

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

teclistamab

TECVAYLI 10 mg/mL,
90 mg/mL,

solution injectable

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 8 mars 2023

- Myélome multiple
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Avis favorable au remboursement dans « 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. »

Place dans la stratégie thérapeutique	TECVAYLI (teclistamab) est un traitement de 4ème ligne ou plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients 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. Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de TECVAYLI (teclistamab) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : — des données d'efficacité issues d'une étude de phase 1/2 non comparative, avec un taux de réponse globale de 62% (IC_{95%} : [53,7% ; 69,8%]) dans une situation engageant le pronostic vital,

- des incertitudes concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal retenu (taux de réponse globale) et de sa transposabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie,
- des incertitudes sur la quantité d'effet propre de ce traitement, considérant les faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes ;
- du 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, et un risque infectieux (infections à des germes atypiques),
- des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme,
- de l'intérêt de disposer d'un médicament ayant été évalué après échec d'un traitement antérieur incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38,

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée MajesTEC-3, TECVAYLI (teclistamab) 10 mg/mL ou 90 mg/mL, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge 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.

Population cible	La population cible est estimée à environ 1300 patients par an.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataire des données issues du rapport final de l'étude MMY1001 (MajesTEC-1), ainsi que les résultats de l'étude MMY3001 (MajesTEC-3).
Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude MajesTEC-1	9
3.2.2 Comparaison indirecte : cohorte LocoMMotion	12
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Données d'utilisation	13
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	14
3.6 Programme d'études	14
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	17
5.6 Autres recommandations de la Commission	18

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
DCI (ATC) Présentations concernées*	teclistamab TECVAYLI 10 mg/ml, solution injectable – 1 flacon en verre de 3 ml (CIP : 34009 550 907 3 1) TECVAYLI 90 mg/ml, solution injectable – 1 flacon en verre de 1,7 ml (CIP : 34009 550 907 4 8)
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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. »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23 août 2022 AMM conditionnelle
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers Accès compassionnel (05 juillet 2022) Autorisation d'accès précoce post-AMM (08 septembre 2022) avec la précision supplémentaire « lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».
Posologie dans l'indication évaluée	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). Une prémédication doit être administrée avant chaque dose de TECVAYLI durant le schéma d'escalade de dose. 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. Les patients doivent être traités par TECVAYLI jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps bispécifique de type IgG4-PAA complet, 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.

Mécanisme d'action	Le teclistamab attire les lymphocytes T CD3+ à proximité des cellules BCMA+, entraînant l'activation des lymphocytes T, puis la lyse et la mort des cellules BCMA+ médiée par la sécrétion de perforine et de diverses granzymes stockées dans les vésicules sécrétoires des lymphocytes T cytotoxiques.
Information au niveau international*	Europe : l'évaluation de la prise en charge est en cours. Etats-Unis : le libellé est plus restreint car positionne teclistamab après au moins 4 lignes de traitements antérieurs : « <i>for adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy, including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody</i> »
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 18 janvier 2023. – Date d'adoption : 1er février 2023. – Date d'audition du laboratoire : 8 mars 2023. Contributions de parties prenantes : non Expertise externe : Oui

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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 liées 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.

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.

Épidémiologie

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018¹.

¹ 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>

2.2 Prise en charge actuelle

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)². 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 (légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan³.

En cas de rechute ou de progression après un 1^{er} traitement, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements 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 reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), isatuximab (SARCLISA) au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone. 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 légalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone². Plus récemment, la spécialité EMPLICITI (élotuzumab) a obtenu une AMM « en association au légalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélomemultiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur. »

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (légalidomide) :

- 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 légalidomide et un IP et n'ayant pas reçu antérieurement DARZALEX (daratumumab).

² Dimopoulos MA et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021

³ Avis de la commission de la transparence concernant la spécialité DARZALEX (daratumumab) des 22/04/2020 et du 09/03/2022.

Chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un IMiD, un IP et un anti-corps anti-CD38, le choix se fera selon l'état général du patient, les toxicités antérieures et les caractéristiques de la maladie.

Les recommandations américaines de 2023 du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)⁴ préconisent :

- chez les patients ayant reçu 4 traitements antérieurs dont un IMiD, un IP et un anti-CD38, 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 ;
- en cas de maladie réfractaire à au moins 2 IP, 2 IMiD et un anti-CD38, l'association selinexor/dexaméthasone.

ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab), anticorps monoclonal bispécifique, est disponible en accès compassionnel depuis juin 2022. Depuis la mise en place de l'accès précoce de TECVAYLI (teclistamab), il est positionné en cas d'inéligibilité à ce dernier⁵. Son évaluation par la Commission est en cours.

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) est actuellement disponible en accès compassionnel, et est indiquée dans une ligne ultérieure, à savoir après au moins 4 lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs de protéasome (IP), deux agents immunomodulateurs (IMiD) et un anticorps monoclonal anti-CD38. Une AMM a été obtenue en mars 2021.

En France, le melphalan flufenamide était 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 ». Depuis l'obtention de son AMM en août 2022 (nom de spécialité PEPAXTI), les accès compassionnels se sont arrêtés, et ne fait actuellement pas l'objet d'une prise en charge en France.

⁴ NCCN. Multiple myeloma. Version 3.2023. 08/12/2022

⁵ ANSM. Accès dérogatoire Elranatamab. Mise à jour le 07/11/2022. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/elranatamab#>

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.

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation sont les suivants :

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
CAR-T cells				
ABECMA (idecabtagene vi- cleucel) Celgene	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
CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) Janssen-Cilag	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.	23/11/2022	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de TECVAYLI (teclistamab) repose sur :

- une **étude de phase Ib/II, MajesTEC-1**, non comparative, multi-cohortes, 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 ;
- 3 comparaisons indirectes entre les patients de l'étude MajesTEC-1 et :
 - des données individuelles de patients d'une cohorte prospective multicentrique LocoMMotion ;
 - des données individuelles de patients issues de la base de données américaine FLATIRON ;
 - des données individuelles de suivi à long terme des patients exposés au daratumumab inclus dans les études POLLUX, CASTOR et EQUULEUS.

Les deux dernières comparaisons indirectes ne seront pas décrites dans le présent avis, du fait de différences importantes entre les groupes comparés notamment en termes de greffe antérieure et de niveau de score ECOG, suggérant un biais résiduel important dans l'estimation de l'effet du traitement rendant les résultats difficilement interprétables.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude MajesTEC-1

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude non comparative, multi-cohorte, 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.

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.

Le premier patient a été inclus le 08 juin 2017.

Traitements reçus

Pour les analyses d'efficacité et de tolérance, l'ensemble des patients recevait teclistamab en injection sous-cutanée à la posologie recommandée de 1,5mg/kg/semaine.

Critère de jugements

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.

Population de l'étude

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 (n=165 avec 40 patients issus de la phase 1 d'escalade de dose, et 125 patients inclus dans la cohorte A de la phase 2). La population totale traitée est plus large avec des patients ayant pu recevoir teclistamab jusqu'au 07 septembre 2021. Cette population a permis l'évaluation de la tolérance du traitement.

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.

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

Tableau 2 : 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)	5,9 (3,6)	6,9 (3,8)	6,626 (3,8)
Médiane	5,6	6,2	6,0
Nombre de plasmocytomes extramédullaires			
0	32 (80,0%)	105 (84,0%)	137 (83,0%)
≥1	8 (20,0%)	20 (16,0%)	28 (17,0%)
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%)

	Population totale traitée (étude MajesTEC-1)		
	Phase 1 (n=40)	Phase 2 Cohorte A (n=125)	Total (n=165)
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. Il est à noter que les patients devaient avoir une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 40 ml/min/1,73m².

En termes de lignes de traitements antérieurs, 97 % des patients avaient reçu 3 lignes ou plus et 89,7% des patients étaient réfractaires à la dernière ligne de traitement. 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 sur le critère de jugement principal

➔ Analyse principale (gel de la base au 07 septembre 2021)

A la date 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% (IC_{95%} : [53,7% ; 69,8%]), dont 43 patients (28,6 %) ont eu une réponse complète.

Le délai moyen de réponse était d'environ 1 mois et demi. Des données à plus long terme permettraient d'évaluer le maintien dans le temps de la réponse.

➔ Analyse de suivi (gel de la base au 16 mars 2022)

A la date 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% (IC_{95%} : [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.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Les résultats des critères de jugement secondaires sont présentés à titre informatif (gel de la base au 16/03/2022) :

- la médiane de durée de réponse a été de 18,4 mois (IC_{95%} [14,9 ; NE⁸]) ;
- le délai moyen de première réponse (réponse partielle ou mieux) était de 1,47 mois (min : 0,2 ; max : 5,5) ;
- la médiane de la survie sans progression a été de 11,3 mois (IC_{95%} [8,8 ; 17,1]) ;
- la médiane de survie globale a été de 18,3 mois (données non matures) ;
- 44 patients (26,7%) ont obtenu un taux de négativation de la maladie résiduelle minimale.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MajesTEC-1 via les questionnaires EORTC QLQ-C30⁹, EQ 5D-5L¹⁰ et l'Echelle d'Impression Globale de sévérité (PGIS)¹¹. Néanmoins, s'agissant d'une étude non comparative et du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère.

3.2.2 Comparaison indirecte : cohorte LocoMMotion

L'étude LocoMMotion est une étude prospective, non interventionnelle, ayant inclus entre août 2019 et octobre 2020 (contemporain à l'étude MajesTEC-1) des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire. Le traitement reçu par les patients de cette cohorte était laissé au choix de l'investigateur : les associations carfilzomib-dexaméthasone et cyclophosphamide-dexaméthasone-pomalidomide étaient les plus prescrites et concernaient chacune environ 13% des patients.

La comparaison indirecte entre les patients de l'étude MajesTEC-1 et la cohorte LocoMMotion, groupe contrôle externe, a concerné respectivement 165 et 248 patients : ils étaient tous tri-exposés, et devaient avoir eu 3 lignes de traitement antérieur ou être uniquement double réfractaires aux IP et aux IMiD. Après pondération, les patients de la cohorte sélectionnés pour la comparaison étaient hétérogènes sur le caractère penta-réfractaire aux 3 classes de traitement.

Au total, 21 centres européens ont participé à l'étude MajesTEC-1, et 58 pour LocoMMotion. Par ailleurs, sur 9 pays européens ayant recruté dans MajesTEC-1 ou LocoMMotion, 6 ont recruté dans les 2 études, réduisant l'impact potentiel des différences de prise en charge.

L'évaluation du taux de réponse objective (TRO) a été réalisée par un comité de revue **non indépendant** pour la cohorte LocoMMotion, et par un CRI pour l'étude MajesTEC-1. De ce fait, un biais de mesure sur ce critère ne peut être écarté.

Du fait des limites méthodologiques, aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur cette comparaison indirecte.

3.3 Profil de tolérance

➔ Etude MajesTEC-1

Les données de tolérance sont issues de la population totale traitée constituée de 165 patients (gel de la base au 16 mars 2022).

⁸ NE = Non estimable

⁹ Auto-questionnaire développé par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer composé de 30 questions évaluant la qualité de vie des patients atteints d'un cancer (notamment sur les plans fonctionnel et symptomatique).

¹⁰ Echelle de qualité de vie non spécifique évaluant la mobilité, les soins de soi, les activités habituelles, les douleurs et l'anxiété/la dépression.

¹¹ Echelle d'impression globale de sévérité en 7 points évaluant la douleur ressentie par le patient.

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 notés 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%) à la suite d'un EI non considéré comme lié au traitement (dont 10 cas de COVID-19) ;
- 5 (3,0%) à la suite d'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 SRC** : 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	- Syndrome de relargage des cytokines (CRS) - Toxicité neurologique - Infections graves
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Sécurité à long terme

➔ **Autre information**

Le laboratoire nous a informé de nouvelles données de tolérance portant sur des infections à issue fatale rapportées lors de l'administration du teclistamab à dose fixe en association avec le daratumumab dans le cadre d'une étude de phase précoce. Compte-tenu de l'évaluation actuelle de TECVAYLI (teclistamab) en monothérapie selon un schéma d'administration en dose adaptée au poids, ces données n'ont pas d'impact sur le présent dossier.

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni le rapport de l'extraction de la base de données de l'accès précoce TECVAYLI (teclistamab) au 03 janvier 2023.

