

Décision n°2023.0313/DC/SEM du 7 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité TECVAYLI

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 7 septembre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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°2022.0294 du 8 septembre 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire Janssen Cilag reçue le 7 juin 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 16 juin 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 30 août 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 8 septembre 2022 à la spécialité TECVAYLI 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 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) » 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 7 septembre 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****teclistamab****TECVAYLI 10 mg/ml, 90 mg/ml,****Solution injectable****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 30 août 2023****→ Myélome multiple****→ Adulte****Synthèse**

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de TECVAYLI (teclistamab)** 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.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	5
3.1	Nouvelles données cliniques	5
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
4.	Discussion	6
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	6
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	6
5.2	Absence de traitement approprié	6
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.5	Recommandations	7

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	teclistamab (L01FX24) TECVAYLI 10 mg/ml, solution injectable – Flacon de 3 ml (CIP : 34009 550 907 3 1) TECVAYLI 90 mg/ml, solution injectable – Flacon de 1,7 ml (CIP : 34009 550 907 4 8)
Laboratoire	Janssen-Cilag
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 08/09/2022 ¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique 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) ». Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. En date du 08 mars 2023, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement 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 » (périmètre plus large), et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la prise en charge.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 23 août 2022 AMM conditionnelle – Engagement dans le cadre de l'AMM : dépôt du rapport final de l'étude Majestec-1 (MMY1001) et des résultats de l'étude Majestec-3 (MMY3001), une étude de phase III comparant le teclistamab en association avec le daratumumab SC à l'association daratumumab SC, pomalidomide, dexaméthasone (DPd) ou à l'association daratumumab SC, bortézomib et dexaméthasone (DVd) chez les patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire. – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I, – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)

¹ HAS. 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)

² HAS. Avis de la commission de la transparence concernant la spécialité TECVAYLI (teclistamab) – 08/03/2023

	Statuts particuliers – Accès précoce pré-post-AMM (08/09/2022) / accès compassionnel (05/07/2022)
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. Pour plus de précision, se référer au RCP.
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.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : 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 : « 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 »
Autre(s) indications(s) de l'AMM	Sans objet
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 30 août 2023. – Contributions de parties prenantes : Oui (AF3M)

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, la spécialité ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) est disponible en accès précoce pré-AMM³ dans la même indication.

³ Décision n°2023.0035/DC/SEM du 2 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ELRANATAMAB

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

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

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période allant du 14/10/2022 au 20/04/2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	Environ 1300 patients par an.
Nombre de patients ayant complétés	la fiche de demande : 681 (dont 638 patients inclus) la fiche d'arrêt : 59 (dont 14 indiquant que le traitement n'a pas été débuté)
Durée médiane de suivi	3,15 mois (0 ; 6,2)

Il est à noter que le teclistamab était précédemment disponible via le dispositif d'accès compassionnel ; parmi les 638 patients inclus dans le cadre de l'accès précoce, 66 patients ont débuté le traitement sous ce précédent statut.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

L'âge médian des patients inclus était de 71 ans (33 ;90), 56 % étaient des hommes (n=81), 81,7 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Il est à noter que 22,1 % des patients avaient une maladie extra-médullaire, et un tiers des patients (33,7 % et 29,3%) avait une affection cardiaque ou vasculaire.

Le temps médian depuis le diagnostic était de 6,6 ans (0,4 ; 28,2), tous les patients avaient reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures (médiane de 4 [3 ;11]) et tous ont été 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.

La majorité des prescripteurs exerçaient dans des services d'hématologie ou d'oncologie (84,2 %). 49,3% exerçait dans des centres hospitaliers généraux.

Conditions d'utilisation du médicament

La posologie 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.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie.

Une fiche d'arrêt de traitement a été recueillie pour 45 patients exposés au 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.

Profil de tolérance

Sur la période d'intérêt, 156 effets indésirables (EI) ont été enregistrés et déclarés via la plateforme de l'accès précoce, les CRPV ou directement notifié au laboratoire.

- 126 EI ont été considérés comme grave ;
- 40 EI ont eu une issue fatale (progression de la maladie pour 36 cas) ;
 - 16 en lien avec la progression de la maladie ;
 - 11 de cause inconnue ;
 - Les 9 autres cas totalisant 13 EI avec une évolution fatale : infection ; réactivation VHB et insuffisance hépatique ; choc septique, fièvre et malaise ; choc septique ; COVID-19 ; pneumonie à COVID-19 ; sepsis et ICANS ; sans précision (2 cas)
- 48 EI ont conduit à l'arrêt du traitement (hors décès) : infection (n=16), progression de la maladie (n=15), et syndrome de relargage des cytokines [SRC] (n=6) ;
- 1 EI a conduit à une réduction de la dose (infection) ;
- **66 EI d'intérêt particulier** : 23 cas de SRC, 6 cas graves de syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (dont 2 ont été résolutifs et 1 d'issue fatale), 23 cas d'infection (7 ont eu une issue fatale, 5 ont été résolutifs)

Il est à noter que 3 cas d'erreurs médicamenteuses interceptées et 2 cas avérées ont été notifiés. De plus, une erreur dans l'utilisation du produit (sans précision supplémentaire) a entraîné l'arrêt du traitement.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

4. Discussion

Sans objet

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 08/09/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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

5.2 Absence de traitement approprié

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 ;

Il est à noter que depuis la première autorisation d’accès précoce de TECVAYLI (teclistamab), la spécialité ELRANATAMAB PFIZER (elranatamab) est disponible en accès précoce pré-AMM³.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu’il n’existe pas de traitement approprié

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/n’est pas 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

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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.

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

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, 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 débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.