



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

Idecabtagene vicleucel
ABECMA 260-500 x 10⁶ cellules, dispersion pour perfusion

Première évaluation

► 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 de 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 ?

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). Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur

IMiD (thalidomide ou REVLiMID (légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan.

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 reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLiMID) et/ou à la dexaméthasone.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLiMID (légalidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les lignes ultérieures. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures. Récemment, SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le légalidomide et un IP.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, 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. 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.

Place du médicament

ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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 de 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 d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) vis-à-vis de BLENREP (belantamab mafodotin) 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 ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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 (99 % 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, ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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 d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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 relayé 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.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	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
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : - des données d'efficacité issues d'une étude de phase 2 non comparative, avec un taux de réponse globale de 67% [IC95% : 59-75] et un taux de réponse complète de 29% [IC95% : 21-36] en population ITT, dans une situation clinique engageant le pronostic vital, - des incertitudes concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal retenu (taux de réponse globale) et sa transposabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie, - des incertitudes sur la quantité d'effet propre de ce traitement, considérant les faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes, dans un contexte où une comparaison formalisée a priori, avec une méthodologie robuste, à une cohorte historique de patients aurait été envisageable, - du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court et moyen terme, - des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme, - de l'existence d'alternatives chez les patients ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs, bien que considérées comme des développements concomitants, - et malgré l'intérêt de disposer d'un médicament ayant été évalué après échec d'un traitement antérieur incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti CD38, la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée KarMMA-3, ABECMA (idecabtagene vicleucel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chez les 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.
ISP	ABECMA (idecabtagene vicleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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 de 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 d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) vis-à-vis de BLENREP (belantamab mafodotin) 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 ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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 (99 % 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,

	- ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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.
Population cible	Au maximum de 740 patients par an
Recommandations	► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge L'utilisation d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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 relayé par les associations de patients et d'usagers. ► Demandes de données Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance (cf. rubrique 7.4 du présent avis) et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse, jusqu'à la réinjection des cellules CAR-T et la surveillance post-perfusion), la Commission de la Transparence demande : 1. à être destinataire : - des résultats de l'étude de phase III randomisée KarMMa-3, - du rapport final de l'ATU, - de l'étude prospective demandée par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle, 2. La mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à ABECMA (idecabtagene vicleucel), y compris dans le cadre de l'ATU et du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR-T. Comme pour les précédents médicaments à base de cellules CAR-T évalués par la Commission, celle-ci précise que le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devront également permettre de décrire en condition réelle d'utilisation : - les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement, - les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection, - les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place avant et après la réinjection, - la persistance du CAR-T, - le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient, - les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure, - le contenu exact des poches (composition cellulaire, nombre de cellules CAR-T ...). La Commission de la Transparence portera une attention particulière à la qualité et l'exhaustivité des données du registre. Il est attendu un taux de données manquantes <10%. La Commission réévaluera ABECMA (idecabtagene vicleucel) sur la base des données demandées ci-dessus dans un délai de 2 ans à compter de la date du présent avis.

Dans le cadre de la réévaluation à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de traitement pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance d'ABECMA (idecabtagene vicleucel).

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs et la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

► **Autres demandes**

La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CAR-T et aux risques encourus par le patient.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication obtenue le 18/08/2021 du « 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 ».

ABECMA (idecabtagene vicleucel) est actuellement disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte octroyée le 29/04/2021, dans le même périmètre d'indication¹.

ABECMA (idecabtagene vicleucel) est une immunothérapie constituée de cellules T autologues génétiquement modifiées pour exprimer un récepteur T à l'antigène chimérique anti-BCMA (lymphocytes T CAR-positifs). Chaque perfusion est spécifique à un patient donné.

02 INDICATIONS

« ABECMA est indiqué 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 de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. »

03 POSOLOGIE

« ABECMA doit être administré dans un centre de traitement qualifié.

Le traitement par ABECMA doit être initié sous la responsabilité et la supervision d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes et formé à l'administration et la prise en charge des patients traités par ABECMA.

Un minimum d'une dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et un équipement d'urgence doivent être disponibles avant la perfusion d'ABECMA. Le centre de traitement doit avoir accès à une dose supplémentaire de tocilizumab dans les 8 heures suivant chaque administration précédente.

Posologie

ABECMA est strictement réservé pour une utilisation autologue (voir rubrique 4.4). La fabrication et la mise à disposition d'ABECMA prennent environ 4 à 5 semaines.

Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion de la dispersion de lymphocytes T viables CAR-positifs contenue dans une ou plusieurs poches de perfusion. La dose cible est 420×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs dans un intervalle compris entre 260 et 500×10^6 lymphocytes T viables CAR-positifs. Se reporter au certificat de libération pour perfusion (RfiC) joint pour toute information supplémentaire concernant la dose.

Pré-traitement (chimiothérapie lymphodéplétive)

Une chimiothérapie lymphodéplétive consistant en 300 mg/m^2 de cyclophosphamide par voie intraveineuse (IV) et 30 mg/m^2 de fludarabine IV, doit être administrée pendant 3 jours. Se reporter

¹ ANSM – ATU de cohorte ABECMA. Disponible en ligne : <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/abecma-260-500-x-106-cellules-dispersion-pour-perfusion> (consulté le 12/07/2021)

aux informations concernant les modalités de prescription du cyclophosphamide et de la fludarabine pour toute information sur l'ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale.

ABECMA doit être administré de 2 jours à 9 jours au maximum après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive. La disponibilité d'ABECMA doit être confirmée avant de commencer la chimiothérapie lymphodéplétive. Si le délai entre la chimiothérapie lymphodéplétive et la perfusion est supérieur à 4 semaines, le patient doit alors recevoir à nouveau une chimiothérapie lymphodéplétive avant l'administration d'ABECMA.

Prémédication

Afin de réduire au maximum le risque de réactions à la perfusion, une prémédication par paracétamol (500 à 1 000 mg par voie orale) et diphénhydramine (12,5 mg par voie IV ou 25 à 50 mg par voie orale) ou par un autre antihistaminique H1 doit être administré au patient environ 30 à 60 minutes avant la perfusion d' ABECMA.

Il convient d'éviter l'utilisation prophylactique de corticoïdes systémiques, qui sont susceptibles d'interférer avec l'activité d' ABECMA. L'utilisation de doses thérapeutiques de corticoïdes doit être évitée 72 heures avant le début de la chimiothérapie lymphodéplétive et après la perfusion d' ABECMA, excepté pour le traitement du SRC, des toxicités neurologiques et d'autres cas d'urgence engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.4).

Évaluation clinique avant la perfusion

Le traitement par ABECMA doit être retardé chez certains groupes de patients à risque (voir rubrique 4.4).

Surveillance après perfusion

- Les signes et symptômes d'un syndrome de relargage des cytokines (SRC), d'événements neurologiques et d'autres toxicités doivent être surveillés chez les patients dans l'établissement de santé qualifié au cours des 10 premiers jours suivant la perfusion.
- Après les 10 premiers jours suivant la perfusion, le patient sera surveillé à la discrétion du médecin.
- Il doit être demandé aux patients de rester à proximité (à une distance de 2 heures) de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion. »

04 BESOIN MEDICAL

Le myélome multiple est une maladie rare, caractérisée par la prolifération d'un clone plasmocytaire tumoral envahissant la moelle osseuse hématopoïétique et le plus souvent à l'origine de la sécrétion en quantité importante de tout ou partie d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang et/ou les urines. Le myélome multiple est précédé par un état prémyélomateux indolent dans 99% des cas (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS).

Le myélome peut être responsable d'une maladie osseuse douloureuse, éventuellement associée à une hypercalcémie ou des complications neurologiques compressives (atteinte de la moelle épinière ou de la queue de cheval). Plus rarement les complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peuvent être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité, des atteintes d'organe liées à une amylose AL. Finalement l'insuffisance médullaire caractérisée par des cytopénies plus ou moins sévères, ou une immunodépression à médiation humorale peuvent se manifester par des infections parfois graves au diagnostic ou lors des poussées évolutives.

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018².

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working

² INCa – Myélome multiple et plasmocytome. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Hemopathies-malignes/Myelome-multiple-et-plasmocytome> (consulté le 12/07/2021)

Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques (*smoldering multiple myeloma*, SMM) pour lesquels il est recommandé généralement une simple surveillance, et les patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités³.

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). Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1^{ère} ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (légalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan⁴.

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 reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOD), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPOLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au légalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone⁵.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (légalidomide), IMNOD (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOD (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOD (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les lignes ultérieures. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1^{ère} ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures⁶. Récemment, SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le légalidomide et un IP⁷.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, 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. La Commission de la Transparence a considéré

³ Dimopoulos MA, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021

⁴ DARZALEX – Avis de la CT du 22/04/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18404_DARZALEX_1eL_non_eligibles_PIC_REEV_AvisDef_CT18404.pdf (consulté le 12/07/2021)

⁵ ESMO 2021

⁶ BLENREP – Avis de la CT du 16/12/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18835_BLENREP_PIC_INS_AvisDef_CT18835.pdf (consulté le 12/07/2021)

⁷ SARCLISA – Avis de la CT du 18/11/2020. Disponible en ligne : https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18779_SARCLISA_PIC_INS_AvisDef_CT18779.pdf (consulté le 07/09/2021)

qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire⁸.

Chez les patients adultes en rechute et réfractaires après avoir reçu au moins 3 traitements antérieurs, dont un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, le besoin est actuellement partiellement couvert, notamment par BLENREP (belantamab mafodotin). Dans une étude rétrospective américaine (étude MAMMOTH), chez les patients en rechute et réfractaire à un à un IP, un IMiD et un anticorps monoclonal anti-CD38, la médiane de survie globale a été estimée à 9,2 mois⁹. **Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.**

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés 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 de protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

05.1 Médicaments

Le libellé d'AMM d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) le positionne chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD-38. BLENREP (belantamab mafodotin) et NEXPOVIO (sélinexor), comparateurs cliniquement pertinents identifiés ci-dessous, sont positionnés chez les patients ayant reçu au moins quatre traitements antérieurs.

⁸ BLENREP – Avis de la CT du 16/12/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18835_BLENREP_PIC_INS_AvisDef_CT18835.pdf (consulté le 12/07/2021)

⁹ Gandhi UH et al. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia 2019

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
BLNREP (belantamab mafodotin) GSK	Non	Traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, 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	16 décembre 2020 (inscriptio n)	Important (pas d'ISP)	ASMR V dans la prise en charge du myélome multiple chez les patients adultes, 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 anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement	Oui**

*classe pharmaco-thérapeutique, ** suite à la non-inscription de BLNREP (belantamab mafodotin) sur la liste en sus, le laboratoire a décidé d'arrêter la mise à disposition du médicament aux nouveaux patients à compter du 1^{er} octobre 2021, et d'assurer la continuité de traitement pour les patients déjà traités

NEXPOVIO (sélinexor) a obtenu une AMM conditionnelle le 26/03/2021, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont 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. Cette spécialité n'a toutefois pas encore été évaluée par la Commission à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement par le laboratoire. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée¹⁰.

A noter que MELFLUFEN (melphalan flufenamide) est actuellement disponible en accès compassionnel avec des critères d'octroi restreint : 1) après deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps anti-CD38 ; 2) après justification de l'impossibilité de traiter par des CAR-T et NEXPOVIO (sélinexor) ; 3) impossibilité d'inclusion dans un essai clinique. Il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

¹⁰ A noter que sélinexor est disponible en accès compassionnel
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) dans l'indication AMM évaluée sont BLENREP (belantamab mafodotin), NEXPOVIO (sélinexor) et les soins de support.

Compte tenu des développements concomitants, il n'est pas attendu de comparaison directe avec BLENREP (belantamab mafodotin) et NEXPOVIO (sélinexor) à la date de la présente évaluation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité ABECMA (idecabtagene vicleucel) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus restreint : « *Treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma after four or more prior lines of therapy, including an immunomodulatory agent, a proteasome inhibitor, and an anti-CD38 monoclonal antibody* ».

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	-
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	En cours d'évaluation	-
Belgique	En cours d'évaluation	-
Espagne	En cours d'évaluation	-
Italie	En cours d'évaluation	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire :

- Une étude de phase II (KarMMA) non comparative, réalisée chez 140 patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement (dont un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38) dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse globale avec ABECMA (idecabtagene vicleucel);
- Une étude de phase I (CRB-401), non comparative, en deux parties, réalisée chez 67 patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement (dont un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38) dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance d'ABECMA (idecabtagene vicleucel);

Le laboratoire a également fourni des données de comparaisons indirectes versus BLENREP (belantamab mafodotin), NEXPOVIO (sélinexor) et des données de vie réelle, qui seront détaillées au chapitre correspondant.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude KarMMa

Référence	A phase 2, multicenter study to determine the efficacy and safety of BB2121 in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03361748
Objectif principal de l'étude	Estimer le taux de réponse global, évalué par un comité de relecture indépendant, chez des patients adultes atteints d'un myélome en rechute et réfractaire
Type de l'étude	Etude de phase 2, non comparative
Date et durée de l'étude	Date du 1 ^{er} patient inclus : 13/12/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 16/10/2019 Dates des extractions des analyses de suivi : 14/01/2020, 07/04/2020 et 21/12/2020 Etude conduite dans 20 centres dans 7 pays (dont 2 centres en France)
Principaux critères d'inclusion	- âge ≥ 18 ans - myélome multiple ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieures, dont un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anticorps anti-CD38 - réfractaire à la dernière ligne de traitement - ECOG 0 ou 1 - maladie mesurable initialement
Principaux critères de non inclusion	- atteinte au niveau du système nerveux central - antécédent de pathologie du système nerveux central (épilepsie, parésie, aphasie, AVC, démence, Parkinson, psychose ...) - antécédent de leucémie à plasmocytes, maladie de Waldenstrom, macroglobulinémie, syndrome POEMS - traitement systémique par immunosuppresseur - antécédent de greffe allogénique de cellules souches, de traitement par thérapie génique ou thérapie ciblant BCMA - infection par le VIH, VHB (sauf si vaccin ou ADN négatif), VHC (sauf si ARN négatif)
Schéma de l'étude	RRMM: - Received ≥ 3 prior MM treatment regimens - Received ≥ 2 consecutive cycles of each regimen - Received an immunomodulatory agent, PI and anti-CD38 mAb - Refractory to last treatment regimen Timeline: Leukapheresis (Days -5 to -3) CART infusion* (Day 0) Chemotherapy: Flu (30 mg/m²) and Cy (300 mg/m²) (Days -5, -4, -3, 0) Dose (CAR+ x 10⁶ Cells): Dose Range: 150 - 450 * Re-treatment allowed at PD if best response $\geq$ SD Abbreviations: CAR = chimeric antigen receptor; Cy = cyclophosphamide; Flu = fludarabine; mAb = monoclonal antibody; PD = progressive disease; PI = proteasome inhibitor; SD = stable disease.
Traitement étudié	Une leucaphérèse, nécessaire à la fabrication d'ABECMA (idecabtagene vicleucel), était réalisée en premier, environ 4 à 5 semaines avant l'injection. ABECMA (idecabtagene vicleucel) est un médicament de thérapie autologue, destiné à un patient identifié. Un traitement d'attente, avant l'injection d'ABECMA (idecabtagene vicleucel), pouvait être réalisé, et devait être terminé 14 jours avant l'administration de la chimiothérapie lymphodéplétive. Les traitements expérimentaux n'étaient pas autorisés. Seuls les traitements ayant déjà été reçus par le patient devaient être proposés. 5 jours avant l'injection d'ABECMA (idecabtagene vicleucel), les patients recevaient durant 3 jours une chimiothérapie lymphodéplétive : cyclophosphamide 300 mg/m² IV (J-5, J-4 et J-3) et fludarabine (30 mg/m² IV (J-5, J-4 et J-3). Aucune administration médicamenteuse (hormis soins de support) n'était réalisée à J-2 et J-1.

	Le jour de l'injection d'ABECMA (idecabtagene vicleucel), une prémédication par paracétamol et diphénhydramine (anti-H1) pouvait être réalisée. L'injection d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) était réalisée par voie IV à une posologie comprise entre 150 et 450 x 10⁶ cellules CAR-T/perfusion. Les patients étaient hospitalisés durant un minimum de 14 jours, afin de surveiller la survenue d'événements indésirables à type de syndrome de relargage des cytokines ou neurotoxicité. Le choix de la posologie d'ABECMA (idecabtagene vicleucel), entre 150, 300 ou 450 x 10⁶ cellules CAR-T/perfusion a été déterminée a priori de l'inclusion, de manière séquentielle. Les 4 premiers patients ont été traités avec une posologie de 150 x 10⁶, afin d'obtenir des données préliminaires de tolérance. Puis, jusqu'à l'amendement 2 du protocole (14/06/2018), les patients ont été traités avec une posologie de 300 x 10⁶. Suite à l'amendement 2, les patients ont été traités avec une posologie de 450 x 10⁶. Un retraitement par d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) pouvait être envisagé si les conditions suite étaient remplies : - délai d'au moins 8 semaines depuis la 1^{ère} perfusion - meilleure réponse obtenue : maladie stable (ou meilleure), critères IMWG - progression de la maladie, critères IMWG - absence de syndrome de relargage des cytokines de grade 4 ou neurotoxicité - critères d'inclusion toujours remplis						
Critère de jugement principal	Taux de réponse globale (<i>overall response rate, ORR</i>) évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères IMWG¹¹ et défini par la proportion de patients ayant une réponse partielle ou meilleure						
Critères de jugement secondaires	<u>Critère de jugement hiérarchisé :</u> Taux de réponse complète, évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères IMWG et défini par la proportion de patients ayant une réponse complète ou une réponse complète stricte (<i>stringent</i>) selon les critères IWG : <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Standard IMWG response criteria</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stringent Complete Response (sCR)</td><td>Complete response (CR) as defined below, plus Normal serum free light chain (FLC) ratio** and Absence of clonal plasma cells by immunohistochemistry (κ/λ ratio ≤4:1 or ≥1:2 for κ and λ patients, respectively, after counting ≥100 plasma cells)††</td></tr> <tr> <td>Complete Response (CR)</td><td>Negative immunofixation of serum and urine and Disappearance of any soft tissue plasmacytomas and < 5% plasma cells in bone marrow aspirates In patients in whom the only measurable disease is by serum FLC levels: CR in such patients indicates a normal FLC ratio of 0.26 to 1.65 in addition to CR criteria listed above.</td></tr> </tbody> </table> <u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u> - délai de réponse - durée de réponse - survie sans progression - délai jusqu'à progression - survie globale - tolérance	Standard IMWG response criteria		Stringent Complete Response (sCR)	Complete response (CR) as defined below, plus Normal serum free light chain (FLC) ratio** and Absence of clonal plasma cells by immunohistochemistry (κ/λ ratio ≤4:1 or ≥1:2 for κ and λ patients, respectively, after counting ≥100 plasma cells)††	Complete Response (CR)	Negative immunofixation of serum and urine and Disappearance of any soft tissue plasmacytomas and < 5% plasma cells in bone marrow aspirates In patients in whom the only measurable disease is by serum FLC levels: CR in such patients indicates a normal FLC ratio of 0.26 to 1.65 in addition to CR criteria listed above.
Standard IMWG response criteria							
Stringent Complete Response (sCR)	Complete response (CR) as defined below, plus Normal serum free light chain (FLC) ratio** and Absence of clonal plasma cells by immunohistochemistry (κ/λ ratio ≤4:1 or ≥1:2 for κ and λ patients, respectively, after counting ≥100 plasma cells)††						
Complete Response (CR)	Negative immunofixation of serum and urine and Disappearance of any soft tissue plasmacytomas and < 5% plasma cells in bone marrow aspirates In patients in whom the only measurable disease is by serum FLC levels: CR in such patients indicates a normal FLC ratio of 0.26 to 1.65 in addition to CR criteria listed above.						

¹¹ Kumar S et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

	- qualité de vie (évaluée sur les échelles QLQ-C30¹², QLQ-MY20¹³ et EQ-5D)
Taille de l'échantillon	Les hypothèses suivantes ont été utilisées : - proportion attendue de répondeur : 70% - proportion considérée comme non cliniquement pertinente : $\leq 50\%$¹⁴ - risque alpha : 2,5% (unilatéral) - puissance : >99% - sortie d'étude entre l'inclusion et l'injection : 15% Sous ces hypothèses, 140 sujets devaient être inclus afin que la borne inférieure de l'IC95% soit supérieure à 50%.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyse des critères de jugement hiérarchisés</u> Taux de réponse globale : la proportion (p) de patients ayant une réponse partielle ou complète a été calculée, avec son intervalle de confiance à 95% (méthode de Wald). Un test binomial a été effectué avec les hypothèses suivantes : H_0 : $p \leq 50\%$, et H_1 : $p > 50\%$. L'analyse a été planifiée approximativement 10 mois après la dernière inclusion. Aucune analyse intermédiaire n'a été planifiée. Taux de réponse complète : la proportion (p) de patients ayant une réponse complète ou complète stricte a été calculée, avec son intervalle de confiance à 95%. Un test binomial a été effectué avec les hypothèses suivantes : H_0 : $p \leq 10\%$, et H_1 : $p > 10\%$. <u>Multiplicité des critères</u> Afin de maintenir un risque alpha unilatéral à 2,5%, une analyse hiérarchique a été réalisée (critère de jugement principal et un critère secondaire hiérarchisé). Le critère de jugement principal a été testé en premier. En cas de résultat statistiquement significatif, le critère secondaire hiérarchisé du taux de réponse complète était testé. En cas de résultat non statistiquement significatif du critère de jugement principal, aucun autre test n'était effectué. <u>Population d'analyse</u> Les analyses d'efficacité et de tolérance ont été réalisées sur la population de patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude.

Résultats :

► Analyses et gels de données

- **Données du 16/10/2019** : correspondant à l'analyse principale (suivi médian 11,3 mois)
- **Données du 14/01/2020** : analyse de suivi exploratoire (suivi médian 13,3 mois)
- **Données du 07/04/2020** : analyse de suivi exploratoire (suivi médian 15,4 mois)

¹² Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Il est composé de 3 échelles de scores :

- une échelle de scores sur 5 dimensions fonctionnelles qui évalue la capacité physique, la capacité à travailler, l'état cognitif, l'état émotionnel et le fonctionnement social. Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie dans ces dimensions ;
- une échelle de scores sur 9 symptômes qui évalue l'asthénie, la douleur, les nausées/vomissements, la dyspnée, les troubles du sommeil, la perte d'appétit, la constipation, la diarrhée et l'impact financier de la maladie et du traitement pour le patient. Une diminution du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie au vu des symptômes concernés ;
- une échelle de scores représentant la qualité de vie globale (2 items). Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie globale.

¹³ Le questionnaire EORTC QLQ-MY20 est un module complémentaire du questionnaire EORTC QLQ-C30 spécifiquement développé pour évaluer la qualité de vie chez les patients atteints de myélome multiple. Il contient 20 questions supplémentaires divisées en 4 domaines : les symptômes de la maladie, les événements indésirables du traitement, les perspectives futures, l'image du corps.

¹⁴ Cette proportion a été définie par rapport aux données de réponse obtenues avec le daratumumab : jusqu'à 36% de réponse chez les patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur dont un immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome (Dimopoulos 2015, Richardson 2014, San Miguel 2013). Une augmentation de 50% par rapport à la précédente proportion de réponse a définie le seuil de 50% comme minimum cliniquement pertinent.

- **Données du 21/12/2020** : analyse de suivi exploratoire (suivi médian 19,9 mois)

► Effectifs

Au total, 140 patients ont été inclus dans l'étude, et 12 patients (9%) sont sortis de l'étude avant d'avoir reçu ABECMA (idecabtagene vicleucel). Parmi ces 12 patients, 8 n'avaient pas débuté la chimiothérapie lymphodéplétive (3 décisions du médecin, 2 retraits de consentement, 1 maladie progressive, 1 événement indésirable et 1 échec de fabrication du médicament à l'étude), et 4 avaient débuté la chimiothérapie lymphodéplétive (2 retraits de consentement et 2 décès).

Au total, 128 patients ont reçu l'idecabtagene vicleucel.

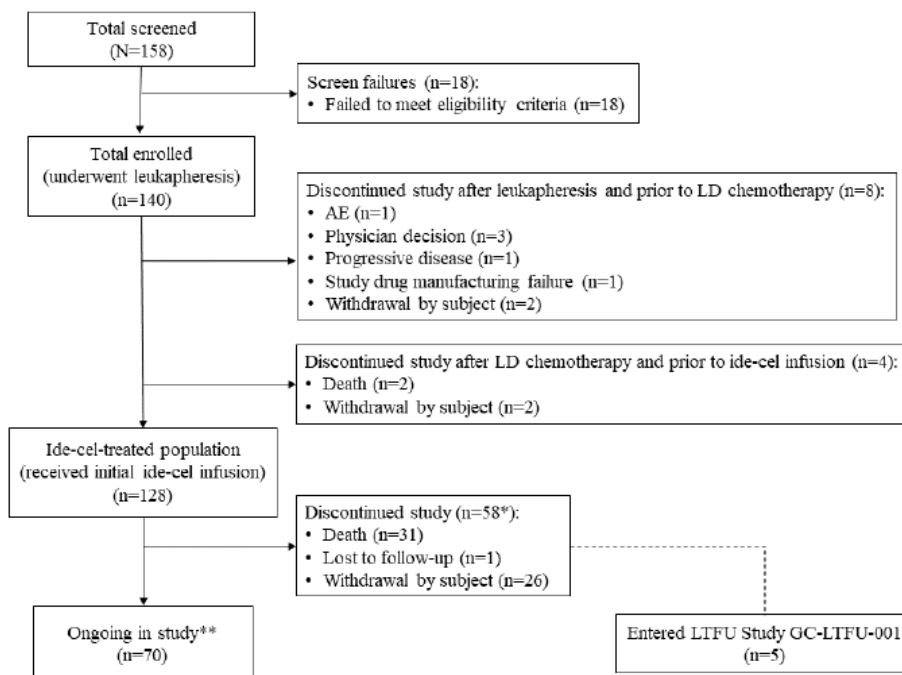


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude KarMMa au 16/10/2019

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 61 ans et 59% des patients étaient des hommes. Les patients étaient majoritairement de stade ECOG 1 (55%). Le délai médian depuis le diagnostic était de 6 ans, et les patients avaient reçu une médiane de 6 traitements antérieurs.

Les caractéristiques étaient similaires entre les patients inclus (n=140) et les patients traités (n=128).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude KarMMA

	Population incluse (N=140)	Population traitée (N=128)
Age, années		
Médiane (min-max)	61 (33-78)	61 (33-78)
Sexe, n(%)		
Masculin	82 (59%)	76 (59%)
BMI, kg/m²		
Médiane (min-max)	27 (17-41)	27 (17-41)
ECOG, n(%)		
0	60 (43%)	57 (45%)
1	77 (55%)	68 (53%)
2	3 (2%)	3 (2%)
Maladie mesurable initiale, n(%)		
Oui	122 (87%)	122 (95%)
Délai depuis le diagnostic, années		
Médiane (min-max)	6 (1-18)	6 (1-18)
Anomalie cytogénétique, n(%)		
Non à haut risque	73 (52%)	66 (52%)
Haut risque, dont :	46 (33%)	45 (35%)
<i>del</i> (17p)	24 (17%)	23 (18%)
<i>t</i> (4 ;14)	23 (16%)	23 (18%)
<i>t</i> (14 ;16)	6 (4%)	6 (5%)
Non évaluable/manquant	21 (15%)	17 (13%)
Traitements antérieurs*, n(%)		
Radiothérapie	75 (54%)	71 (56%)
Chirurgie	19 (14%)	16 (13%)
Thérapies systémiques	140 (100%)	128 (100%)
Grefe de cellules souches	131 (94%)	120 (94%)
Nombre de traitements antérieurs, n(%)		
Médiane (min-max)	6 (3-17)	6 (3-16)
3	16 (11%)	15 (12%)
4	20 (14%)	19 (15%)
5	23 (16%)	22 (17%)
6	25 (18%)	23 (18%)
≥ 7	56 (40%)	49 (38%)
Statut réfractaire, n(%)		
Double réfractaire (IMD et IP)	124 (89%)	114 (89%)
Triple réfractaire (IMD, IP et anti-CD38)	117 (84%)	108 (84%)
Chaîne lourde, n(%)		
Oui	114 (81%)	104 (81%)
Chaîne légère, n(%)		
Oui	139 (99%)	127 (99%)
Lésions osseuses, n(%)		
Oui	121 (86%)	110 (86%)

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; *plusieurs traitements possibles par patient

Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration d'idecabtagene vicleucel a été de 40 jours (min-max : 33-79).

Au total, 4 patients (3%) ont été traités avec la posologie de 150 x10⁶, 70 patients (50%) avec la posologie de 300 x 10⁶, 54 patients (39%) avec la posologie de 450 x10⁶ et 12 patients (9%) n'ont pas reçu d'idecabtagene vicleucel.

► Critère de jugement principal : taux de réponse globale évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères IMWG

► Analyse principale : données du 16/10/2019

L'analyse principale a été effectuée 10 mois après l'injection d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) du dernier patient inclus. L'analyse principale a été effectuée sur les 128 patients traités. Le suivi médian était de 11,3 mois (min-max : 0,2-18,6).

Une réponse complète ou partielle a été mise en évidence chez 94 patients, soit un taux de réponse globale de 73% [IC95% : 66-81] (p<0,0001, inférieur au seuil de risque alpha de 0,025 prévu au protocole pour considérer la borne inférieure de l'intervalle de confiance comme > 50%).

A noter que l'analyse complémentaire, réalisée sur l'ensemble des patients inclus (n=140), a mis en évidence un taux de réponse globale de 67% [IC95% : 59-75].

► Analyses exploratoires de suivi

Les analyses de suivi, purement exploratoires, ont mis en évidence des résultats similaires.

Les analyses en sous-groupes, purement exploratoires, sont présentées en annexe 1.

► Critère de jugement secondaire hiérarchisé : taux de réponse complète évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères IMWG

► Analyse principale : données du 16/10/2019

Conformément à la procédure de hiérarchisation établie a priori, l'analyse du critère de jugement principal étant statistiquement significative, le critère secondaire hiérarchisé a également été testé.

Une réponse complète a été mise en évidence chez 40 patients, soit un taux de réponse complète de 31% [IC95% : 23-39] (p<0,0001).

A noter que l'analyse complémentaire, réalisée sur l'ensemble des patients inclus (n=140), a mis en évidence un taux de réponse complète de 29% [IC95% : 21-36].

► Analyses exploratoires de suivi

Les analyses exploratoires de suivi, purement exploratoires, ont mis en évidence des résultats similaires.

Les analyses en sous-groupes, purement exploratoires, sont présentées en annexe 2.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif et sont purement exploratoires (Tableau 2).

Tableau 2. Critères de jugement secondaires exploratoires de l'étude KarMMA

	Données au 16/10/2019 (N=128)	Données au 14/01/2020 (N=128)	Données au 07/04/2020 (N=128)	Données au 21/12/2020 (N=128)
Suivi, mois				
Médiane (min-max)	11,3 (0,2-18,6)	13,3 (0,2-21,2)	15,4 (0,2-24,2)	19,9 (0,2-33,6)
Délai de réponse, mois	n=94	n=94	n=94	n=94
Médiane (min-max)	1,0 (0,5-8,8)	1,0 (0,5-8,8)	1,0 (0,5-8,8)	1,0 (0,5-8,8)
Durée de réponse, mois	n=94	n=94	n=94	n=94
Médiane [IC95%]	10,6 [9,0-11,3]	10,7 [9,0-11,3]	10,7 [9,0-11,4]	10,9 [9,0-11,4]
Survie sans progression, mois				
Médiane [IC95%]	8,6 [5,6-11,3]	8,8 [5,6-11,6]	8,8 [5,6-11,6]	8,6 [5,6-11,6]
Délai jusqu'à progression, mois				
Médiane [IC95%]	8,9 [6,0-11,6]			
Survie globale, mois				
Médiane [IC95%]	18,2 [18,0-NE]	19,4 [18,2-NE]	NE [18,9-NE]	24,8 [19,9-31,2]

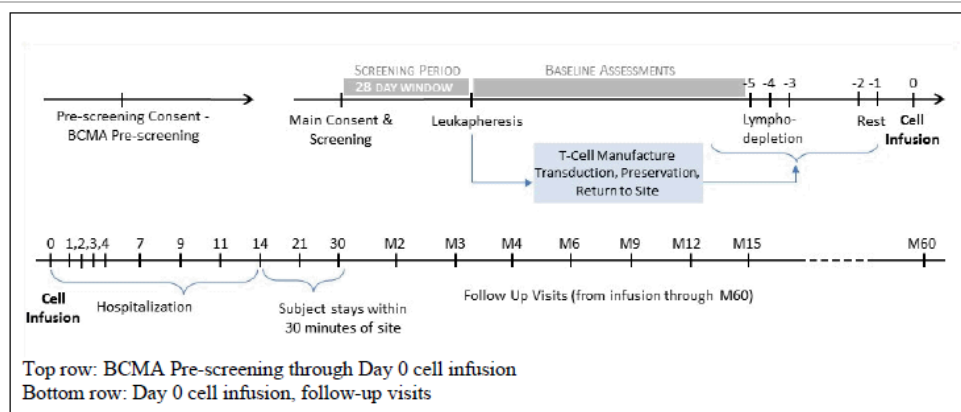
► Traitements ultérieurs reçus (au 16/10/2019)

Parmi les 128 patients traités, 27 (21%) ont été retraités par idecabtagene vicleucel.

Au total, parmi les 128 patients traités, 40 (31%) ont reçu un traitement ultérieur pour leur myélome. Il s'agissait en majorité de corticoïdes (26%), d'inhibiteurs du protéasome (20%), d'agents alkylants (14%), d'immunomodulateurs (13%) ou de vénétoclax (6%).

7.1.2 Etude CRB-401

Référence	A phase 1 study of bb2121 in BCMA-expressing multiple myeloma
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02658929
Objectif principal de l'étude	<u>Partie A : escalade de dose</u> Déterminer la dose maximum tolérée (MTD) et la dose recommandée pour la phase 2 (RP2D) <u>Partie B : cohorte d'expansion</u> Evaluer la tolérance de la dose recommandée pour la phase 2 (RP2D)
Type de l'étude	Etude de phase 1, non comparative, en 2 parties
Date et durée de l'étude	Date du 1^{er} patient inclus : 22/12/2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 22/07/2019 Etude conduite dans 9 centres aux Etats-Unis
Principaux critères d'inclusion	- âge ≥ 18 ans - ECOG 0 ou 1 - selon les parties : - o partie A : myélome multiple en rechute ou réfractaire, ayant eu au moins 3 lignes de traitement antérieures, dont un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur ou patient double réfractaire à un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur - o partie B : myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et du daratumumab (anti-CD38), et réfractaire à la dernière ligne de traitement - maladie mesurable initiale - partie A uniquement : expression BCMA + cellulaire
Principaux critères de non inclusion	- traitement systémique du myélome dans les 14 jours précédents - traitement cellulaire expérimental dans les 8 semaines précédentes - antécédent de maladie du système nerveux central - traitement immunosuppresseur - antécédent de greffe allogénique de moelle ou thérapie génique pour un cancer - infection par le VIH
Schéma de l'étude	Abbrev: RP2D, recommended phase 2 dose
Traitements étudiés	Comme pour l'étude KarMMA, décrite précédemment, une leucaphérèse et une chimiothérapie lymphodéplétive étaient réalisées avant l'injection d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) :



Dans la partie A d'escalade de dose, les posologies suivantes ont été étudiées selon un design 3+3 :

Dose Level	Target Total Fixed Dose ^a CAR+ T Cells ($\pm 20\%$)
-1	25×10^6
1 (Starting Dose)	50×10^6
2	150×10^6
3	450×10^6
4	800×10^6
5	1200×10^6

^a bb2121 dose is expressed as the number of anti-BCMA CAR+ T cells per subject; the total number of T cells in the dose will be greater.

Note: Subjects may receive more than one cycle of treatment, but subsequent treatments may not occur until at least 8 weeks after the first treatment, and will not be considered in determining the DLT.

Dans la partie B de cohortes d'expansions, les posologies utilisées ont été : $150-400 \times 10^6$ (cohorte 1), $150-300 \times 10^6$ (cohorte 2) et $150-450 \times 10^6$ (cohorte 3)

Critère de jugement principal

Partie B (cohorte d'expansion) uniquement : incidence des événements indésirables et des résultats anormaux d'examen complémentaires

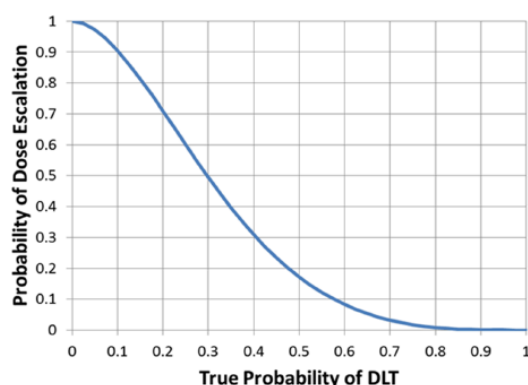
Critères de jugement secondaires

Partie B (cohorte d'expansion) uniquement : critères exploratoires, évalués par l'investigateur

- taux de réponse globale
- taux de réponse complète
- taux de très bonne réponse partielle
- taux de réponse partielle
- survie sans progression
- survie globale

Partie A (escalade de dose) : pour ce design 3+3, le nombre de sujets nécessaire a été estimé à environ 30 patients. La probabilité de passer à la dose suivante selon le taux de toxicité dose-limitante est indiquée ci-dessous :

Probability of Dose Escalation for the 3+3 Design



DLT = dose-limiting toxicity.

Taille de l'échantillon

	Partie B (cohorte d'expansion) : un minimum de 25 sujets par cohorte, permettait de détecter, à 95%, un événement indésirable dont l'incidence était de 11,3%.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement : Tolérance (critère de jugement principal) : analyses descriptives Efficacité (critères secondaires exploratoires) : analyses descriptives et analyses de survie

Résultats :

Effectifs

Au total, 67 patients ont été inclus dans l'étude, dont 24 dans la partie A (escalade de dose) et 43 dans la partie B (cohorte d'expansion). Parmi eux, 5 patients (7%) sont sortis de l'étude avant d'avoir la chimiothérapie lymphodéplétive (2 décisions du médecin, 1 maladie progressive, 1 événement indésirable et 1 retrait de consentement).

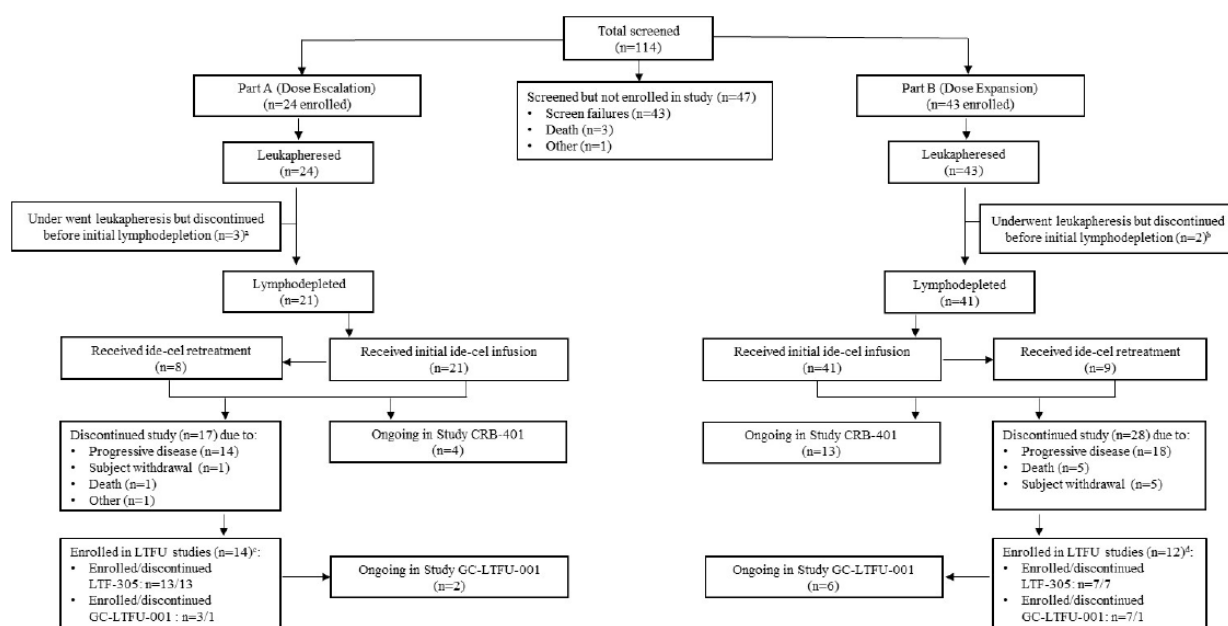


Figure 2. Diagramme de flux de l'étude CRB-401 au 22/07/2019

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 61 ans et 64% des patients étaient des hommes. Les patients étaient majoritairement de stade ECOG 1 (70%). Le délai médian depuis le diagnostic était de 6 ans, et 46% des patients avaient reçu plus de 6 traitements antérieurs.

Les caractéristiques étaient similaires entre les patients inclus (n=67) et les patients traités (n=62) (Tableau 3).

Tableau 3. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CRB-401

	Population incluse (N=67)	Population traitée (N=62)
Age, années		
Médiane (min-max)	61 (37-80)	61 (37-75)
Sexe, n(%)		
Masculin	43 (64%)	39 (63%)
BMI, kg/m²		
Médiane (min-max)	29 (17-51)	29 (17-51)
ECOG, n(%)		
0	17 (25%)	16 (26%)
1	47 (70%)	44 (71%)
2	2 (3%)	2 (3%)
3	1 (2%)	0
Maladie mesurable initiale, n(%)		
Oui	59 (88%)	59 (95%)
Délai depuis le diagnostic, années		
Médiane (min-max)	6 (1-36)	6 (1-36)
Anomalie cytogénétique, n(%)		
Non à haut risque	29 (43%)	28 (45%)
Haut risque, dont :	19 (28%)	17 (27%)
<i>del</i> (17p)	13 (19%)	12 (19%)
<i>t</i> (4 ;14)	7 (10%)	6 (10%)
<i>t</i> (14 ;16)	3 (5%)	3 (5%)
Non évaluable/manquant	19 (28%)	17 (27%)
Nombre de traitements antérieurs, n(%)		
>6	31 (46%)	28 (45%)
Lésions osseuses, n(%)		
Oui	40 (60%)	39 (63%)

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis

Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration d'idecabtagene vicleucel a été de 33 jours (min-max : 32-67).

► Critères de jugement principal : tolérance

Les données de tolérance seront décrites dans le paragraphe correspondant

Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères d'efficacité sont purement exploratoires. Par ailleurs, compte-tenu d'une évaluation par l'investigateur, dans une étude en ouvert, la validité de ces mesures ne pouvant être assurée, les résultats ne seront pas présentés.

7.1.3 Comparaisons indirectes

L'absence de comparaison directe entre ABECMA (idecabtagene vicleucel) et BLENREP (belantamab mafodotin), et ABECMA (idecabtagene vicleucel) et NEXPOVIO (sélénexor), est justifiée du fait de développements concomitants.

Afin d'estimer l'effet d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) vis-à-vis de ces deux autres traitements, des comparaisons indirectes appariées ajustées (MAIC, *matched adjusted indirect comparison*) ont été effectuées. Du fait de l'absence de données comparatives pour chaque traitement, il s'agissait de comparaisons « non ancrées » (*unanchored*).

Les données pour ABECMA (idecabtagene vicleucel) provenaient de l'étude KarMMa, analysée précédemment.

7.1.3.1 Comparaison indirecte versus BLENREP (belantamab mafodotin)

Une recherche systématique de la littérature a été effectuée et a identifié 2 études ayant évalué le belantamab mafodotin : DREAMM-1 (phase 1 non comparative) et DREAMM-2 (phase 2, non comparative).

Le laboratoire n'a utilisé que les données issues de l'étude DREAMM-2, dont il a considéré que la population était plus proche de celle de l'étude KarMMa.

Etant donné l'utilisation exclusive de données issues d'études de phases précoces de petite taille, l'ESS (*effective sample size*) obtenu est limité. **Compte tenu de la valeur limitée de l'ESS, la validité de cette modélisation ne peut être assurée¹⁵. Les résultats ne seront donc pas présentés.**

7.1.3.2 Comparaison indirecte versus NEXPOVIO (sélinexor)

Une recherche systématique de la littérature a été effectuée et a identifié 2 études ayant évaluées le sélinexor : STORM-1 (phase 2 non comparative) et STORM-2 (phase 2, non comparative).

Le laboratoire n'a utilisé que les données issues de l'étude STORM-2, dont il a considéré que la population était plus proche de celle de l'étude KarMMa.

Etant donné l'utilisation exclusive de données issues d'études de phases précoces de petite taille, l'ESS (*effective sample size*) obtenu est limité. **Compte tenu de la valeur limitée de l'ESS, la validité de cette modélisation ne peut être assurée. Les résultats ne seront donc pas présentés.**

7.1.3.3 Comparaison indirecte versus données de vie réelle

Pour cette comparaison versus données de vie réelle, non prévue a priori avant la réalisation de l'étude KarMMa, les données d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) provenaient de l'étude KarMMa, analysée précédemment.

Les données de vie réelle ont été collectées à partir des dossiers médicaux (centres en Europe et aux USA), du registre Connect® MM (incluant les patients nouvellement diagnostiqués pour myélome via 200 centres aux USA) et de 4 bases de données externes (COTA Real World Evidence, Flatiron Health Database, GRN et M2Gen). Les critères d'inclusion étaient notamment avoir reçu au moins un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et un anti-CD38, et être réfractaire à la dernière ligne de traitement. Les critères de non-inclusion étaient notamment un ECOG>1 ou une comorbidité importante. Les inclusions ont été effectuées sur la période novembre 2015 – septembre 2018, et la date de point a été le 30/10/2019.

Afin d'estimer l'effet d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) vis-à-vis des autres traitements, une comparaison utilisant un score de propension (méthode IPTW, *inverse probability of treatment weighting*) a été utilisée.

Au sein des données de vie réelles, il existait un nombre important de données manquantes (>30%) pour certains facteurs pronostiques : ECOG (47% de données manquantes), anomalie cytogénétique (57%), niveau de LDH (37%) ou niveau de $\beta 2$ microglobuline (61%). A noter qu'aucune imputation multiple n'a été réalisée, car limitée aux données manquantes $\leq 30\%$.

Par ailleurs, pourtant facteurs pronostiques reconnus¹⁶, ces variables (à l'exception de l'anomalie cytogénétique, utilisée malgré 57% de données manquantes et n'ayant finalement pas été retenue dans le modèle final) n'ont pas été utilisées pour la construction du score de propension.

Compte tenu de l'existence possible d'une confusion résiduelle, la validité de cette modélisation ne peut être assurée. Les résultats ne seront donc pas présentés.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients n'a été analysée que dans l'étude KarMMa à l'aide des questionnaires génériques QLQ-C30 et EQ-5D, et du questionnaire spécifique QLQ-MY20.

¹⁵ Hastswell AJ et al. The effect of model misspecification in unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC): results of a simulation study. *Value in Health* 2020

¹⁶ Hanbali A et al. The evolution of prognostic factors in multiple myeloma. *Adv Hematol* 2017

En l'absence de donnée comparative, il n'est pas possible d'estimer l'effet propre d'un traitement par idecabtagene vicleucel sur la qualité de vie.

Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats de qualité de vie, qui ne seront pas décrits.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude KarMMa

Les données de tolérance présentées sont celles issues du gel de données du 21/12/2020, obtenues après un suivi médian de 19,9 mois (min-max : 0,2-33,6) sur la population de tolérance (n=128).

Les événements indésirables (EI) pouvaient survenir durant la période précédant (lymphodéplétion et chimiothérapie) ou pendant-suivant l'administration d'idecabtagene vicleucel.

Un résumé de la fréquence des événements indésirables (EI) selon la période de survenue (avant ou pendant/après l'administration d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) est présenté ci-dessous.

Tableau 4. Fréquence des événements indésirables selon la période de survenue dans l'étude KarMMa

	Période comprise entre la lymphodéplétion et l'administration d'ABECMA (n=128)	Période comprise pendant et après l'administration d'ABECMA (n=128)
EI de grades 3-4, n(%)	70 (55%)	127 (99%)
EI de grade 5 (conduisant au décès), n(%)	0	34 (27%)
EI graves, n(%)	8 (6%)	90 (70%)

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; EI : événement indésirable

Les EI de grades 3-4 les plus fréquents sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Evénements indésirables de grades 3-4 les plus fréquents selon la période de survenue dans l'étude KarMMa

	Période comprise entre la lymphodéplétion et l'administration d'ABECMA (n=128)	Période comprise pendant et après l'administration d'ABECMA (n=128)
Neutropénie, n(%)	28 (22%)	114 (89%)
Anémie, n(%)	27 (21%)	78 (61%)
Thrombocytopénie, n(%)	19 (15%)	67 (52%)
Leucopénie, n(%)	24 (19%)	50 (39%)
Lymphopénie, n(%)	27 (21%)	35 (27%)
Neutropénie fébrile, n(%)	1 (1%)	20 (16%)
Hypophosphatémie, n(%)	0	20 (16%)

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis

Au total, 34 patients (27%) ont présenté un EI ayant conduit au décès. Les *preferred terms* (PT) les plus fréquemment rapportés ont été détérioration de l'état de santé physique (20 patients, 16%) et pneumonie (2 patients, 2%). Tous les autres PT ont été rapportés pour un seul patient (1%) : syndrome de relargage des cytokines, hémorragie gastro-intestinale, sepsis, choc septique, aspergillose bronchopulmonaire, pneumonie à CMV, hémorragie cérébrale, hématome cérébral, insuffisance respiratoire, toxicité à divers agents, adénocarcinome pulmonaire et leucémie à plasmocytes.

Les EI d'intérêt particuliers suivants ont été étudiés :

- **syndrome de relargage des cytokines** : 107 patients (84%) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines pendant ou après l'administration d'idecabtagene vicleucel. Il s'agissait pour 7 patients (6%) d'un EI de grades 3-4 et pour un patient (1%) d'un EI de grade 5. Le délai médian de survenue a été d'un jour (min-max : 1-12). La durée médiane du syndrome de relargage des cytokines a été de 5 jours (min-max : 1-63). Au total, 67 patients (52%) ont été traités par tocilizumab, 19 patients (15%) par corticoïdes, 2 patients (2%) par anakinra et un patient (1%) par siltuximab. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été la fièvre (83%), l'hypotension (34%) et la tachycardie (30%).
- **toxicité neurologique**¹⁷ : 89 patients (70%) ont présenté une toxicité neurologique pendant ou après l'administration d'idecabtagene vicleucel. La majorité des EI (58%) sont survenus dans un délai ≤ 8 semaines, et 19% sont survenus > 6 mois après l'administration. Il s'agissait pour 18 patients (14%) d'un EI de grades 3-4. Les symptômes les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées (21%), les vertiges (14%) et la confusion (13%).
- **cytopénie**¹⁸ : 124 patients (97%) ont présenté une cytopénie pendant ou après l'administration d'idecabtagene vicleucel. Il s'agissait pour 123 patients (96%) d'un EI de grades 3-4.
- **infections**¹⁹ : 90 patients (70%) ont présenté une infection pendant ou après l'administration d'idecabtagene vicleucel. La majorité des infections (45%) sont survenues dans un délai compris entre 8 semaines et 6 mois, et 26% des infections sont survenues entre 6 et 24 mois. Il s'agissait pour 34 patients (27%) d'un EI de grades 3-4. Les infections les plus fréquentes ont été les infections respiratoires hautes (15%), les pneumonies (13%) et les gripes (8%).
- **tumeurs secondaires** : 9 patients (7%) ont présenté une tumeur secondaire. Il s'agissait de 5 carcinomes basocellulaires, un cancer anal, un adénocarcinome pulmonaire, un syndrome myélodysplasique et un carcinome épidermoïde cutané.
- **syndrome d'activation macrophagique** : 4 patients (3%) ont présenté un syndrome d'activation macrophagique.

7.3.1.2 Etude CRB-401

L'analyse de tolérance a été effectuée sur les 62 patients traités.

Deux patients (3%) ont eu un EI ayant conduit au décès entre la leucaphérèse et la chimiothérapie de lymphodéplétion. Il s'agissait d'une détérioration de l'état de santé physique et d'un accident vasculaire cérébral.

Les autres données de tolérance ne concernent que la période comprise pendant et après l'administration d'idecabtagene vicleucel.

Au total, 61 patients (98%) ont présenté un EI de grades 3-4, 47 patients (76%) ont présenté un EI grave et 11 patients (18%) ont présenté un EI ayant conduit au décès.

Concernant les EI d'intérêt particulier : un syndrome de relargage des cytokines a été constaté chez 47 patients (76%), une cytopénie chez 58 patients (94%), une infection chez 47 patients (76%), une toxicité neurologique chez 51 patients (82%) et une tumeur secondaire chez 10 patients (16%).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'ABECMA (version 1.0 du 29/07/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Syndrome de relargage des cytokines - Toxicité neurologique - Cytopénies
--------------------------------------	--

¹⁷ Regroupe l'ensemble des PT (*preferred terms*) appartenant aux SOC (*system organ class*) primaires ou secondaires « affections du système nerveux » et « affections psychiatriques »

¹⁸ Regroupe les PT : anémie, lymphopénie, neutropénie, thrombocytopénie et pancytopénie

¹⁹ Regroupe l'ensemble des PT appartenant aux SOC « infections et infestations »

	- Hypogammaglobulinémie
	- Infections
Risques importants potentiels	- Tumeurs secondaires
	- Syndrome de lyse tumorale
	- Aggravation d'une GVH
	- Apparition de lentivirus capables de réplication
	- Immunogénicité
Informations manquantes	- Impact en cas de grossesse et d'allaitement
	- Tolérance à long terme
	- Tolérance chez les sujets âgés (≥ 75 ans)

Les mesures additionnelles de réduction des risques suivantes ont été organisées :

- pour le Syndrome de Relargage des Cytokines et la toxicité neurologique : brochure à destination des professionnels de santé, carte patient et programme de distribution contrôlée
- pour les infections : brochure à destination des professionnels de santé et programme de distribution contrôlée

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité d'emploi fournies dans cette rubrique reflètent l'exposition à ABECMA dans les études KarMMa et CRB-401, dans lesquelles 184 patients présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire ont reçu ABECMA. La durée de suivi médiane était de 15,5 mois. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la neutropénie (91,3 %), le SRC (81,0 %), l'anémie (70,7 %), la thrombopénie (66,8 %), les infections – agent pathogène non spécifié (53,8 %), la leucopénie (48,4 %), la fatigue (39,1 %), la diarrhée (36,4 %), l'hypokaliémie (34,2 %), l'hypophosphatémie (32,6 %), les nausées (32,6 %), la lymphopénie (31,5 %), la pyrexie (28,8 %), la toux (27,2 %), l'hypocalcémie (26,6 %), les infections – virales (26,1 %), les céphalées (23,9 %), l'hypomagnésémie (22,3 %), les infections des voies respiratoires hautes (21,7 %), l'arthralgie (20,7 %), l'oedème périphérique (20,1 %), la perte d'appétit (19,6 %), l'hypogammaglobulinémie (19,6 %) et la neutropénie fébrile (16,3 %) ; les autres événements indésirables fréquents, survenant à des fréquences inférieures et considérés comme cliniquement importants comprenaient la pneumonie (10,3 %), les tremblements (8,2 %), la somnolence (5,4 %), l'aphasie (4,3 %), l'encéphalopathie (4,3 %) et la syncope (4,3 %).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 70,1 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient le SRC (17,4 %), la pneumonie (7,1 %), la neutropénie fébrile (6,0 %) et la pyrexie (6,0 %) ; d'autres événements indésirables graves survenant à une fréquence inférieure et considérés comme étant cliniquement importants comprennent la neutropénie (4,3 %), la septicémie (3,8 %), la thrombopénie (3,8 %), un état confusionnel (2,2 %), la dyspnée (2,2 %), l'hypoxie (1,6 %), des modifications de l'état mental (1,6 %) et l'encéphalopathie (1,6 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents étaient la neutropénie (88,6 %), l'anémie (58,2 %), la thrombopénie (53,5 %), la leucopénie (45,1 %), la lymphopénie (30,4 %), les infections – agent pathogène non précisé (17,9 %), l'hypophosphatémie (17,4 %), la neutropénie fébrile (14,7 %), l'hypocalcémie (7,1 %), les infections virales (7,1 %), la pneumonie (6,0 %), le SRC (5,4 %), l'hypertension (5,4 %) et l'hyponatrémie (5,4 %).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 ont été observés plus fréquemment dans les 8 premières semaines après la perfusion (97,8 %) par rapport à la période suivant les 8 premières semaines après la perfusion (60,8 %). Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment observés, rapportés au cours des 8 premières semaines après la perfusion étaient la neutropénie (87,0 %), l'anémie (56,0 %), la thrombopénie (48,4 %), la leucopénie (44,0 %), la lymphopénie (27,7 %) et l'hypophosphatémie (16,3 %). »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité ABECMA (idecabtagene vicleucel) dans son extension d'indication 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 de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, repose principalement sur les résultats d'une étude de phase 2 non comparative (étude KarMMa).

Au total, 140 patients ont été inclus dans l'étude. L'âge médian était de 61 ans, et il s'agissait en majorité d'hommes (59%). La majorité des patients avaient un score ECOG 0 (43%) ou 1 (55%). Le délai médian depuis le diagnostic était de 6 ans. Tous les patients avaient reçu au moins 3 traitements antérieurs, avec une médiane de 6 traitements antérieurs reçus. A noter que 40% des patients avaient reçu 7 traitements antérieurs ou plus. Au total, 84% des patients étaient triples réfractaires.

Parmi les 140 patients inclus, 12 patients (9%) n'ont pas reçu d'idecabtagene vicleucel. La posologie d'idecabtagene vicleucel a été définie a priori de l'inclusion des patients, de manière séquentielle : les 4 premiers patients ont été traités par la posologie de 150×10^6 cellules CAR-T/perfusion afin d'obtenir des données préliminaires de tolérance. Puis, jusqu'à l'amendement 2 du protocole, les patients ont été traités avec une posologie de 300×10^6 . Suite à l'amendement 2, les patients ont été traités avec une posologie de 450×10^6 .

Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration d'idecabtagene vicleucel a été de 40 jours (min-max : 33-79).

► Efficacité

Le critère de jugement principal a été le taux de réponse globale (*overall response rate*) évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères IMWG (réponse partielle ou meilleure).

L'analyse principale a été effectuée après un suivi médian de 11,3 mois, sur les 128 patients ayant reçu le traitement à l'étude : une réponse globale a été mise en évidence chez 94 patients, soit un taux de réponse globale de 73% [IC95% : 66-81], supérieur au taux de 50%, défini a priori ($p < 0,0001$).

Des résultats similaires ont été suggérés par l'analyse réalisée sur les 140 patients inclus : 67% [IC95% : 59-75], et par les analyses de suivi réalisées à 13, 15 mois et 20 mois.

Conformément à la procédure de hiérarchisation, le critère secondaire hiérarchisé du taux de réponse complète évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères IMWG a également été testé. Une réponse complète a été mise en évidence chez 40 patients, soit un taux de réponse complète de 31% [IC95% : 23-39], supérieur au taux de 10% défini a priori ($p < 0,0001$). Des résultats similaires ont été suggérés par l'analyse réalisée sur les 140 patients inclus : 29% [IC95% : 21-36], et par les analyses de suivi réalisées à 13, 15 et 20 mois.

Les autres critères secondaires n'ayant pas été intégrés dans la prise en compte des analyses multiples, ils sont purement exploratoires. Parmi eux, il a été suggéré une durée de réponse médiane de 10,6 mois, une survie sans progression médiane de 8,6 mois et une survie globale médiane de 18,2 mois.

Compte tenu du caractère non comparatif de l'étude, il n'est pas possible d'estimer l'effet propre d'un traitement par idecabtagene vicleucel sur la qualité de vie. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats de qualité de vie.

A noter que des données de comparaisons indirectes versus BLENREP (belantamab mafodotin) et NEXPOVIO (sélinexor) ont également été fournies. Cependant, la validité de ces modélisations ne peut être assurée, et aucune conclusion formelle ne peut donc en être tirée.

► Tolérance

Les données de tolérance (n=128) ci-après sont celles obtenues avec le suivi le plus long (20 mois). Seuls les événements indésirables (EI) survenant pendant ou après l'administration d'idecabtagene vicleucel seront rappelés.

Au total, 99% des patients ont présenté un EI de grades 3-4, et 27% des patients ont présenté un EI conduisant au décès. La proportion d'EI graves a été de 70%.

Un syndrome de relargage des cytokines a été rapporté chez 84% des patients, dont 6% de grades 3-4 et un cas (1%) conduisant au décès. Le délai médian de survenue a été de 1 jour, et la durée médiane du syndrome a été de 5 jours. Une toxicité neurologique a été rapportée chez 70% des patients, dont 14% de grades 3-4. Une cytopénie a été rapportée chez 97% des patients, dont 96% de grades 3-4. Une infection a été rapportée chez 70% des patients, dont 27% de grades 3-4. Une tumeur secondaire a été rapportée chez 7% des patients, dont une majorité (5 cas sur 9) de carcinome basocellulaire.

► Discussion

Les données disponibles à l'appui de la présente demande d'inscription reposent principalement sur les résultats d'une étude de phase 2 non comparative (KarMMa).

L'analyse principale, réalisée après un suivi médian de 11 mois, a mis en évidence un taux de réponse globale de 73% [IC95% : 66-81], un taux de réponse complète de 31% [23-39%], et suggéré une durée de réponse de 10,6 mois et une survie globale médiane de 18,2 mois.

Au sein de la population ITT, le taux de réponse globale a été de 67% [IC95% : 59-75] et le taux de réponse complète de 29% [IC95% : 21-36]. Compte tenu du délai d'administration des cellules CAR-T (délai médian : 40 jours), la population ITT permet une appréciation plus pertinente du bénéfice clinique.

A noter que près d'un patient sur 10, inclus dans l'étude, n'a pas pu recevoir d'idecabtagene vicleucel.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- les patients inclus dans l'étude KarMMa avaient un bon état général (ECOG 0 ou 1) et ne devaient pas avoir de comorbidité importante (critère de non-inclusion). Par conséquent, l'extrapolation des résultats obtenus à des patients ayant un état général ECOG >1 ou une(des) comorbidité(s) importante(s) ne peut pas être assurée ;
- le nombre médian de traitements antérieurs chez les patients inclus dans l'étude KarMMa a été de 6, et 40% des patients ont reçu 7 traitements ou plus. Par ailleurs, 84% des patients étaient triple réfractaire. Dans ce contexte, la pertinence clinique du critère de jugement principal (taux de réponse globale) est discutable ;
- la quantification précise de l'effet propre du traitement par idecabtagene vicleucel est délicate compte tenu du design non comparatif de l'étude KarMMa et des limites méthodologiques des données de comparaisons indirectes ;
- la pertinence clinique du critère de jugement principal (taux de réponse globale) est discutable, et sa transposabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité n'est pas assurée ;
- le profil de tolérance est marqué par une survenue quasi-systématique d'EI de grades 3-4 (99%), et d'EI conduisant au décès pour plus d'un patient sur 4 ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de la qualité de vie ;
- l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance à plus long terme ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, issues d'une étude de phase 2 non comparative, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, ABECMA (idecabtagene vicleucel) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié. Aucune donnée n'est disponible concernant l'impact d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) sur l'organisation des soins.

07.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données*
Traitement du myélome multiple en rechute ou réfractaire		
KarMMa-2	Phase II, multicentrique, multi-cohortes, en ouvert	Q4 2021

	Evalue l'efficacité et la tolérance d'ide-cel chez les patients avec un myélome multiple en rechute et réfractaire (Cohorte 1), chez les patients avec un MM ayant progressé dans les 18 mois suivant un traitement initial incluant une GCSH autologue (Cohorte 2a) ou sans GCSH (Cohorte 2b), ou chez les patients avec une réponse inadéquate après une GCSH pendant le traitement initial (Cohorte 2c)	
KarMMA-3	Phase III , multicentrique, randomisée, en ouvert Evalue l'efficacité et la tolérance de d'ide-cel versus traitements standards chez les patients avec un MM en rechute et réfractaire (après au moins 2 mais pas plus de 4 lignes de traitement)	Q2 2022
Traitement du myélome multiple nouvellement diagnostiqué		
KarMMA-4	Phase I , multicentrique, monobras, en ouvert Détermine la dose cible optimale et la tolérance d'ide-cel chez les patients avec un MM nouvellement diagnostiqué et de haut risque	Q1 2025
Autres		
GC-LTFU-001	Phase II/III , Suivi à long terme Etude de suivi à long terme de l'efficacité et la tolérance chez les patients adultes ou pédiatriques traités par CAR-T cells et ayant participé à des études Celgene	Q2 2032

*Les dates mentionnées correspondent à la « Primary completion date » (c'est-à-dire la date à laquelle le dernier patient aura été évalué pour le critère de jugement principal) disponible sur clinicaltrial.gov

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1ère ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP). Récemment DARZALEX (daratumumab) a intégré la stratégie thérapeutique en 1ère ligne, quel que soit le statut vis-à-vis de l'ASCP, en association à des protocoles comportant un immunomodulateur IMiD (thalidomide ou REVLIMID (lénalidomide)) et/ou un inhibiteur du protéasome IP (VELCADE (bortézomib)) et/ou du melphalan.

En cas de rechute ou de progression après la 1ère 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 reposent sur une bithérapie ou trithérapie associant pomalidomide (IMNOVID), daratumumab (DARZALEX), ixazomib (NINLARO) ou carfilzomib (KYPROLIS), au bortézomib (VELCADE) ou au lénalidomide (REVLIMID) et/ou à la dexaméthasone.

A partir de la seconde rechute, chez les patients ayant déjà été traités par VELCADE (bortézomib) et REVLIMID (lénalidomide), IMNOVID (pomalidomide) dispose d'une AMM en association à la dexaméthasone. Néanmoins en raison de l'évolution de la stratégie thérapeutique dans le myélome multiple avec de nouveaux médicaments ayant intégré l'arsenal thérapeutique dans des lignes de traitement plus précoces, la place d'IMNOVID (pomalidomide) en association avec la dexaméthasone est devenue restreinte. De plus l'utilisation plus précoce dès la seconde ligne d'IMNOVID (pomalidomide) dans le cadre d'une association avec le bortézomib et la dexaméthasone devrait réduire considérablement l'intérêt de la bithérapie pomalidomide/dexaméthasone dans les lignes ultérieures. FARYDAK (panobinostat) en association au bortézomib et à la dexaméthasone représente une autre option thérapeutique en traitement de dernier recours, chez les patients atteints de myélome en rechute et/ou réfractaire ayant déjà reçu deux lignes de traitement antérieur dont du bortézomib et un IMiD. DARZALEX (daratumumab) représente également une option chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, pour lesquels les traitements antérieurs incluaient un IP et un IMiD, néanmoins son utilisation plus précoce (actuellement possible dès la 1ère ligne) dans le cadre d'association à un IP ou à un IMiD, réduit considérablement l'intérêt de cette monothérapie dans les lignes ultérieures. Récemment, SARCLISA (isatuximab) a intégré la stratégie thérapeutique en association avec le pomalidomide et la dexaméthasone chez les patients ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un IP.

Au-delà, chez les patients en phase très avancée, lourdement prétraités, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM dans le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, 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. 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.

Place d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) dans la stratégie thérapeutique :

ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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 de 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 d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) vis-à-vis de BLENREP (belantamab mafodotin) ne peut pas être précisée.

En raison des délais de mise à disposition du produit (comprenant le temps de la détermination de l'éligibilité 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 ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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 (99 % 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,**
- **ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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.**

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital.
- ▮ La spécialité ABECMA (idecabtagene vicleucel) est un médicament à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 05 du présent avis).

► ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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 de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié (impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie non démontré),
- de l'absence d'élément permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins/et ou de vie, considérant notamment l'hospitalisation systématique au cours des 10 premiers jours suivant la perfusion et la nécessité pour les patients de rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion,
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer son impact sur l'organisation des soins, considérant notamment l'obligation d'habilitation des établissements de santé selon des critères précis et la coordination renforcée entre les différents services des centres autorisés à administrer les cellules CAR-T (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...)

ABECMA (idecabtagene vicleucel) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ABECMA (idecabtagene vicleucel) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase 2 non comparative, avec un taux de réponse globale de 67% [IC95% : 59-75] et un taux de réponse complète de 29% [IC95% : 21-36] en population ITT, dans une situation clinique engageant le pronostic vital,
- des incertitudes concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal retenu (taux de réponse globale) et sa transposabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie,
- des incertitudes sur la quantité d'effet propre de ce traitement, considérant les faiblesses méthodologiques des comparaisons indirectes, dans un contexte où une comparaison formalisée a priori, avec une méthodologie robuste, à une cohorte historique de patients aurait été envisageable,
- du profil de tolérance marqué par une toxicité significative à court et moyen terme,
- des incertitudes sur l'efficacité clinique et la tolérance à plus long terme,
- de l'existence d'alternatives chez les patients ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs, bien que considérées comme des développements concomitants,
- et malgré l'intérêt de disposer d'un médicament ayant été évalué après échec d'un traitement antérieur incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti CD38,

la Commission de la Transparence considère qu'en l'état actuel des données, et dans l'attente notamment des résultats de l'étude de phase III randomisée KarMMa-3, ABECMA (idecabtagene vicleucel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge chez les 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.

09.3 Population cible

La population cible d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) correspond aux 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.

En France, en 2018, le nombre de nouveaux cas de myélome multiple et de plasmocytome a été estimé à 5 442²⁰. Le pourcentage de patients non symptomatiques et relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20% (soit 820 à 1 090 patients). Le nombre de patients qui nécessiterait un traitement de 1^{ère} ligne est donc estimé entre 4 352 et 4 622.

Le laboratoire a fourni les données issues d'une étude observationnelle rétrospective (étude EMMY, non publiée) dont l'objectif était de décrire la prise en charge en condition de vie réelle, en France, des patients ayant un myélome multiple et traités à l'hôpital, dès le diagnostic, dans 70 centres membres de l'Intergroupe Francophone du Myélome. Les résultats sont disponibles pour 1 929 patients pour lesquels un traitement du myélome multiple a été instauré en 2017 ou en 2018. Au total, 16% des patients ont débuté une 4^{ème} ligne de traitement.

Après extrapolation de ces résultats à la population française et malgré les limites de cette étude observationnelle (notamment incertitude sur la représentativité de l'échantillon des patients inclus), et en faisant l'approximation que la totalité des patients auraient reçu un anticorps monoclonal anti-CD38, un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur, 740 patients par an au maximum seraient susceptibles de recevoir ABECMA (idecabtagene vicleucel).

La population cible d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) est estimée au maximum à 740 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

L'utilisation d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) 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 relayé par les associations de patients et d'usagers.

► Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance (cf. rubrique 7.4 du présent avis) et de la complexité du processus de traitement (de l'éligibilité des patients, en passant par la leucaphérèse, jusqu'à la réinjection des cellules CAR-T et la surveillance post-perfusion), la Commission de la Transparence demande :

²⁰ INCa – Myélome multiple et plasmocytome. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Hemopathies-malignes> (consulté le 20/08/2021)

1. à être destinataires :
 - des résultats de l'étude de phase III randomisée KarMMa-3,
 - du rapport final de l'ATU,
 - de l'étude prospective demandée par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle,
2. La mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à ABECMA (idecabtagene vicleucel), y compris dans le cadre de l'ATU et du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR-T.

Comme pour les précédents médicaments à base de cellules CAR-T évalués par la Commission, celle-ci précise que le recueil de données devra concerner tous les patients éligibles au médicament en France et ne pas concerner que les patients effectivement traités. Ces données devront permettre d'étayer l'efficacité et la tolérance à court et long terme ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces données devront également permettre de décrire en condition réelle d'utilisation :

- les caractéristiques des patients éligibles au traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement,
- les caractéristiques de la maladie au moment de l'éligibilité et à la réinjection,
- les conditions d'utilisation et les stratégies thérapeutiques mises en place avant et après la réinjection,
- la persistance du CAR-T,
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai jusqu'à l'administration au patient,
- les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure,
- le contenu exact des poches (composition cellulaire, nombre de cellules CAR-T ...).

La Commission de la Transparence portera une attention particulière à la qualité et l'exhaustivité des données du registre. Il est attendu un taux de données manquantes <10%.

La Commission réévaluera ABECMA (idecabtagene vicleucel) sur la base des données demandées ci-dessus dans un délai de 2 ans à compter de la date du présent avis.

Dans le cadre de la réévaluation à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive aux délais de traitement pour les patients français et à leur impact sur l'efficacité et la tolérance d'ABECMA (idecabtagene vicleucel).

La Commission appelle de ses vœux la mobilisation de tous les acteurs et la participation de tous les centres qualifiés au registre DESCAR-T afin d'obtenir des données observationnelles exhaustives et de qualité.

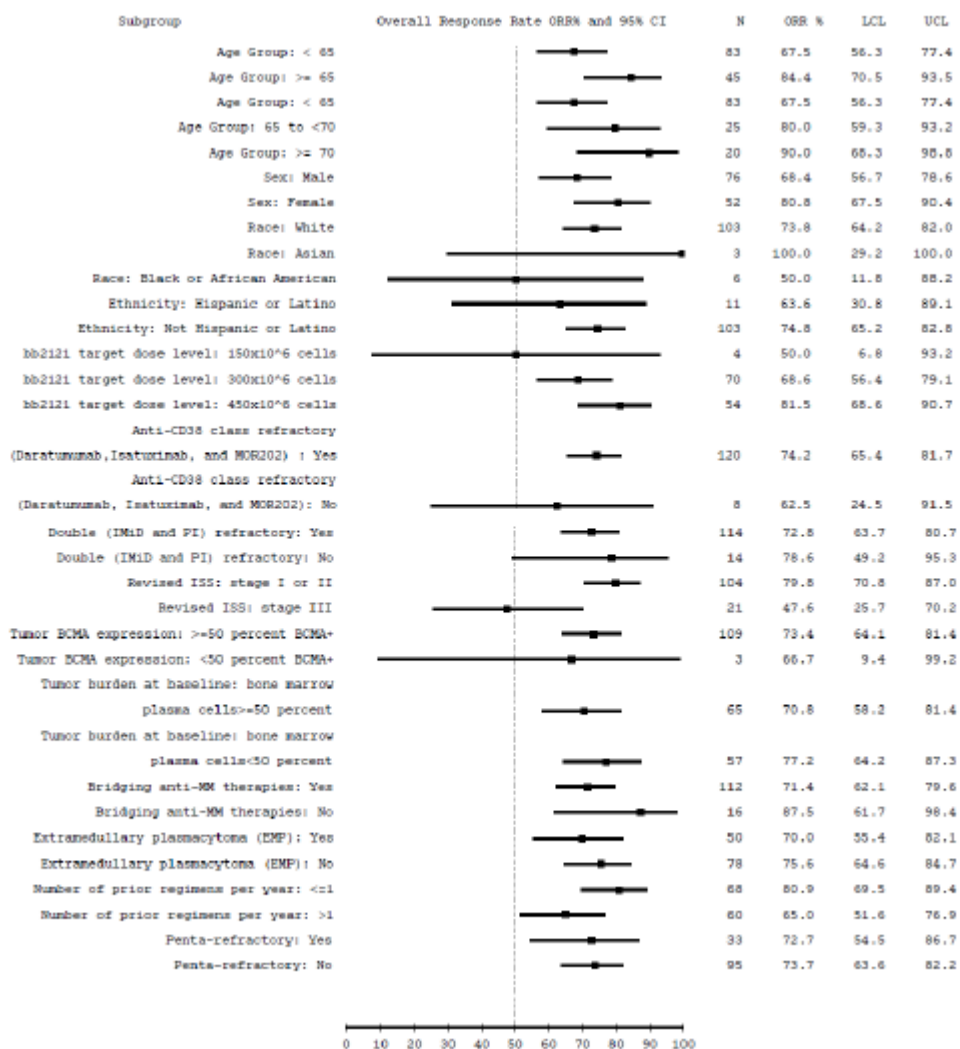
► **Autres demandes**

La Commission attire l'attention sur l'intérêt pour les patients et leurs aidants le cas échéant, de disposer d'une information adaptée à la complexité de la procédure CAR-T et aux risques encourus par le patient.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 15/10/2021 Date d'examen : 29/09/2021 Date de l'audition du laboratoire : 15/12/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui : Association Française des Malades du Myélome Multiple
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	ABECMA 260-500x10 ⁶ cellules, dispersion pour perfusion Poche (EVA) – Spécifique au patient, jusqu'à 100 mL – Boîte de 1 ou plusieurs poche(s) (CIP : 34009 550 849 8 3)
Demandeur	Celgene SAS
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 18/08/2021 (procédure centralisée) AMM associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin : octroi le 20/04/2017, renouvellement le 30/06/2021 ATU de cohorte : octroyée le 29/04/2021 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
Code ATC	En attente

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe 1 : Analyse en sous-groupe du critère de jugement principal (taux de réponse globale par un comité indépendant) lors de l'analyse principale



Annexe 2 : Analyse en sous-groupe du critère de jugement secondaire hiérarchisé (taux de réponse complète par un comité indépendant) lors de l'analyse principale

