur	Janssen-Cilag
Classification ATC	Non attribuée

TECVAYLI 10 mg/ml, 90 mg/ml, 31 août 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr