

Décision n°2023.0042/DC/SEM du 9 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ABECMA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 9 février 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les 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°2022.0311 du 2 décembre 2021 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB reçue le 26 août 2022 ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 8 et 26 septembre et le 12 octobre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 9, 20, 29 septembre et 25 octobre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 26 octobre 2022 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 29 novembre 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 13 janvier 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 25 janvier 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 2 décembre 2021 à la spécialité ABECMA du laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB dans l'indication « 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, 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.

Le collège rappelle que la doctrine d'évaluation de la HAS relative aux autorisations d'accès précoce précise que tout doit être fait pour que le taux de données manquantes soit limité à moins de dix pour cent.

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 9 février 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Idecabtagene vicleucel****ABECMA 260-500x10⁶ cellules****Dispersion pour perfusion****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 25 janvier 2023**

- Myélome
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision de renouveler ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :
« ABECMA est indiqué 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 immuno-modulateur, 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, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Données soumises à l'appui de la demande de renouvellement	4
4.1	Données issues de l'ATU de cohorte (29/04/2021 – 03/01/2022)	4
4.2	Données issues du PUT-RD (04/01/2022 – 02/08/2022)	5
4.3	Données issues des PBREER	5
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	6
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	6
5.2	Existence de traitements appropriés	6
5.3	Mise en œuvre du traitement	7
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
6.	Conclusions de la Commission	8
7.	Recommandation de la Commission	8
8.	Informations administratives et réglementaires	9

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM d'ABECMA (idecabtagene vicleucel), 260-500 x 10⁶ cellules, dispersion pour perfusion, délivrée le 02/12/2021 dans l'indication « 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, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique¹.

ABECMA (idecabtagene vicleucel) a obtenu une AMM conditionnelle dans l'indication « 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 » le 18/08/2021.

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription dans l'indication AMM, sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du présent code. La Commission de la Transparence a rendu un avis favorable au remboursement dans le périmètre de l'AMM le 15/12/2021 (SMR important, ASMR V dans la prise en charge et absence d'intérêt de santé publique)².

2. Indication

→ Indication concernée par la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce

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, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

→ Indication non concernée par la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce

L'accès précoce a été octroyé dans un périmètre restreint de l'AMM, et limité « lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ». Dans l'indication AMM « 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 », les situations où toutes les options thérapeutiques n'ont pas été épuisées, ne sont donc pas concernées par cette demande.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

¹ Décision du collège de la HAS du 02/12/2021 relatif à ABECMA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/abecma_ap14_decision_et_avis_ct.pdf

² Avis de la CT du 15/12/2021 relatif à ABECMA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evaluation/CT-19358_ABECMA_PIC_INS_AvisDef_CT19358.pdf

4. Données soumises à l'appui de la demande de renouvellement

A l'appui de cette demande de renouvellement, le laboratoire a fourni un rapport de synthèse couvrant les données de l'ATU de cohorte et de l'accès précoce (période du 29/04/2021 au 02/08/2022) et 2 PBRER.

Concernant les données de l'ATUc et de l'accès précoce, le laboratoire a fourni les données provenant à la fois des e-CRF (protocoles d'utilisation et PUT-RD), et à la fois d'une base de données de suivi des dispensations. Compte-tenu d'une meilleure estimation du nombre de patients inclus (leucaphérèse et exposition), et malgré l'absence de certaines informations (chimiothérapie d'attente par exemple), le nombre de patients inclus retenu (dénominateur) pour ce rapport sera celui issu de la base de dispensation

4.1 Données issues de l'ATU de cohorte (29/04/2021 – 03/01/2022)

Une ATU de cohorte (ATUc) a été accordée le 29/04/2021 à ABECMA (idecabtagene vicleucel) dans l'indication « 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 de protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement ». Cette ATUc s'est terminée le 02/12/2021, lors de l'octroi de l'accès précoce. Cependant, une période transitoire a existé entre les 2 dispositifs, le 1^{er} patient inclus dans l'accès précoce l'ayant été le 04/01/2022. **A noter que le libellé de l'ATUc ne correspond pas exactement au libellé de l'accès précoce, puisque l'ATUc n'est pas limitée aux situations où toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). En effet, il n'est pas possible d'identifier dans l'ATUc les patients répondant au libellé de l'accès précoce.**

Au total, entre le 29/04/2021 et le 03/01/2022, 87 demandes d'ATUc ont été reçues, et 87 patients ont été inclus dans l'ATUc. Parmi eux, 75 patients ont eu une leucaphérèse. Au total, parmi eux, 65 patients (87%) ont reçu ABECMA (idecabtagene vicleucel) et 10 patients (13%) ne l'ont pas reçu malgré la réalisation d'une leucaphérèse.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (64%), d'âge médian 63 ans (min-max : 41-78), avec un délai médian depuis le diagnostic initial de 7 ans (min-max : 1-16), et ayant reçu une médiane de 4 lignes de traitement antérieures (min-max : 2-9). Les patients avaient un score ECOG 0 (55%), 1 (44%) ou 2 (1%).

Parmi les patients inclus dans l'ATU, il existait plus de 20% de d'informations manquantes sur la proportion de patients ayant reçu une chimiothérapie d'attente (*bridging*), la proportion de patient ayant reçu une chimiothérapie lymphodéplétive et la durée d'hospitalisation post-administration. La durée médiane entre la leucaphérèse et l'administration d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) n'a pas été fournie pour les patients de l'ATUc. **A noter que, pour l'ATUc, seuls 53 patients ont eu au moins une fiche de suivi complétée. Cela explique, en partie, la forte proportion de données manquantes.**

Les réponses au traitement (données d'efficacité) n'étaient disponibles que chez 40 patients. Compte tenu de l'imprécision de l'estimation et du risque de biais, les résultats ne seront pas présentés. **Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des données d'efficacité de l'ATUc.**

Entre le 29/04/2021 et le 02/08/2022, 48 cas de pharmacovigilance ont été reçus par le laboratoire, dont 34 graves et 5 évoluant vers le décès. Cependant, l'exhaustivité de ces notifications ne peut être assurée notamment compte-tenu de la sous-notification observée dans les activités de

pharmacovigilance³ et du faible nombre de données de suivi disponible dans l'ATUc. **Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des données de tolérance de l'ATUc.**

4.2 Données issues du PUT-RD (04/01/2022 – 02/08/2022)

Entre le 04/01/2022 et le 02/08/2022, 77 demandes d'accès précoce ont été reçues, et 74 patients ont été inclus dans l'accès précoce. Parmi les 74 patients inclus, 60 patients (81%) ont eu une leucaphérèse et 31 patients (42%) ont reçu ABECMA (idecabtagene vicleucel). A noter que pour 5 patients ayant eu une leucaphérèse, il était certain qu'ils n'avaient pas reçu ABECMA (idecabtagene vicleucel). **A noter que, compte tenu du recul limité et de la réception au fil de l'eau des fiches de suivi, ces données ne sont pas exhaustives.** En effet, au 02/08/2022, le traitement était en cours de production pour 20 patients.

Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (57%), d'âge médian 60 ans (min-max : 38-82), avec un délai médian depuis le diagnostic initial de 6 ans (min-max : 0-18), et ayant reçu une médiane de 4 lignes de traitement antérieures (min-max : 2-11). Les patients avaient un score ECOG 0 (41%), 1 (57%) ou 2 (3%).

Parmi les 31 patients pour lesquels une administration d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) a été documentée, seuls 7 patients ont eu au moins une fiche de suivi complétée. Les fiches étant reçues au fur et à mesure, cela peut expliquer, en partie, la forte proportion de données manquantes concernant le suivi.

Compte tenu du faible nombre de données de suivi disponible, des risques d'imprécision et de biais liés à cette situation, aucune conclusion ne peut être tirée en termes d'efficacité sur les données actuelles du PUT-RD.

Entre le 04/01/2022 et le 02/08/2022, 16 cas de pharmacovigilance ont été reçus par le laboratoire, dont 10 graves et aucun évoluant vers le décès. Cependant, l'exhaustivité de ces notifications ne peut être assurée notamment compte-tenu de la sous-notification observée dans les activités de pharmacovigilance⁴ et du faible nombre de données de suivi disponible dans l'accès précoce. **Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des données de tolérance dans cette situation d'accès précoce.**

4.3 Données issues des PBRER

Le laboratoire a soumis les données issues des PBRER n°1 (couvrant la période du 26/03/2021 au 25/09/2021) et PBRER n°2 (couvrant la période du 26/09/2021 au 25/03/2022).

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié au cours de ces 2 périodes.

³ Hazell L, Shakir S. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf 2006

⁴ Hazell L, Shakir S. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. Drug Saf 2006

5. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

5.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Aucune nouvelle donnée n'est susceptible de modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 02/12/2021).

