

Décision n° 2024.0300/DC/SEM du 24 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant modification et renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité TECVAYLI (teclistamab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 24 octobre 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°2022.00294 du 8 septembre 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité TECVAYLI (teclistamab) ;
Vu la décision de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0313 du 7 septembre 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire JANSSEN CILAG, reçue le 7 juin 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 juin 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 17 juin 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 19 septembre et 8 octobre 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 4 et 8 octobre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 23 octobre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce a été renouvelée le 7 septembre 2023 à la spécialité TECVAYLI (teclistamab) du laboratoire JANSSEN CILAG 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 a déposé une demande de renouvellement de cette autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante, dont le périmètre a été modifié comme suit : « 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 sont épuisées pour les patients n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

La CT a considéré que l'ensemble des critères prévus à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique demeurent remplis lors de la demande de renouvellement dans ce nouveau périmètre d'indication. En effet, prenant en compte le positionnement d'ABECMA suite à la démonstration d'une supériorité notamment en survie sans progression versus les options médicamenteuses laissées au choix de l'investigateur dans une étude randomisée réalisée chez des patients exposés à au moins 2 mais pas plus de 4 lignes de traitement antérieur, TECVAYLI (teclistamab) ne peut être proposé que si l'option par thérapie cellulaire ne peut être envisageable.

Le Collège s'approprie les motifs de la CT.

Par suite, l'autorisation d'accès précoce de la spécialité TECVAYLI (teclistamab) du laboratoire JANSSEN CILAG est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision 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 sont épuisées pour les patients n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

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 24 octobre 2024.

Pour le collège :
Le président de séance
Christian SAOUT
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 23 octobre 2024****→ 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 sont épuisées pour les patients n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».**

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	5
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	7
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	7
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	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 08/09/2022¹ 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 le périmètre suivant: « 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 sont épuisées pour les patients n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) » En date du 08 mars 2023, la CT a rendu un avis favorable² 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) - 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 (disponibilité des premiers résultats : août 2025). – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I,

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

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
	– 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) 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) indication(s) de l'AMM	Sans objet
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 25 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (AF3M)

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, la spécialité ELREXFIO (elranatamab) est disponible en accès précoce post-AMM³ 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 sont épuisées pour les patients n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)** ». Aucune donnée à ce jour ne permet de positionner l'une par rapport à l'autre dans ce contexte.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

A l'occasion de ce deuxième renouvellement, le laboratoire a fourni les données issues de l'analyse finale de l'étude Majestec-1 (gel de base en date du 22/08/2023).

A cette date, la durée médiane de suivi était de 30,4 mois ; 65 patients (40 %) étaient toujours traités par teclistamab (sur 165 patients au total). La cause principale d'arrêt de traitement était le décès (93 patients).

Dans la population totale traitée constituée de 165 patients, le TRO évalué par un comité de relecture indépendant a été maintenu à 63,0% (IC_{95%} : [55,2% ; 70,4%]) dont 46,1% de réponse complète, et 13,3% de bonne réponse partielle (VGPR).

Ces données ne sont pas de nature à changer les conclusions de la commission.

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 21/04/2023 au 08/04/2024 :

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	Environ 1300 patients par an (indication plus large).
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande : 884 (dont 792 patients inclus) – la fiche d'arrêt : 143 (dont 20 indiquant que le traitement n'a pas été débuté et une fiche vide concernait un patient sous traitement depuis l'accès compassionnel)
Durée médiane de suivi	Sur la période allant du 14/10/2022 au 08/04/2024 : 87 mois (0,0 ; 17,9) [n = 1430 patients]

En cumulé depuis le début de l'accès précoce (depuis le 14/10/2022), 1558 demandes ont été réalisées auprès du laboratoire.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période couverte par ce 2ème rapport, l'âge médian des patients inclus (n=792) était de 72 ans (32 ; 90), 51,6 % étaient des femmes (n=409), 76,5 % des patients avaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Il est à noter que 25,6 % des patients avaient une maladie extra-médullaire.

