

Décision n°2024.0220/DC/SEM du 25 juillet 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité TEPKINLY (epcoritamab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 25 juillet 2024.

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°2023.0268 du 13 juillet 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ABBVIE reçue le 12 avril 2024 ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 22 et 26 avril 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 26 et 29 avril 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 3 mai 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 3 mai 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 17 juillet 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 13 juillet 2023 à la spécialité **TEPKINLY (epcoritamab)**, du laboratoire ABBVIE dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 25 juillet 2024.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****epcoritamab****TEPKINLY 4 mg/0.8mL et 48
mg,****Solution injectable****Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce****Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024**

- ➔ Lymphome diffus à grande cellule B
- ➔ Adulte

Synthèse

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce** de TEPKINLY (epcoritamab) dans l'indication suivante :

« En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
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	7
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	Epcoritamab (L01FX27) TEPKINLY 4 mg/0,8 mL, solution à diluer injectable Boite de 1 flacon en verre de 0,8 mL contenant 4 mg d'epcoritamab (CIP : 34009 550 969 5 5) TEPKINLY 48 mg, solution injectable Boite de 1 flacon en verre de 0,8 mL contenant 48 mg d'epcoritamab (CIP: 34009 550 969 6 2)
Laboratoire	ABBVIE
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 13/07/2023 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T. » TEPKINLY (epcoritamab) a obtenu une AMM conditionnelle le 22/09/2023 dans une indication plus large : « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) en rechute ou réfractaire, après au moins deux lignes de traitement systémique. ». À la suite du dépôt de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, la Commission de la Transparence, dans son avis du 28 février 2024, a octroyé à TEPKINLY (epcoritamab) un SMR important et une ASMR V dans une indication restreinte par rapport à l'AMM à savoir chez les patients en échec ou inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T. Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale : 22/09/2023 – AMM conditionnelle : Afin de confirmer l'efficacité de la spécialité epcoritamab dans le traitement des patients atteints de LDGCB en rechute ou réfractaires, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'analyse primaire d'efficacité de l'étude GCT3013-05. – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Médicament réservé à l'usage hospitalier. – Prescription réservée aux médecins spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Statuts particuliers – Médicament orphelin EU/3/22/2581 (Décision de la CE en date du 24/02/2022)
Posologie dans l'indication évaluée	Epcoritamab est destiné à une utilisation sous-cutanée. Il doit être administré selon un cycle de 28 jours (administrations hebdomadaires pendant 3 cycles avec une escalade de doses, puis tous les 15 jours puis tous les mois).

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
	Epcoritamab doit être administré jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Epcoritamab est un anticorps monoclonal bispécifique anti-CD20 / anti-CD3 humanisé.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe : – Au Royaume-Uni : Epcoritamab est recommandé dans un périmètre proche « as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in adults after 2 or more systemic treatments, only if they have had polatuzumab vedotin, or if polatuzumab vedotin is contraindicated or not tolerated, and the company provides epcoritamab according to the commercial arrangement. » – Est en cours d'évaluation en Belgique, en Espagne, en Italie, et au Pays-Bas. Aux Etats-Unis : Epcoritamab est recommandé dans un périmètre superposable « Treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), not otherwise specified, including DLBCL arising from indolent lymphoma, and high-grade B-cell lymphoma after two or more lines of systemic therapy. »
Autre indication de l'AMM	sans objet.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 17 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite / audition) /non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, la spécialité COLUMVI (glofitamab) est disponible en accès précoce post-AMM dans la même indication¹. Elle a été évaluée par la commission de la transparence le 20/12/2023 dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique » octroyant un SMR important ainsi qu'une ASMR V dans la stratégie thérapeutique uniquement chez les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique et en échec ou inéligibles aux médicaments à base de cellules CAR-T.

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.

¹HAS. Avis de la commission de la transparence concernant le renouvellement d'AP de la spécialité TEPKINLY 03/07/24

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 10/03/2023 au 12/02/2024.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	1785 patients ²
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande: 255 patients – la fiche d'initiation : 69 patients + 6 formulaires de suivi du traitement pour les patients dont le formulaire d'initiation du traitement était absent au moins une fiche de suivi : – Visite M1 : N = 34 – Visite M2 : N=14 – Visite M3 : N = 11 – Visite M6 : N=2
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	– Durée moyenne d'exposition au traitement de 66 jours – 35 arrêts de traitement
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	122 patients

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 255 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge moyen était de 75 ans, avec 66,1 % d'hommes contre 33,9 % de femmes.

La population d'analyse comprend 187 patients, population correspondant aux 242 patients inclus dans le programme d'accès précoce auxquels ont été retirés les 37 patients provenant de l'AAC, les 11 patients sans bon de commande émis au 12 février 2024 et les 7 patients dont la mise sous traitement a été annulée par le clinicien.

Quant à l'histoire de la maladie, le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 1,2 années. Tous les patients avaient déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieures : 52,5 % des patients avaient reçu deux lignes de traitement et 47,5 % trois lignes ou plus.

Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par CAR-T (22,3 %), la moitié d'entre eux étaient réfractaires à ce traitement (55,6 %).

148 prescripteurs issus de 88 établissements de santé répartis dans toute la France ont participé à l'inclusion de patients. Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans l'Ile-de-France (14,8 %), la Nouvelle-Aquitaine (13,6 %) et l'Auvergne-Rhône-Alpes (12,5 %).

Tous les patients ont reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures : 52,5 % 2 lignes et 47,5 % 3 lignes ou plus : R-CHOP ou sa version atténuée R-miniCHOP pour les patients âgés fragiles en tant que traitement de première intention a été le plus largement utilisé (87,6 %). Les patients réfractaires au traitement de première intention représentaient 56,4 % et les rechutes, 42,7 %. En tant que traitement de deuxième intention, le R-DHA/P/X/C (26,4 %) et le R-GemOx (21,9 %) ont été les plus administrés.

Conditions d'utilisation du médicament

Selon les formulaires d'initiation du traitement, aucun prescripteur n'a déclaré avoir administré une posologie différente de celle recommandée dans le Résumé des Caractéristiques.

² HAS. Avis de la commission de la transparence concernant la spécialité TEPKINLY 28/02/2024.

Le traitement a été interrompu chez 9 patients, dont 1 avec 2 interruptions. Dans la plupart des cas, la raison de l'interruption du traitement n'a pas été précisée (N = 5).

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la survie globale et le délai jusqu'à l'arrêt définitif du médicament :

- La durée médiane d'exposition au traitement chez les patients ayant arrêté définitivement le traitement était de 1 mois [0 à 3].
- La durée du suivi des patients était trop courte pour évaluer la survie globale.

A la date du gel de la base de données, un nombre limité de questionnaires de qualité de vie EORTC - QLQ C30 ont été reçus après chaque visite, ne permettant pas une évaluation suffisante de la qualité de vie.

Profil de tolérance

Les EI les plus fréquemment déclarés (selon la base de données mondiale de pharmacovigilance d'AbbVie) ont été le syndrome de relargage de cytokine (SLC), des infections (bactériémie, infections des voies urinaires...) ainsi que des réactions au site d'injection et des malaises au moment de l'injection.

Au total, 15 cas graves ont été rapportés, décrivant 33 effets indésirables graves, parmi lesquels des infections, des troubles oculaires, un état confusionnel, des affections rénales (néphrites), pulmonaires (pneumonie), du système immunitaire (SLC), du système nerveux (syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires, perte de conscience, trouble du système nerveux), ainsi que des troubles généraux et anomalies au site d'administration.

Un cas d'issue fatale a été rapporté : les causes de décès ont été signalées comme une septicémie urinaire et une détérioration multifactorielle, considérées comme liées au 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 13/07/2023).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est un lymphome agressif de faible prévalence dont le pronostic peut être rapidement défavorable avec une altération de l'état général (difficultés respiratoires, perte d'appétit et douleurs dorsales ...). Le caractère invalidant est souligné par les associations de patients. La médiane de survie est estimée à 11,8 mois chez les patients en rechute précoce (dans les 12 mois) et à 7,1 mois chez les patients réfractaires primaires.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié en dernier recours chez des patients lourdement prétraités, inéligibles aux alternatives disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T, compte tenu de ce positionnement en dernière ligne et du faible niveau de preuve et de la toxicité importante des protocoles d'immunochimiothérapies utilisés en 3ème ligne et plus.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

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

TEPKINLY (epcoritamab) 4mg/ 0.8mL et 48mg, solution injectable, est susceptible d'être innovant car :

- Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité dans l'indication retenue malgré un profil de tolérance marqué par la survenue d'un syndrome de relargage des cytokines, du risque infectieux et d'une neurotoxicité ;
- Le médicament est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert ;
- Le médicament dispose d'un plan de développement jugé adapté.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de TEPKINLY (epcoritamab) uniquement dans l'indication « En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique, inéligibles à l'ensemble des traitements disponibles ou en échec aux médicaments à base de cellules CAR-T ».

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.