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

5.2 Existence de traitements appropriés

5.2.1 Stratégie thérapeutique

Depuis la décision de la HAS en date du 02/12/2021, la stratégie thérapeutique de prise en charge de la maladie, dans laquelle la spécialité ABECMA (idecabtagene vicleucel) est indiquée en accès précoce, a uniquement été modifiée par l'apparition de nouveaux traitements (cf. ci-dessous).

5.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Depuis la décision de la HAS en date 02/12/2021 :

- BLENREP (belantamab mafodotin), considéré comme un comparateur cliniquement pertinent lors de l'avis de la Commission de la Transparence, n'est plus considéré comme tel compte tenu de sa non-disponibilité pour les nouveaux patients.
- TECVAYLI (teclistamab) a obtenu une 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. Une autorisation d'accès précoce post-AMM lui a été octroyé dans un périmètre restreint, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)⁵. Il est donc considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.
- CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucel) a obtenu une AMM pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins 3 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. Une autorisation d'accès précoce post-AMM lui a été octroyé dans un périmètre restreint, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)⁶. Il s'agit d'un comparateur cliniquement pertinent, aux libellés d'AMM et d'accès précoce identiques à ABECMA (idecabtagene vicleucel).
- PEPAXTI (melphalan flufénamide) a obtenu une AMM le 18/08/2022 en association à la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple qui ont reçu au moins trois lignes de traitement et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38 et qui ont connu une

⁵ Décision du collège de la HAS du 08/09/2022. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/tecvayli-teclistamab_ap103_decision_et_avis_ct.pdf

⁶ Décision du collège de la HAS du 23/06/2022. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/carvykti_decision_et_avis_ct.pdf

progression de la maladie lors ou après le dernier traitement. Cette spécialité n'a toutefois pas encore été évaluée par la Commission à la date du présent avis. Il n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à la spécialité ABECMA (idecabtagene vicleucel), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.2.3 Traitements appropriés

Depuis la décision de la HAS en date du 02/12/2021, et malgré l'évolution des comparateurs cliniquement pertinents, la Commission de la Transparence considère qu'il n'y a pas lieu eu de modifier sa précédente conclusion.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.3 Mise en œuvre du traitement

Depuis la décision de la HAS en date du 02/12/2021, l'appréciation de la mise en œuvre du traitement n'a pas été modifiée.

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

5.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

ABECMA (idecabtagene vicleucel) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité ou de sa sécurité.

5.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

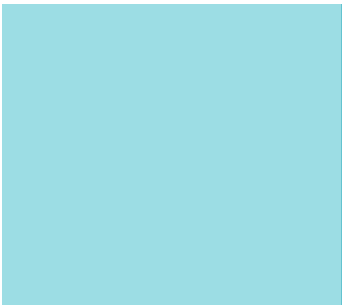
Depuis la décision de la HAS en date du 02/12/2021, le laboratoire a fourni les nouvelles données cliniques décrites au chapitre 4.

5.5.1 Conclusion

La Commission considère que ces nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier le caractère présumé innovant de la spécialité ABECMA (idecabtagene vicleucel) dans l'indication concernée.

Critères présumant le caractère innovant

☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients

- 
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
 - ☒ Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert

Au regard de l'ensemble de ces éléments, ABECMA (idecabtagene vicleucel) demeure présumé innovant.

6. Conclusions de la Commission

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

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante
- ➔ Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
- ➔ ABECMA (idecabtagene vicleucel), dans l'indication considérée, est toujours susceptible d'être innovant

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) dans l'indication considérée.

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision de renouveler ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

7. Recommandation de la Commission

La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : 26/10/2022 Date d'examen et d'adoption : 25/01/2023
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	ABECMA 260-500x10⁶ cellules, dispersion pour perfusion Poche pour perfusion (CIP : 34009 5508498 3)
Exploitant et le cas échéant mandataire	Bristol Myers Squibb
AMM	Date de l'indication AMM concernée par la demande (procédure d'octroi) : 18 août 2021 (procédure centralisée) Engagements dans le cadre de l'AMM : L'AMM est associée à un PGR européen (PGR version 1.2) Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'AMM conditionnelle : soumission des résultats de l'étude de phase III KarMMa-3 (MM-003)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	Non attribuée

ABECMA 260-500x10⁶ cellules, 25 janvier 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr