

SYNTHÈSE

ciltacabtagene autoleucel CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1,0 x 10⁸ cellules, dispersion pour perfusion Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 23 novembre 2022

- Myélome multiple
- Secteurs : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans 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.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

L'arsenal thérapeutique disponible dans la prise en charge du myélome multiple est très large, et comporte notamment :

- Les alkylants, utilisés en particulier lors de l'autogreffe
- Les inhibiteurs du protéasome (IP) : bortézomib, ixazomib, carfilzomib
- Les immunomodulateurs (IMiD) : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide
- Les anticorps anti-CD38 : daratumumab, isatuxumab

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).

La 1^{ère} ligne de traitement est bien codifiée et associée : DARZALEX (daratumumab, anticorps anti-CD38) + IMiD +/- IP. Le melphalan (agent alkylant) et l'autogreffe de cellules souches peuvent ensuite être proposés aux patients éligibles.

En cas de rechute ou de progression après la 1^{ère} ligne, 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 de deuxième ligne et plus reposent sur des protocoles associant IMiD +/- IP +/- anticorps anti-CD38 et dexaméthasone.

Pour les patients lourdement prétraités, plusieurs options thérapeutiques existent :

- Chez les patients en rechute et réfractaires 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, ABECMA (idecabtagene vicleucel, CAR-T) dispose d'une AMM.
- Chez les patients en rechute et réfractaires, 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, TECVAYLI (teclistamab) dispose d'une AMM.
- Chez les patients 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 antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Chez les patients ayant reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement, NEXPOVIO (sélinexor) dispose d'une AMM.

Place du médicament :

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est un traitement de 4^{ème} 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 CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.

En raison des délais de mise à disposition du produit (comprenant le temps de la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR-T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais.

La Commission rappelle également que :

- **compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (100 % des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des**

contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale,

- CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR-T,
- le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.

Recommandations particulières

L'utilisation de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayée par les associations de patients et d'usagers.

La Commission rappelle l'importance, pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CAR-T, aux contraintes liées aux hospitalisations prolongées et aux risques encourus par le patient.

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs pour que les incertitudes de ce dossier trouvent des réponses lors sa réévaluation. Dans cet objectif, la Commission appelle à la participation de tous les centres qualifiés au registre demandé afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.