Le temps médian depuis le diagnostic était de 6 ans (0,3 ; 34,4), tous les patients avaient reçu au moins un IMiD, un anti-CD38 et un IP, à l'exception de 2 patients qui n'avaient pas reçu d'IMiD du fait

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

d'une contre-indication. Environ 70% des patients avaient reçu au moins un agent alkylant (cyclophosphamide ou mephalan), et 44 avaient reçu un traitement par CAR-T (ABECMA pour 41 patients, et CARVYKTI pour 3 patients).

La majorité des prescripteurs exerçaient dans des services d'hématologie ou d'oncologie (85%) et un peu plus de la moitié dans des centres hospitaliers généraux.

Conditions d'utilisation du médicament

La posologie était conforme au schéma recommandé (dose et fréquence) pour 93,4% des patients (114 patients). Pour 3 patients (6,3 %),

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie.

Parmi les 122 fiches confirmant l'arrêt du traitement, 24 (46,7%) ont rapporté une progression de la maladie et 62 (50,8%) ont rapporté un décès, dont 47 (75,8%) étaient liés à la progression de la maladie.

Profil de tolérance

Sur la période d'intérêt (période 2) :

- 811 effets indésirables (EI) ont été considérés comme liés au traitement par le laboratoire, et 672 ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire (soit 451 cas) ;
- 285 EI ont conduit à un arrêt temporaire ou définitif de traitement (l'événement ayant conduit à un arrêt de traitement le plus représenté était la progression de la maladie (n=131), 5 EI ont conduit à une réduction de dose et 1 EI a conduit à une augmentation de dose
- 84 cas d'usage « hors AMM » ont été notifiés, concernant principalement des fréquences d'administration du médicament non approuvées, et 16 cas d'erreurs médicamenteuses.

Sur la période cumulée et en prenant en compte la période d'inclusion des patients pour réattribuer les cas :

- Parmi les 444 cas graves d'événements indésirables : 94 ont été rapportés dans le 1er rapport (pour les patients inclus durant P1) versus 254 en réattribuant les cas reçus durant la P2 et concernant les patients validés en P1 ;
- 270 EI de progression de la maladie sur 751 EI totaux ont été rapportés sur la période cumulée
 - P1 : 32 rapportés dans le 1er rapport vs. 169 en réattribuant les cas reçus durant la P2 concernant les patients validés en P1
 - P2 : 101 progressions de la maladie concernant des patients validés durant la P2.
- Parmi les 197 cas d'issue fatale, 119 cas peuvent être réattribués aux patients de la période 1 versus 78 à ceux de la période 2. Outre les décès sans cause du décès rapportée (48), la majorité des décès étaient dus à la progression de la maladie : 80 pour la période 1 et 50 pour la période 2.

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

4. Discussion

Sans objet.

Depuis l'examen de TECVAYLI (teclistamab) au titre du droit commun réalisé le 08/03/2023, il est à noter que la mise à disposition des premiers résultats de l'étude de phase III MajesTEC-3 initialement prévue pour 2023, a été décalée à 2025.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

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 à savoir lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées **pour les patients n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles** prenant en compte le positionnement d'ABECMA⁴ suite à la démonstration d'une supériorité notamment en survie sans progression versus les options médicamenteuses laissées au choix de l'investigateur dans une étude randomisée réalisée chez des patients exposés à au moins 2 mais pas plus de 4 lignes de traitement antérieur. Par conséquent, TECVAYLI ne peut être proposé que si l'option par thérapie cellulaire ne peut être envisageable.

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

⁴ Avis de la commission de la transparence relatif à la spécialité ABECMA. 21/06/2023.

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 sont épuisées pour les patients n'ayant pas accès aux médicaments à base de cellules CAR-T ou qui y sont inéligibles, 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.