
Résumé du rapport de synthèse

Accès précoce - Tecvayli®

(teclistamab)

Rapport n°1 - Période du 14 octobre 2022 au 20 avril 2023

1- Introduction

Le 8 septembre 2022, le Collège de la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce post-AMM (AAP), pour le médicament Tecvayli® (teclistamab) 10mg/mL et 90 mg/mL, solution injectable 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) ».

Tecvayli® a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché (AMM) le 23 août 2022.

Ce premier rapport périodique couvre la période du 14 octobre 2022, correspondant au premier patient inclus dans l'accès précoce (AP) au 20 avril 2023, correspondant à la date butoir de fin de période du rapport (cut-off).

2- Données recueillies durant l'accès précoce (AP)

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période, 681 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues. Parmi ces demandes, 638 demandes ont été approuvées, 7 demandes étaient en cours d'examen, 31 demandes ont été annulées à la demande du centre et 5 demandes ont été refusées (patients non éligibles selon les critères définis par le PUT-RD).

Parmi les 638 patients inclus, 66 demandes d'accès au traitement ont été reçues pour des patients ayant initié Tecvayli® dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).

Le PUT-RD ne comportant pas de fiche d'instauration de traitement et de suivi, la population exposée ne pouvait pas être décrite.

Parmi les 638 patients inclus dans l'Accès Précoce (AP), une fiche d'arrêt de traitement a été reçue pour 59 patients (9,2 %) dont 14 fiches indiquant que le traitement n'avait jamais été initié.

A la date du cut-off, la durée médiane de suivi pour les 638 patients inclus était de 3,15 mois (0 ; 6,2).

La durée de suivi est définie par le temps entre la date de validation d'un patient dans l'AP et la date d'arrêt du traitement. Les patients dont le statut d'arrêt n'est pas connu ont été censurés à la date du cut-off.

Caractéristiques générales des patients

L'âge médian des patients inclus était de 71 ans (33 ; 90). La plupart des patients (56 %) étaient des hommes. Le poids médian était de 70kg (40 ; 180).

Les caractéristiques générales des patients inclus sont présentées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variable(s)		Période Totale (N=107)
Age (ans)	n	638
	Moyenne $\pm$ ET	69,0 $\pm$ 9,7
	Médiane	71,0
	Q1 ; Q3	63,0 ; 76,0
	Min. ; Max.	33 ; 90
	Manquant	0 (0,0%)
Sexe	Femme	273 (42,8%)
	Homme	357 (56,0%)
	Manquants	8 (1,3%)
Poids (kg)	N	638
	Moyenne $\pm$ ET	71.6 $\pm$ 16.0
	Médiane	70,0
	Q1 ; Q3	60,0 ; 80,0
	Min. ; Max.	40 ; 180
	Manquant	0 (0,0%)

Caractéristiques de la maladie

Le temps médian depuis le diagnostic était de 6,6 ans (0,4 ; 28,2). 53,3 % des patients avaient un myélome multiple à IgG. 81,7 % des patients avaient un score ECOG compris entre 0 et 1 et 18,3 % avaient un score ECOG supérieur ou égal à 2. Le profil cytogénétique n'était pas documenté chez 35,7 % des patients et était manquant chez 1 patient (0,2 %). Parmi ceux avec un profil cytogénétique documenté, aucune anomalie cytogénétique n'a été reportée chez 67% d'entre eux tandis que 33% présentaient un haut risque cytogénétique, défini soit par une délétion del17 ou des translocations t(4,14), t(14,16). Enfin, 22,1 % des patients avaient une maladie extra-médullaire.

Tous les patients avaient reçu au moins trois lignes de traitement antérieures. Le nombre médian de lignes antérieures était de 4 (3 ;11). Tous les patients étaient exposés à au moins un IMiD, un anti-CD38 et un IP, à l'exception d'un patient qui n'avait pas reçu d'IP en raison d'antécédents de neuropathie périphérique (contre-indication). La majorité des patients avaient été exposés au lénalidomide (97,8 %), au bortézomib (97,3 %), au pomalidomide (89,2 %), au daratumumab (87,5 %) et au carfilzomib (84,0 %). Un total de 8,5 % des patients avaient déjà reçu une thérapie ciblant le BCMA.

Tous les patients inclus étaient réfractaires à au moins une ligne de traitement antérieure.

Comorbidités

Parmi les 638 patients inclus, 208 (32,6 %) présentait au moins une comorbidité. La comorbidité la plus fréquemment rapportée était une affection cardiaque.

Comorbidités les plus fréquemment rapportées :

- Affections cardiaques : 33,7 % des patients inclus
- Affections vasculaires : 29,3% des patients inclus
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : 22,6% des patients inclus

Caractéristiques des prescripteurs

Du 14 octobre 2022 au 20 avril 2023, 278 médecins ont effectué au moins une demande d'accès au traitement. Tous étaient considérés comme actifs (au moins un patient inclus). La majorité des prescripteurs exerçaient dans des services d'hématologie ou d'oncologie (84,2 %). 49,3% exerçait dans des centres hospitaliers généraux.

Tableau 2 : Types de centre des médecins actifs

Type de centre	Total (N=134)
CHG	66 (49.3%)
CHU	37 (27.6%)
Centre privé	19 (14.2%)
CLCC	10 (7.5%)
Autres	2 (1.5%)

CHU : centres hospitaliers universitaires ; CHG : centres hospitaliers généraux
CLCC : centre de lutte contre le cancer ; Autres : Hôpital d'instruction des armées

Les régions de France les plus représentées en nombre d'établissements ayant fait au moins une demande d'accès au traitement dans le cadre de l'accès précoce sont l'Ile-de-France (18,7%), l'Auvergne-Rhône-Alpes (16,5%) et la Provence-Alpes-Côte-d'Azur (10,1%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Parmi les 638 patients pour lesquels une demande d'accès au traitement a été acceptée, 59 fiches d'arrêt de traitement ont été reçues :

- 45 fiches (76,3 %) ont confirmé l'exposition à Tecvayli® ;
- Pour 14 patients (23,7 %), le traitement n'a pas été initié.

La dose de Tecvayli® administrée était conforme au schéma recommandé (dose et fréquence) pour 93,3 % des patients (42 patients). Pour 3 patients (6,3 %), les données étaient manquantes.

Parmi les 45 fiches confirmant l'arrêt du traitement, 26 (57,8%) ont rapporté une progression de la maladie et 25 (55,6%) ont rapporté un décès, dont 17 étaient liés à la progression de la maladie.

c. Données d'efficacité

Non applicable (pas de fiche de suivi dans le PUT-RD)

d. Qualité de vie

Non applicable (pas de questionnaire de qualité de vie dans le PUT-RD)

e. Données nationales de pharmacovigilance

Les informations présentées dans cette section portent sur les cas de patients inclus dans l'Accès Précoce (qu'ils aient débuté le traitement en AAC ou en AP) reçus entre le 14 octobre 2022 et le 20 avril 2023 et correspondent également aux données cumulées (1er rapport périodique). Elles contiennent les cas reçus via la plateforme de l'AP, des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) ou directement par Janssen.

L'analyse des données de pharmacovigilance est basée sur les effets indésirables (cas liés au teclistamab).

Informations générales

Sur la période couverte par ce rapport, 129 cas impliquant le teclistamab pour un total de 189 événements indésirables considérés comme reliés au traitement par le laboratoire ont été rapportés.

Parmi ces 189 événements indésirables, 156 effets indésirables (EI) ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance de Janssen dans 113 cas (33 situations particulières correspondant à 16 cas ont été considérées comme reliées au traitement et sont inclus dans la section correspondante). Parmi ces 113 cas, 94 ont été considérés comme graves (126 EI).

40 effets indésirables répartis dans 36 cas ont eu une issue fatale, dont 16 en lien avec la progression de la maladie et 11 de cause inconnue. Les 9 autres cas totalisant 13 effets indésirables avec une évolution fatale étaient :

- Infection
- Réactivation VHB et Insuffisance hépatique
- Choc septique, fièvre et malaise
- Choc septique
- COVID-19
- Pneumonie à COVID-19
- Sepsis et ICANS
- Effet indésirable sans précision (2 cas)

Un effet indésirable a mis en jeu le pronostic vital (1 cas).

Détail des effets indésirables

La répartition des effets indésirables (PT) par SOC, gravité et critère attendu/inattendu est présentée ci-dessous :

MedDRA SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
MedDRA PT	Attendus (N = 74)	Inattendus (N = 52)	Attendus (N = 18)	Inattendus (N = 12)	Attendus (N = 92)	Inattendus (N = 64)
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	3	0	0	1	3
Agranulocytose	0	1	0	0	0	1
Cytopénie	0	1	0	0	0	1
Pancytopenie	0	1	0	0	0	1
Thrombopénie	1	0	0	0	1	0
Affections cardiaques	0	2	0	0	0	2
Arrêt cardio-respiratoire	0	1	0	0	0	1
Tachycardie	0	1	0	0	0	1
Affections gastrointestinales	0	1	3	0	3	1
Colite	0	1	0	0	0	1
Diarrhée	0	0	1	0	1	0
Paresthésie orale	0	0	1	0	1	0
Douleur dentaire	0	0	1	0	1	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2	13	3	3	5	16
Evènement indésirable	0	2	0	1	0	3
Frissons	0	0	0	1	0	1
Intolérance médicamenteuse	0	0	0	1	0	1
Décès*	0	11	0	0	0	11
Malaise	1	0	0	0	1	0
Fièvre	1	0	3	0	4	0
Affections hépatobiliaires	0	4	0	0	0	4
Cholestase	0	1	0	0	0	1
Insuffisance hépatique	0	1	0	0	0	1
Syndrome hépatorénal	0	1	0	0	0	1
Trouble hépatique	0	1	0	0	0	1
Affections du système immunitaire	23	2	0	0	23	2
Amyloïdose	0	1	0	0	0	1
Syndrome de relargage des cytokines	23	0	0	0	23	0
Lymphohistiocytose hémophagocytaire	0	1	0	0	0	1
Infections et infestations	7	17	3	7	10	24
Colite à Clostridium	0	1	0	0	0	1
COVID-19	1	1	1	0	2	1
Pneumonie à COVID-19	0	1	0	0	0	1
Choriorétinite à cytomégalovirus	0	1	0	0	0	1

MedDRA SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
MedDRA PT	Attendus (N = 74)	Inattendus (N = 52)	Attendus (N = 18)	Inattendus (N = 12)	Attendus (N = 92)	Inattendus (N = 64)
Réactivation d'une infection à cytomégalovirus	0	3	0	0	0	3
Virémie à cytomégalovirus	0	1	0	0	0	1
Réactivation de l'hépatite B	0	1	0	0	0	1
Infection	0	3	0	6	0	9
Infection à virus para-influenza	0	0	1	0	1	0
Syndrome post phase aiguë de la covid-19	0	0	0	1	0	1
Sepsis à salmonella	0	1	0	0	0	1
Sepsis	5	0	0	0	5	0
Choc septique	0	4	0	0	0	4
Sinusite	0	0	1	0	1	0
Sepsis à staphylocoque	1	0	0	0	1	0
Investigations	0	2	0	0	0	2
Protéïnorachie augmentée	0	1	0	0	0	1
Gamma-glutamyltransférase augmentée	0	1	0	0	0	1
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0	1	0	0	0	1
Syndrome de lyse tumorale	0	1	0	0	0	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0	0	2	0	2	0
Arthralgie	0	0	1	0	1	0
Extrémités douloureuses	0	0	1	0	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	32	0	0	0	32	0
Myélome à plasmocytes	31	0	0	0	31	0
Plasmocytome	1	0	0	0	1	0
Affections du système nerveux	6	5	3	0	9	5
Céphalée	0	0	2	0	2	0
Syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité	6	0	0	0	6	0
Accident ischémique cérébral	0	1	0	0	0	1
Neurotoxicité	0	2	0	0	0	2
Somnolence	0	0	1	0	1	0
Convulsion tonique	0	1	0	0	0	1
Trouble du VIe nerf	0	1	0	0	0	1
Affections du rein et des voies urinaires	2	1	0	0	2	1

MedDRA SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
MedDRA PT	Attendus (N = 74)	Inattendus (N = 52)	Attendus (N = 18)	Inattendus (N = 12)	Attendus (N = 92)	Inattendus (N = 64)
Insuffisance rénale aiguë	1	0	0	0	1	0
Néphropathie	0	1	0	0	0	1
Insuffisance rénale	1	0	0	0	1	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	1	4	2	5	3
Toux	0	0	3	0	3	0
Dyspnée	0	0	1	0	1	0
Hypoxie	1	0	0	0	1	0
Trouble pulmonaire	0	0	0	2	0	2
Embolie pulmonaire	0	1	0	0	0	1
Total	74	52	18	12	92	64

*: la cause du décès n'étant pas connu à la date du cut-off

Arrêts traitement et modifications de doses

Au cours de la période :

- 48 effets indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement (hors décès). L'événement le plus représenté ayant conduit à l'arrêt du traitement était la progression de la maladie (15 EIs) et le syndrome de relargage des cytokines (6 EIs) ;
- 1 effet indésirable a conduit à une réduction de la dose ;
- 1 effet indésirable a conduit à une augmentation de la dose.

Situations spéciales avec ou sans EI

30 cas incluant des situations spéciales (telles que définies dans le module VI des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance européennes) ont été rapportés dans le cadre de l'AP au cours de la période. Ces 30 cas comprenaient 36 situations spéciales (un cas pouvant en contenir plusieurs).

Parmi les 30 cas, 13 contenaient une utilisation "hors AMM" liée au teclistamab :

- Posologie et/ou fréquence non conforme au RCP (n=7) ;
- Voie d'administration non conforme au RCP (n=2) ;
- Schéma ou modalités d'administration (n=4).

Sur les 30 cas, 7 concernaient des erreurs médicamenteuses avec le teclistamab :

- Trois cas d'erreurs médicamenteuses interceptées ;
- Deux cas d'erreurs médicamenteuses avérées ;
- Schéma d'administration du produit inapproprié (n=1) ;
- Erreur de méthode d'utilisation du produit (n=1) associée à l'arrêt du traitement.

6 manques ou inefficacités thérapeutiques (inefficacité médicamenteuse (n=3), effet du produit thérapeutique incomplet (n=1), répondeur partiel à la thérapie (n=1), échec de traitement (n=1)) et un cas de surdosage ont été rapportés pendant la période.

Pour 6 cas, une interruption de traitement (temporaire ou permanente) a été codée.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé pendant la période considérée.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'AP. Les données analysées sont cohérentes avec le profil de sécurité connu du teclistamab et alignées avec les données du 1er EU-PBRER.

3- Conclusion

Ce résumé couvre la période entre le 14 octobre 2022, date du premier patient inclus dans l'AP, et le 20 avril 2023, date butoir de fin de période du rapport pour la période couverte par ce premier rapport périodique.

Au cours de cette période, 681 fiches de demande d'accès au traitement ont été reçues et 638 patients ont été inclus conformément aux critères d'éligibilité du PUT-RD approuvé par la HAS. Parmi les 638 patients inclus, 66 demandes concernaient des patients dont le traitement avait été initié dans le cadre d'un accès compassionnel. Le PUT-RD ne comportant pas de fiche d'instauration de traitement et de suivi, la population exposée ne pouvait pas être décrite.

L'âge médian des patients était de 71 ans (33 ; 90). Le temps médian depuis le diagnostic initial était de 6,6 ans (min : 0,4 ; max : 28,2).

Au total, 81,7 % des patients avaient un score ECOG de 0 ou 1 et 18,3 % avaient un score ECOG ≥ 2 .

Tous les patients inclus avaient reçu au moins trois lignes de traitement avant l'initiation de Tecvayli®, incluant au moins un IMiD, un anti-CD38 et un IP, à l'exception d'un patient pour lequel les IP ont été contre-indiqués sur décision d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Le nombre médian de lignes de traitement antérieures était de 4 (min : 3 ; max : 11). Tous les patients inclus étaient réfractaires à au moins une ligne de traitement antérieure.

Une fiche d'arrêt de traitement a été complétée pour 59 patients. Parmi eux, Tecvayli® n'a pas été initié chez 14 patients.

La dose de Tecvayli® administrée était conforme au schéma recommandé (dose et fréquence) pour 93,3 % des patients (42 patients). Pour 3 patients (6,3 %), les données étaient manquantes.

Parmi les 45 fiches confirmant l'arrêt du traitement, 26 (57,8 %) ont rapporté une progression de la maladie et 25 (55,6 %) ont rapporté un décès, dont 17 étaient liés à la progression de la maladie.

En ce qui concerne la tolérance, 129 cas, dont 156 effets indésirables, ont été signalés au cours de la période et enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance de Janssen (92 attendus et 64 inattendus). Parmi ces 129 cas, 94 ont été considérés comme graves (dont 36 cas d'évolution fatale).

Parmi les 36 cas de décès, la majorité était due à la progression de la maladie. En dehors de la progression de la maladie et des cas de décès sans autre indication sur la cause, 9 cas avec des effets indésirables d'évolution fatale ont été rapportés, ces 9 cas ayant été considérés comme possiblement liés à Tecvayli®. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'AP. Les données analysées sont cohérentes avec le profil de sécurité connu et alignées avec les données du premier EU-PBRER du produit.

Le rapport bénéfice/risque du Tecvayli® reste inchangé selon les données collectées dans cet AP 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)".