

Décision n°2023.0202/DC/SEM du 25 mai 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité KIMMTRAK

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 25 mai 2023 ;

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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0063 du 17 février 2022 ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité le 1^{er} avril 2022 ;

Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ALLOGA France reçue le 18 janvier 2023 ;

Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 31 janvier 2023 au demandeur ;

Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 21, 27 et 31 mars 2023 au demandeur ;

Vu les informations complémentaires reçues le 17 avril 2023 ;

Vu l'avis de la commission de la transparence du 10 mai 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 14 avril 2022 à la spécialité KIMMTRAK du laboratoire ALLOGA France dans l'indication « traitement du mélanome uvéal non résécable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02:01. » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 25 mai 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tébentafusp

KIMMTRAK 100 µg/0,5 ml,**solution à diluer pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 10 mai 2023**

- Mélanome de l'uvée
- Adulte
- Secteur : hôpital

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de KIMMTRAK 100 µg/0,5 ml (tébentafusp), solution à diluer pour perfusion dans l'indication suivante : traitement du mélanome uvéal non résécable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02:01.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données de tolérance	4
3.3	Données d'utilisation (PUT-RD)	5
4.	Discussion	8
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	9
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	9
5.2	Absence de traitement approprié	9
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	9
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.5	Recommandations	Erreur ! Signet non défini.

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI	tébentafusp
Présentations concernées*	KIMMTRAK 100 microgrammes/0,5 ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 550 891 6 2)
Laboratoire	ALLOGA FRANCE
Indication(s) concernée(s) par l'évaluation	Autorisation d'accès précoce pré-AMM (décision de collège de la HAS du 27/01/2022) et autorisation d'accès précoce post-AMM (décision du collège de la HAS du 13/07/2022) dans l'indication « en monothérapie pour le traitement du mélanome uvéal non résécable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02 :01 » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM dans un périmètre identique à celui en vigueur. Code ORPHA : 39044
AMM	Le médicament KIMMTRAK (tébentafusp) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 01/04/2022. En date du 04/01/2023 la CT a rendu un avis favorable ¹ au remboursement dans l'indication de l'AMM (périmètre identique à celui de l'AP), et lui a octroyé un SMR important et une ASMR modérée (III) en monothérapie dans la prise en charge du mélanome uvéal non résécable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA A*02 :01.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament orphelin (21/01/2021), Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	KIMMTRAK doit être administré sous la direction et la supervision d'un médecin expérimenté en matière d'utilisation des agents anticancéreux et préparé à la prise en charge du syndrome de relargage des cytokines dans un environnement permettant d'accéder immédiatement à tout le matériel de réanimation nécessaire. Une hospitalisation est recommandée au minimum pour les trois premières perfusions de KIMMTRAK. Chez les patients traités par KIMMTRAK, le génotype HLA-A*02 :01 doit avoir été confirmé par un test de génotypage HLA validé. La dose recommandée est de 20 microgrammes le jour 1, 30 microgrammes le jour 8, 68 microgrammes le jour 15 et 68 microgrammes une fois par semaine par la suite (voir rubrique 6.6 du RCP). Le traitement par KIMMTRAK doit être poursuivi tant que le patient en retire un bénéfice clinique et qu'aucune toxicité inacceptable n'est observée (voir rubrique 5.1 du RCP). Cf RCP pour plus de précisions.

¹ Mettre la référence de l'avis

Classe pharmacothérapeutique	Le tébentafusp est le premier représentant de la classe des ImmTAC (<i>Immune mobilising monoclonal T-cell receptors Against Cancer</i>).
Mécanisme d'action	C'est une protéine de fusion composée d'un bras ciblant le récepteur de lymphocytes T (TCR) soluble à affinité accrue qui se lie au peptide gp100 présenté par l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02 :01 sur les cellules de mélanome, et d'un bras effecteur (anti-CD3) qui se lie aux cellules T et les active grâce au récepteur CD3. Les lymphocytes T polyclonaux activés par le tébentafusp libèrent des cytokines inflammatoires et des protéines cytolytiques, qui entraînent la lyse directe des cellules tumorales de mélanome uvéal.
Informations au niveau international	Prise en charge en Allemagne et en Autriche dans la l'indication de l'AMM. AMM aux Etats-Unis dans une indication superposable à celle de l'AMM européenne.
Autre(s) indication(s) de l'AMM	Sans objet.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 10 mai 2023. Contributions de parties prenantes : non Expertise externe : oui
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

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

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la Commission de la transparence.

3.2 Données de tolérance

Pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données actualisées de pharmacovigilance couvrant la période du 1er avril 2022 au 30 septembre 2022.

Environ 149 patients ont été exposés au KIMMTRAK après la commercialisation. Il n'y a pas eu de résultats pertinents en matière de sécurité au cours de la période de référence. Au 30 septembre 2022, un total de 566 patients avait reçu KIMMTRAK dans le cadre d'un dispositif d'utilisation

compassionnelle dans le monde. Depuis le début du développement clinique le 13 août 2010 jusqu'à la DLP du PSUR, le tébentafusp a été administré à 607 patients.

Il n'a pas été mis en évidence de nouveaux signaux de tolérance.

Syndrome de relargage des cytokines :

Au cours de la période du rapport, 236 cas correspondant aux critères de recherche (SRC, hypotension, hypoxie, frissons, nausée, vomissements, pyrexie, fatigue, mal de tête) ont été récupérés dans la base de données mondiale. Parmi eux, 120 cas de SRC rapportés, dont 28 étaient graves (6 cas de grade 3 ou plus, 3 cas concernant la même patiente) et 92 non graves.

Un cas a entraîné le décès du patient. Il s'agit d'une femme de 83 ans qui a reçu le tébentafusp en Allemagne dans le cadre d'un accès précoce et qui a une un SRC associé à une acidose lactique et un syndrome de dysfonction d'organes multiples 4 heures après avoir reçu une 1^{re} dose de tébentafusp de 20 µg pour le mélanome uvéal. Cette patiente avait des comorbidités qui comprenaient un diabète de type II, une fibrillation auriculaire nouvellement diagnostiquée, une hypertension et une hypothyroïdie. Elle avait, par ailleurs, eu des métastases hépatiques en 221 de son mélanome uvéal diagnostiqué en 2016. Malgré la prise en charge en réanimation de la patiente, qui était surveillée depuis le début du traitement, l'issue de cet épisode a été fatale. La survenue du SRC a été considérée liée au tébentafusp.

Réactions cutanées :

Au cours de la période du rapport, 183 cas ont signalé 251 événements indésirables correspondant aux critères de recherche, dont 35 cas graves chez 21 patients. Les réactions cutanées graves les plus signalées étaient : éruption cutanée (n = 11), prurit (n = 8), hyperhidrose (n = 2), éruption maculopapuleuse (n = 2) et ampoule (n = 2). Sur les 35 cas, 25 ont été considérés comme liés au tébentafusp.

Les réactions cutanées aiguës sont généralement survenues après chacune des trois premières perfusions, avec une gravité et une fréquence décroissante. Selon le rapport, les événements étaient vraisemblablement associés au mécanisme d'action du tébentafusp, qui redirige les lymphocytes T vers les mélanocytes gp100+ de la peau, ce qui entraîne des toxicités cutanées aiguës (éruption cutanée, prurit, érythème et œdème).

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Pour rappel, selon les mentions du RCP, les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par KIMMTRAK ont été : syndrome de relargage des cytokines (88 %), rash (85 %), fièvre (79 %), prurit (72 %), fatigue (66 %), nausée (56 %), frissons (55 %), douleur abdominale (49 %), œdème (49 %), hypo/hyperpigmentation (48 %), hypotension (43 %), sécheresse cutanée (35 %), céphalées (32 %) et vomissement (34 %) (voir le RCP pour plus de détails).

3.3 Données d'utilisation (PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 30/03/2022 au 31/08/2022 et du 01/09/2022 au 28/02/2023. Sur la période totale de recueil des données, 88 demandes d'accès au tébentafusp ont été reçues.

Il convient de noter que les prescripteurs ont renseigné très peu de données sur l'ensemble des fiches du PUT-RD. La majorité des données disponibles concernent les fiches de demande d'accès au traitement.

PUT-RD

Période du 30/03/2022 au 28/02/2023

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	Patients adultes ayant une mélanome uvéal non résécable ou métastatique, positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA A*02 :01
Nombre de patients	88 patients (37 entre le 30/03/2022 au 31/08/2022)
– la fiche de demande d'accès a été complétée	
– la fiche d'initiation a été complétée	23
– au moins une fiche de suivi a été complétée	5
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	Les patients ont reçu entre 2 et 44 cycles de traitement.
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	78 patients 10 arrêts de traitement en raison de la progression de la maladie.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables devant être recueillies dans le cadre du PUT-RD avant la mise sous traitement étaient :

- la caractérisation de la tumeur (non résécable, métastatique, test positif HLA-A*02:01, précisions sur les métastases, date du diagnostic),
- les traitements antérieurs (traitement de 1^{ère} ligne, rechute malgré ce traitement),
- la qualité de vie (questionnaire EORTC-QLQ C30),
- les traitements concomitants.

Sur la période totale analysée (30/03/2022 au 28/02/2023), les caractéristiques rapportées dans le rapport de synthèse des 88 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : les patients étaient âgés de 59 à 75 ans (moyenne : 65,4 ans), dont 42 (51,2 %) étaient de sexe masculin et 40 (48,8 %) de sexe féminin.

Tous les patients étaient éligibles au traitement selon les critères définis dans le PUT-RD.

On ne dispose pas de données sur l'histoire de la maladie et les traitements antérieurs.

Sur la période, 25 prescripteurs issus de 24 établissements hospitaliers répartis sur l'ensemble du territoire français ont contribué à l'inclusion des patients dans l'AAP. Près de la moitié des patients (47,6 %) ont été inclus à l'Institut Curie (Paris), centre référent national du mélanome de l'uvée. Les prescripteurs sont oncologues ou dermatologues.

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables devant être recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- la posologie,
- les interruptions/arrêt temporaire du traitement,

Le médicament a été administré selon les recommandations du RCP.

Sur la période couverte par le 1^{er} rapport couvrant la période du 30/03/2022 au 31/08/2022, 31 sur 37 patients, pour lesquels une fiche d'accès au traitement a été remplie, ont été effectivement traités par tébentafus. Ils ont reçu entre 1 et 6 cycles de traitement.

Tous les patients inclus sur la période du rapport couvrant la période du 01/09/2022 au 28/02/2023 ont été traités par tébentafus et ont reçu entre 2 et 44 cycles.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité devant être recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- le temps jusqu'à arrêt du traitement

- la survie globale
- la qualité de vie (questionnaire EORTC-QLQ C30).

Sur la période totale de recueil des données, on dispose des dates d'instauration et d'arrêt de traitement et le mode de confirmation de la progression du mélanome uvéal pour 10 patients (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Données des patents ayant arrêté le traitement pendant les périodes du 30/03/2022 au 31/08/2022 (4 patients) et du 01/09/2022 au 28/02/2023 (6 patients)

Identifiant	Date d'instauration du traitement	Date d'arrêt du traitement	Date de la visite de fin de traitement	Mode d'évaluation de la progression du mélanome uvéal
TEBE-D2250	28/06/2021	14/06/2022	08/07/2022	Progression clinique
TEBE-Y6694	13/07/2021	07/06/2022	08/07/2022	Progression clinique
TEBE-V4556	22/09/2021	09/03/2022	31/03/2022	Confirmation radiologique
TEBE-G5667	29/09/2021	26/01/2022	31/03/2022	Confirmation radiologique
TEBE-U1827	29/09/2021	06/05/2022	11/10/2022	Progression clinique
TEBE-DZ9404	13/04/2022	17/08/2022	08/09/2022	Confirmation radiologique
TEBE-S6942	20/10/2021	08/09/2022	27/09/2022	Evolution radiographique primaire
TEBE-ER2982	30/06/2022	21/09/2022	11/10/2022	Confirmation radiologique
TEBE-EO9603	15/06/2022	25/11/2022	30/01/2023	Confirmation radiologique
TEBE-M3275	10/01/2022	12/01/2023	30/01/2023	Confirmation radiologique

Six patients ayant reçu le tébentafusp dans le cadre de l'étude clinique étaient encore sous traitement dans la période du rapport et ont été inclus dans l'accès précoce. Les médecins prescripteurs avaient fourni des données présentées dans le Tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2 : Données des 6 patents issus de l'étude clinique inclus dans l'accès précoce

Identifiant	Date du diagnostic du mélanome uvéal	Date d'instauration du traitement	Date de la visite à l'enregistrement dans l'AP	Date de diagnostic des métastases	Localisation des métastases
TEBE-EB2044	22/05/2018	15/06/2018*	30/03/2022	28/02/2022	Hépatique
TEBE-DZ9404	25/03/2019	16/04/2019*	30/03/2022	21/11/2020	Hépatique
TEBE-A6244	30/09/2019	15/10/2019*	Non renseigné	21/10/2020	Hépatique
TEBE-DQ4920	01/10/2018	01/03/2022*	Non renseigné	30/11/2021	Hépatique
TEBE-EE6624	07/12/2018	31/03/2022	28/04/2022	16/02/2021	Hépatique + extra-hépatique
TEBE-EF2324	17/03/2017	26/04/2022	28/04/2022	22/02/2021	Hépatique

* Pour ces 4 patients, l'instauration du tébentafusp était antérieure à la date d'octroi de l'accès précoce (28/01/2022) et à sa mise en application (30/03/2022) donc les patients bénéficiaient déjà du traitement dans le cadre d'un usage compassionnel.

Aucune donnée de qualité de vie n'a été recueillie.

Profil de tolérance

Au cours de la période totale de l'AP, 6 cas de pharmacovigilance ont été reçus pour la France, dont 3 graves. Aucun cas d'évolution fatale n'a été recensé.

Les événements indésirables rapportés ont été les suivants :

- métastases dans le système nerveux (n = 1)
- syndrome de relargage de cytokines (n = 1)
- acidose lactique (n = 1),
- hypotension (n = 1)
- rash cutané (n = 1)
- douleur dorsale (n = 1)
- progression de la maladie (n = 1)
- fièvre (n = 1).

Le cas grave ayant développé le syndrome de relargage des cytokines (SRC) était associé à une hypotension, une fièvre et une éruption cutanée sur le visage et les membres le jour-même de l'administration de 20 µg de tébentafusp. Le SRC, l'hypotension et la fièvre étaient résolutifs sous 24 heures après introduction d'un traitement correcteur (remplissage au chlorure de sodium, cétirizine, crème dermocorticoïde). L'éruption cutanée a eu une évolution favorable une semaine après l'administration.

Les effets étaient considérés comme liés au tébentafusp. Ces effets sont mentionnés dans le RCP.

Un cas de leucémie aiguë secondaire de type LAM4 a été rapporté chez une femme traitée par tébentafusp avant la période couverte par le PUT-RD (notification le 03/02/2022) mais qui a reçu d'autres chimiothérapies chimiotoxiques. Le lien de causalité avec le tébentafusp n'a pu être établi. Cet effet indésirable n'est pas mentionné dans le RCP. Cette femme a eu, par ailleurs, 6 épisodes de SRC.

L'évaluation de la causalité n'a pas été fournie par le rapporteur pour les cas de métastases dans le système nerveux, d'acidose lactique, de progression de la maladie et de douleur dorsale. Le laboratoire a estimé, selon les données limitées récupérées via Eudravigilance pour ces cas que seules les douleurs dorsales pourraient être liées au tébentafusp.

Aucun effet indésirable ayant conduit à une modification/arrêt/interruption du tébentafusp n'a été rapporté.

Aucun cas d'exposition avec et sans effet indésirable au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement n'a été rapporté.

Aucun cas notifiant une situation particulière avec ou sans effet indésirable au médicament n'a été rapporté.

Aucun décès n'a été rapporté.

4. Discussion

Les nouvelles données fournies ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 13/07/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- le mélanome uvéal à un stade non résécable ou métastatique est une tumeur rare (500 à 600 nouveaux cas de tumeur primitive par an),
- son pronostic est mauvais avec des métastases fréquemment hépatiques et pulmonaires et
- pouvant être responsable de la perte de la vue.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où :

- aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifique dans le traitement uvéal métastatique ou non résécable ;
- les protocoles de chimiothérapies (tels que la dacarbazine et fotémustine ...) et des immunothérapies (telles que pembrolizumab, nivolumab et ipilimumab) utilisés en pratique courante dans le traitement du mélanome uvéal non résécable ou métastatique, par analogie avec leur utilisation dans le mélanome cutané ont une efficacité limitée et les données d'efficacité et de tolérance disponibles sont d'un faible niveau de preuve.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitements appropriés au regard du niveau de preuve d'efficacité et de tolérance apporté par le tébentafusp.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- la nouvelle modalité de prise en charge apporte un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans le traitement, en monothérapie, des patients adultes HLA-A*02 :01-positifs atteints de mélanome uvéal non résécable ou métastatique et,
- le tébentafusp a démontré sa supériorité par rapport au comparateur actif laissé au choix de l'investigateur (pembrolizumab ou ipilimumab ou dacarbazine), en termes de survie globale avec un gain absolu en médiane de survie globale de 5,7 mois, dans une étude de phase III, randomisée, ouverte, avec un profil de tolérance jugé acceptable.
- et il comble un besoin médical non couvert.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de KIMMTRAK 100 microgrammes/0,5 ml (tébentafusp), solution à diluer pour perfusion, dans l'indication « traitement du mélanome uvéal non résecable ou métastatique chez les patients adultes positifs à l'antigène leucocytaire humain HLA-A*02:01. »

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.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.