A cette date, 356 demandes d'accès précoce avaient été reçues par le laboratoire, et 331 demandes ont été acceptées (parmi les 25 demandes restantes, 21 ont été annulées et 4 étaient en cours d'évaluation). Sur les 331 demandes, 62 étaient issues de l'accès compassionnel.

Au total, 97 centres hospitaliers ont participé à l'accès précoce de TECVAYLI (teclistamab).

L'âge médian des 331 patients inclus dans l'accès précoce était de 69 ans et environ un tiers était âgé de plus de 75 ans. Le délai médian depuis le diagnostic était de 6,8 ans. La majorité (84,6%) des patients avaient un score ECOG compris entre 0 à 1, 15,4% un score ECOG supérieur ou égal à 2 et 20,8% des patients présentaient une maladie extra-médullaire.

Le nombre médian de lignes antérieures était de 4 [3 ; 11]. Tous les patients étaient tri-exposés, 87,9% des patients étaient réfractaires à un IMiD, 83,3 % à un IP et 83,6% à un anti-CD38. Enfin, 27 patients (8,2%) avaient déjà été traités par un traitement ciblant le BCMA dont 16 par un anticorps conjugué (belantamab mafodotin) et 11 par une thérapie cellulaire (CAR-T cells).

Le PUT-RD ne contenait pas de fiche de suivi permettant de recueillir des variables d'efficacité. A la date du 3 janvier 2023, une fiche d'arrêt de traitement a été reçue pour 9 patients. 8 patients avaient reçu le traitement et 1 patient n'avait pas été traité par teclistamab (demande acceptée mais traitement non reçu par le patient). Parmi les 8 patients, 5 avaient arrêté le traitement par teclistamab en raison d'une progression de la maladie et 4 en sont décédés, et 3 avaient présenté un effet indésirable lié au traitement ayant conduit à leur décès.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

TECVAYLI (teclistamab) s'administre une fois par semaine par voie sous-cutanée, à l'hôpital. Comme indiqué dans le RCP de cette spécialité, en raison du risque de syndrome de relargage des cytokines (SRC), 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, schéma qui dure normalement 5 jours.

En l'absence de donnée permettant d'évaluer son impact sur l'organisation des soins ou le parcours de soins, TECVAYLI (teclistamab) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire s'est engagé à fournir les données issues du rapport final de l'étude MMY1001 (MajesTEC-1), ainsi que les résultats de l'étude MMY3001 (MajesTEC-3).

MajesTEC-3 est une étude de phase III, multicentrique, en ouvert dont l'objectif est de comparer l'efficacité de teclistamab SC en association avec daratumumab SC (Tec-Dara) versus daratumumab (SC) en association avec pomalidomide et la dexaméthasone (DPd) ou daratumumab SC en association avec bortézomib et dexaméthasone (DvD), chez les patients atteints d'un myélome multiple, en rechute et réfractaire. Les premiers résultats sont attendus pour fin 2023.

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Myélome multiple nouvellement diagnostiqué, traitement d'entretien		
MajesTEC-4	Phase 3, multicentrique, en ouvert, comparant le teclistamab en association avec le lenalidomide par rapport au lenalidomide seul chez les patients atteints d'un myélome multiple nouvellement diagnostiqué en tant que traitement de maintenance après une transplantation autologue de cellules souches.	Début de l'étude en avril 2022

4. Discussion

La demande d'inscription de la spécialité 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, repose principalement sur les résultats d'une étude de phase 1/2 non comparative (étude MajesTEC-1).

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). 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. La quasi-totalité des patients (89,7%) répondaient au critère d'être en rechute ou réfractaire à la dernière ligne de traitement. Plus de 80 % des patients avaient reçu une greffe antérieure.

A la date du 07 septembre 2021, 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%]), dont 43 patients (28,6 %) ont eu une réponse complète. Avec un suivi plus long (durée médiane de 14,1 mois), ce taux était de 63,0% (IC_{95%} : [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.

La portée des résultats est limitée par l'impossibilité de tirer de conclusions sur la quantité d'effet du traitement en l'absence de comparaison directe. Une comparaison indirecte avec une cohorte prospective de 268 patients (étude LocoMMotion) a été réalisée, mais aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie du fait de leur caractère exploratoire, s'agissant d'une étude non comparative.

Dans l'étude MajesTEC-1, les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été 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 syndrome de relargage des cytokines [SRC] (n=14), le COVID-19 (n=24) et une pneumonie (n=17).

Les EI d'intérêt particulier sont le SRC et la neurotoxicité.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance fondées sur une étude de phase Ib/II non comparative, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TECVAYLI (teclistamab) sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

TECVAYLI (teclistamab) est un traitement de 4ème ligne ou plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients 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.

Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de TECVAYLI (teclistamab) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de TECVAYLI (teclistamab) sont les traitements cités dans le tableau du paragraphe 2.2, à savoir ABECMA (idecabtagene vicleucel) et CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel).

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le myélome multiple est une hémopathie presque toujours fatale dont la survie médiane est courte (3 à 5 ans).
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 4ème ligne ou plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients 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.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du myélome multiple et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments disponibles,
- de l'absence de réponse au besoin identifié :
 - impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie à ce jour non démontré ;

- l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;
- l'absence d'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins en l'absence de données robustes permettant de l'étayer ;

TECVAYLI (teclistamab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TECVAYLI (teclistamab) 10 mg/mL ou 90 mg/mL, solution injectable est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TECVAYLI (teclistamab) 10 mg/mL ou 90 mg/mL, solution injectable sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase 1/2 non comparative, avec un taux de réponse globale de 62% (IC_{95%} : [53,7% ; 69,8%]) dans une situation engageant le pronostic vital,
- des incertitudes concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal retenu (taux de réponse globale) et de sa transposabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie,
- des incertitudes sur la quantité d'effet propre de ce traitement, considérant les faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes,
- du profil de tolérance marqué par une forte hématotoxicité, la survenue d'un syndrome de re-largage des cytokines (SRC), de faible grade dans la majorité des cas, et un risque infectieux (infections à des germes atypiques),
- des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme,
- de l'intérêt de disposer d'un médicament ayant été évalué après échec d'un traitement antérieur incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38,

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée MajesTEC-3, TECVAYLI (teclistamab) 10 mg/mL ou 90 mg/mL, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge 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.

5.5 Population cible

La population cible de TECVAYLI (teclistamab) correspond aux patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

En France, en 2018, le nombre de nouveaux cas de myélome multiple et de plasmocytome a été estimé à 5 442¹. Le pourcentage de patients non symptomatiques et relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20% (soit 820 à 1 090 patients). Le nombre de patients qui nécessiteraient un traitement de 1ère ligne est donc estimé entre 4 352 et 4 622.

Le laboratoire a fourni les résultats d'une étude observationnelle rétrospective réalisée sur les bases de données de l'Assurance Maladie (données du Système National des Données de Santé (SNDS)) et qui concerne les patients de la cohorte MYLORD (*Multiple MYeloma : an epidemioLOGical study using SNIIRAM¹² Database*). Il s'agit d'une cohorte française financée par le laboratoire Janssen constituée de patients traités pour un myélome multiple en France. L'objectif principal de l'étude fournie par le laboratoire était d'estimer la taille de la population des patients triple exposés (IP, IMiD et anti-CD38) et en rechute pour myélome multiple, de 2014 à 2019.

Le nombre de patients nouvellement triple exposés en rechute et en 4^{ème} ligne augmente avec le temps, passant de 78 patients en 2016 à 365 en 2017, 433 en 2018 et 502 en 2019. En extrapolant ces données à la période de 2020 à 2023, l'estimation médiane serait de 601 patients en 2020, 755 patients en 2021, 977 patients en 2022 et 1334 patients en 2023.

De plus, en prenant en compte le nombre d'autorisations d'accès précoce post-AMM obtenues entre le 14/10/2022 et le 03/01/2023, à savoir 269 patients en 81 jours (en retirant les patients précédemment sous traitement dans le cadre de l'accès compassionnel), il est possible d'extrapoler une population cible d'environ 1200 patients.

En conclusion, la population cible de TECVAYLI (teclistamab) serait estimée à environ 1 300 patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Les deux conditionnements disponibles sont des flacons ayant des concentrations différentes (10mg/ml ou 90 mg/ml), contenant respectivement 30 mg ou 153 mg de teclistamab.

La Commission souligne le risque potentiel lié à la différence de concentration entre les deux conditionnements lors de la préparation de la dose à administrer.

¹² SNIIRAM : Système National Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie.