

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****ciltacabtagene autoleucel
CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1,0 x
10⁸ cellules,
dispersion pour perfusion
Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 23 novembre 2022**

- Myélome multiple
- Secteurs : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP).

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

En cas de rechute ou de progression après la 1^{ère} ligne, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements de deuxième ligne et plus reposent sur des protocoles associant IMiD +/- IP +/- anticorps anti-CD38 et dexaméthasone.

Pour les patients lourdement prétraités, plusieurs options thérapeutiques existent :

- Chez les patients en rechute et réfractaires ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, ABECMA (idecabtagene vicleucel, CAR-T) dispose d'une AMM.
- Chez les patients en rechute et réfractaires, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, TECVAYLI (teclistamab) dispose d'une AMM.
- Chez les patients ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Chez les patients ayant reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement, NEXPOVIO (sélinexor) dispose d'une AMM.

Place du médicament :

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est un traitement de 4^{ème} ligne ou plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.

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

La Commission rappelle également que :

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

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

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

Recommandations particulières

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

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

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	CARVYKTI 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 du 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 1/2 non comparative, avec un taux de réponse globale de 83% [IC95% : 75-90] sur la population en ITT, dans une situation engageant le pronostic vital, - des incertitudes concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal retenu (taux de réponse globale) et de 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, - 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, - 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 CARTITUDE-4, CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), comme ABECMA (idecabtagene vicleucel), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.
ISP	CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est un traitement de 4^{ème} ligne ou plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée. En raison des délais de mise à disposition du produit (comprenant le temps de la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR-T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais. La Commission rappelle également que :

	– compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (100 % des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale, – CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) doit être administré dans un établissement de santé spécifiquement qualifié pour l'utilisation des CAR-T, – le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le plan de gestion des risques (PGR) doivent être respectés et une surveillance particulière pendant et après le traitement est requise.
Population cible	Au maximum à 740 patients par an.
Recommandations	→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge L'utilisation de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est limitée à un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR-T compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 19 mai 2021. Dans ce contexte, la Commission rappelle l'importance d'une prise en charge globale (incluant notamment les déplacements et les hébergements à proximité des établissements de santé qualifiés, lorsque nécessaire) comme relayé par les associations de patients et d'usagers. → Demande 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 : – à être destinataires des résultats de l'étude de phase III randomisée CARTITUDE-4, – la réalisation d'une étude des facteurs prédictifs de réponse à CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) sur l'ensemble des malades de CARTITUDE-1, – la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), y compris dans le cadre du dispositif d'accès précoce, sur la base de l'étude française DESCART 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 CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) 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 de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel).

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.

Sommaire

1. Contexte	8
2. Indication	8
3. Posologie	8
4. Besoin médical	9
5. Comparateurs cliniquement pertinents	12
5.1 Médicaments	12
5.2 Comparateurs non médicamenteux	13
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	14
7. Analyse des données disponibles	14
7.1 Efficacité	14
7.2 Qualité de vie	21
7.3 Tolérance	21
7.4 Résumé & discussion	23
7.5 Programme d'études	25
8. Place dans la stratégie thérapeutique	25
9. Conclusions de la Commission	27
9.1 Service Médical Rendu	27
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	28
9.3 Population cible	28
10. Autres Recommandations de la Commission	29
11. Informations administratives et réglementaires	31

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement ».

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) a obtenu une AMM conditionnelle dans l'indication évaluée le 25/05/2022.

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est actuellement disponible dans le cadre d'un accès précoce post-AMM, dans une indication plus restreinte : « uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) »¹.

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) 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.

2. Indication

« CARVYKTI 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 du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement ».

3. Posologie

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

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

Avant la perfusion, le centre de traitement agréé doit disposer d'au moins 1 dose de tocilizumab à utiliser en cas de syndrome de relargage des cytokines (SRC) et avoir accès à une dose supplémentaire dans les 8 heures suivant chaque administration précédente (voir rubrique 4.4). Dans le cas exceptionnel où le tocilizumab n'est pas disponible en raison d'une pénurie figurant dans la liste des pénuries de l'Agence européenne des médicaments, des alternatives appropriées pour prendre en charge un SRC en remplacement du tocilizumab doivent être disponibles avant la perfusion. L'équipement d'urgence doit être disponible avant la perfusion et pendant la période de rétablissement.

Posologie

CARVYKTI est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4).

Le traitement consiste en une dose unique pour perfusion contenant une dispersion de cellules T viables CAR-positives dans une poche de perfusion. La dose cible est de $0,75 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel (sans excéder $1,0 \times 10^8$ lymphocytes T viables CAR-positifs).

¹ HAS. Décision du collège relatif à CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) en date du 23/06/2022. Disponible en ligne : www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/carvykti_decision_et_avis_ct.pdf

Patients de 100 kg et moins : $0,5\text{--}1,0 \times 10^6$ lymphocytes T viables CAR-positifs par kg de poids corporel.

Patients de plus de 100 kg : $0,5\text{--}1,0 \times 10^8$ lymphocytes T viables CAR-positifs (non basée sur le poids).

[...]

Prémédication

Les médicaments de prémédications suivants doivent être administrés à tous les patients 30 à 60 minutes avant la perfusion de CARVYKTI :

- Antipyrétique (paracétamol oral ou intraveineux 650 à 1 000 mg).
- Antihistaminique (diphénhydramine orale ou intraveineuse 25 à 50 mg ou équivalent).

L'utilisation de corticoïdes systémiques en prophylaxie doit être évitée car elle peut interférer avec l'activité de CARVYKTI.

[...]

Surveillance après perfusion

Les patients doivent être surveillés quotidiennement pendant les 14 jours suivants la perfusion de CARVYKTI dans l'établissement de santé qualifié, puis périodiquement pendant 2 semaines supplémentaires pour détecter les signes et symptômes de SRC, les événements neurologiques et autres toxicités (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent rester à proximité de l'établissement de santé qualifié pendant au moins 4 semaines après la perfusion. »

4. Besoin médical

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'organes 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.

Malgré l'apparition de nouveaux traitements, notamment en première ligne, le myélome multiple est encore considéré comme incurable. Les patients alternent rechutes et phases de rémission, ces dernières devenant de plus en plus courte avec le temps.

La classification actuelle du myélome élaborée selon les critères de l'International Myeloma Working-Group distingue deux catégories de patients : les patients asymptomatiques (*smoldering multiple myeloma*, *SMM*) pour lesquels il est recommandé généralement une simple surveillance, et les

² INCa – Le myélome multiple. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Points-cles>

patients symptomatiques (atteinte osseuse, insuffisance rénale, hypercalcémie, anémie, infections intercurrentes, amylose) nécessitant une prise en charge adaptée à l'âge et aux comorbidités³.

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

- Les alkylants, utilisés en particulier lors de l'autogreffe
- Les inhibiteurs du protéasome (IP) : bortézomib, ixazomib, carfilzomib
- Les immunomodulateurs (IMiD) : thalidomide, lénalidomide, pomalidomide
- Les anticorps anti-CD38 : daratumumab, isatuxumab
- L'immunothérapie : notamment les CAR-T
- Les médicaments à action ciblée : sélinexor, teclistamab

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP).

La 1^{ère} ligne de traitement est bien codifiée et associe : DARZALEX (daratumumab, anticorps anti-CD38) + IMiD +/- IP⁴. Le melphalan (agent alkylant) et l'autogreffe de cellules souches peuvent ensuite être proposés aux patients éligibles.

En cas de rechute ou de progression après la 1^{ère} ligne, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements de deuxième ligne et plus reposent sur des protocoles associant IMiD +/- IP +/- anticorps anti-CD38 et dexaméthasone⁵.

Pour les patients lourdement prétraités, plusieurs options thérapeutiques existent :

- Chez les patients en rechute et réfractaires, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, ABECMA (idecabtagene vicleucel, CAR-T) dispose d'une AMM⁶.
- Chez les patients en rechute et réfractaires, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, TECVAYLI (teclistamab) dispose d'une AMM⁷.
- Chez les patients ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire⁸.
- Chez les patients ayant reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps

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

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à DARZALEX (daratumumab) en date du 22/04/2020. Disponible en ligne : www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18404_DARZALEX_1eL_non_eligibles_PIC_REEV_AvisDef_CT18404.pdf

⁵ ESMO 2021

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à ABECMA en date du 15/12/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19358_ABECMA_PIC_INS_AvisDef_CT19358.pdf

⁷ HAS. Décision du Collège de la HAS relatif à TECVAYLI en date du 08/09/2022. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/tecvayli-teclistamab_ap103_decision_et_avis_ct.pdf

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à BLENREP en date du 16/12/2020. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18835_BLENREP_PIC_INS_AvisDef_CT18835.pdf

monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement, NEXPOVIO (sélinexor) dispose d'une AMM.

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 par les alternatives disponibles. Cependant, la survie globale médiane chez ces patients reste basse, estimée à 9,2 mois dans une étude américaine⁹. **Il persiste donc un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.**

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

5. Comparateurs cliniquement pertinents

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

5.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
BLENREP (belantamab mafodotin) <i>GlaxoSmith- Kline</i>	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	16/12/2020 (Inscription)	Important	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 pour les patients déjà traités au 21/10/2021 Non pour les nouveaux patients au-delà
ABECMA (idecabtagene vicleucl) <i>Celgene</i>	Oui	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	15/12/2021 (Inscription)	Important	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	Oui
TECVAYLI (teclistamab) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	Traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées (hors	08/09/2022 (Accès précoce)			Oui (accès précoce)

NEXPOVIO (sélinexor) dispose d'une AMM chez les patients ayant reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement. Compte tenu des libellés non restrictifs sur le nombre maximum de traitements reçus (« reçu au moins »), il existe une superposition sur une partie des indications de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et NEXPOVIO (sélinexor). Son évaluation est en cours par la CT à la date du présent avis. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans l'attente de cette évaluation et sous réserve des conclusions de la Commission.

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.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) dans l'indication AMM évaluée sont BLENREP (belantamab mafodotin), ABECMA (idecabtagene vicleucel), TECVAYLI (teclistamab) et NEXPOVIO (sélinexor), à la date de la présente évaluation.

A noter que compte tenu de développements concomitants, aucune comparaison directe n'était attendue entre CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et ABECMA (idecabtagene vicleucel), CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et BLENREP (belantamab mafodotin), CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et TECVAYLI (teclistamab) et CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et NEXPOVIO (sélinexor).

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) 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 a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, 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 Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Pays-Bas	En cours	

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) repose sur :

- Une étude de phase 1/2 (CARTITUDE-1) non comparative, réalisée chez 113 patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement antérieur ou double réfractaire à un immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, et ayant reçu au moins un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, dont l'objectif principal était d'évaluer le taux de réponse globale
- Des données de comparaison indirecte (cf. chapitre correspondant)

7.1 Efficacité

7.1.1 Étude CARTITUDE-1

Référence	A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03548207
Objectif principal de l'étude	Estimer le taux de réponse global, évalué par un comité de relecture indépendant (phase 2)
Type de l'étude	Étude de phase 1/2, non comparative
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 05/07/2018 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 01/09/2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse de suivi : 11/01/2022 Etude conduite dans 17 centres aux Etats-Unis.

Référence	A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma
Principaux critères d'inclusion	— âge ≥ 18 ans — myélome multiple ayant reçu au moins 3 lignes antérieures ou double réfractaire à un immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome — ayant reçu au moins un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 — maladie en progression dans les 12 derniers mois — maladie initiale mesurable — ECOG 0 ou 1
Principaux critères de non-inclusion	— traitement antérieur par CAR-T — traitement antérieur ciblant BCMA — antécédent de greffe allogénique de cellules souches dans les 6 mois précédents ou autogénique dans les 12 semaines précédentes — atteinte active du système nerveux central — leucémie à plasmocytes, maladie de Waldenström, syndrome POEMS ou amylose primaire — infection par le VIH, VHB ou VHC
Schéma de l'étude	<pre> graph TD Screening --> Apheresis Apheresis --> Bridging["Bridging Therapy (as needed)"] Apheresis --> Transduction["T cell Transduction and Expansion to Manufacture JNJ-68284528"] Bridging --> Chemo["Cyclophosphamide (3 x 300 mg/m²) Fludarabine (3 x 30 mg/m²)"] Chemo --> Infusion["JNJ-68284528 Infusion"] Transduction --> Infusion Infusion --> PostInf["Post-infusion (Day 1 to 100)"] PostInf --> PostTreat["Post-treatment (Day 101 up to Study Completion)"] PostTreat --> FollowUp["Follow-up"] </pre> Day -5, -4, -3 (Window for start of cyclophosphamide and fludarabine: Day -7 to Day -5) Day 1
Traitements étudiés	Une leucaphérèse, nécessaire à la fabrication de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), était réalisée en premier, environ 4 semaines avant l'injection. CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est un médicament de thérapie autologue, destiné à un patient identifié.

Référence	A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma
	Un traitement d'attente, avant l'injection de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleu-cel), pouvait être réalisé. Les traitements expérimentaux n'étaient pas autorisés. Seuls les traitements ayant déjà été reçus par le patient et ayant entraîné une réponse au moins de maladie stable devaient être proposés. A J-7, J-6 et J-5 avant l'injection de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleu-cel), les patients recevaient chaque jour une chimiothérapie lymphodéplétive : cyclophosphamide 300 mg/m² IV et fludarabine 30 mg/m² IV. Aucune administration médicamenteuse (hormis soins de support) n'était réalisée à J-2 et J-1. L'injection de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleu-cel) était réalisée par voie IV à une posologie comprise entre 0,5 et 1 x 10⁶ cellules CAR-T viables/kg. Les 6 premiers patients étaient hospitalisés durant un minimum de 14 jours. Les patients non hospitalisés devaient demeurer à moins d'une heure de trajet de l'hôpital et accompagnés d'un adulte durant les 2 semaines suivant le traitement. Un retraitement par CARVYKTI (ciltacabtagene autoleu-cel) pouvait être envisagé si les conditions suivantes étaient remplies : – Maladie progressive après au moins une réponse minimale – Absence de toxicité hématologique de grades ≥ 3 – Absence de toxicité non hématologique de grades ≥ 2 (sauf nausées, vomissements, perte de cheveux et constipation) – Délai d'au moins 6 mois entre l'injection initiale et la rechute
Critère de jugement principal (phase 2)	Taux de réponse globale (overall response rate, ORR) évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères IMWG¹⁰ et défini par la proportion de patients ayant une réponse partielle ou meilleure
Principaux critères de jugement secondaires (phase 2)	Critères de jugement exploratoires : – Taux de réponse complète, complète stricte, très bonne réponse partielle, de négativation de la maladie résiduelle selon les critères IMWG – Taux de bénéfice clinique (maladie stable ou mieux) – Durée et délai de réponse – Survie sans progression – Survie globale – Tolérance – Qualité de vie (évaluée sur les échelles QLQ-C30, QLQ-MY20, PGIC, PGIS et EQ-5D).
Taille de l'échantillon (phase 2)	Les hypothèses suivantes ont été utilisées : – Taux de réponse « historique » : 30% – Différence attendue minimale : 20% (soit un taux de réponse d'au moins 50% sous ciltacabtagene autoleu-cel) – Risque alpha (unilatéral) : 2,5%

¹⁰ Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016

Référence	A Phase 1b-2, Open-Label Study of JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma
	— Puissance : 90% Sous ces hypothèses, 60 patients devaient être inclus.
Méthode d'analyse des résultats (phase 2)	Analyse du critère de jugement principal Le taux de réponse objective a été estimé (%) avec son IC95% correspondant, calculé selon la méthode exacte de Clopper-Pearson. Population d'analyse Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population dite en ITTm (ITT modifiée), correspondant aux patients ayant reçu CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucl) à la dose recommandée.

Résultats :

→ Analyses et gels de données

Données du 01/09/2020 : analyse principale, suivi médian de 12,4 mois (min-max : 1,5-24,9) en population ITTm

Données du 11/01/2022 : analyse exploratoire de suivi, suivi médian de 27,7 mois (min-max : 1,5-30,5) en population ITTm

→ Effectifs

Au total, 113 patients ont eu une leucaphérèse et 16 patients (14%) sont sortis de l'étude avant d'avoir reçu CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucl). Parmi ces 16 patients, 12 n'avaient pas débuté la chimiothérapie lymphodéplétive (8 décès, 2 progressions et 2 retraits de consentement) et 4 avaient débuté la chimiothérapie lymphodéplétive (1 décès et 3 retraits de consentement).

Au total, 97 patients ont reçu CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucl), dont 29 en phase 1b et 68 en phase 2.

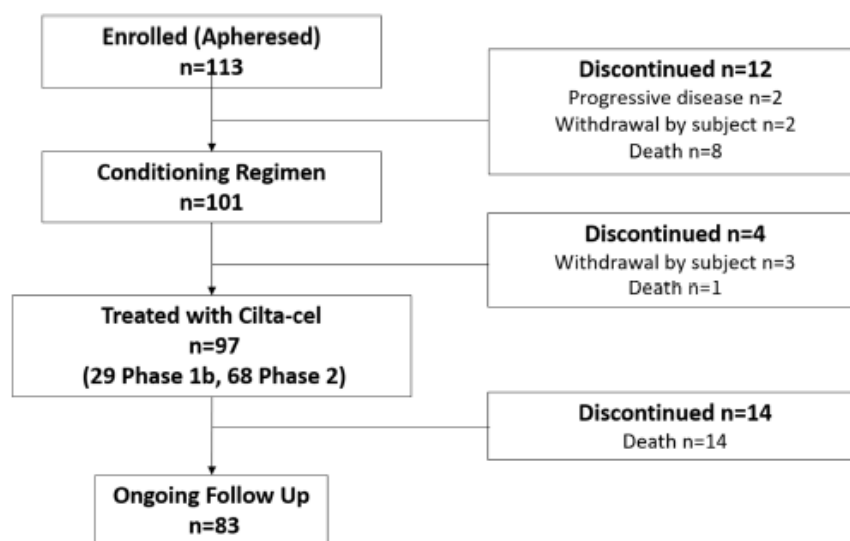


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude CARTITUDE-1 au 01/09/2020

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients inclus (leucaphérèse) était de 62 ans et 58% des patients étaient des hommes. Les patients étaient majoritairement de stade ECOG 1 (51 %). 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=113) et les patients traités (n=97).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CARTITUDE-1

	Patients inclus (leucaphérèse) (N=113)	Patient traités (N=97)
Age, ans		
Médiane (min-max)	62 (29-78)	61 (43-78)
Sexe, n(%)		
Homme	65 (58%)	57 (59%)
ECOG, n(%)		
0	55 (49%)	39 (40%)
1	58 (51%)	54 (56%)
Délai depuis le diagnostic, ans		
Médiane (min-max)	6 (1-18)	6 (2-18)
Risque cytogénétique, n(%)		
Standard	70 (62%)	68 (70%)
Haut risque :		
Del17p	22 (20%)	19 (20%)
T(4 ;14)	5 (4%)	3 (3%)
T(14 ;16)	3 (3%)	2 (2%)
Inconnu	15 (13%)	6 (6%)
Lésions osseuses, n(%)		
Aucune	28 (32%)	28 (29%)
1-3	15 (17%)	18 (19%)
4-10	10 (11%)	15 (16%)
Plus de 10	36 (40%)	36 (37%)
Nombre de lignes de traitements antérieurs, n(%)		
Médiane (min-max)		6 (3-18)
3		17 (18%)
4		16 (17%)
5		15 (16%)
>5		49 (51%)
Statut réfractaire, n(%)		
Triple réfractaire (IP+IMID+Ac anti-CD38)	100 (89%)	85 (88%)
IP	103 (91%)	87 (90%)
IMID	111 (98%)	95 (98%)
Ac anti-CD38	111 (98%)	96 (99%)

Un traitement d'attente a été administré à 73 patients (75%), parmi les 97 patients ayant reçu CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel). Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) a été de 46 jours (min-max : 41-167). La posologie médiane reçue a été de $0,71 \times 10^6$ cellules viables/kg (min-max : 0,51-0,95).

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

Le calcul du nombre de sujets nécessaire ne concernait que les patients de la phase 2, et non les patients de la phase 1b (qui auraient dans ce cas dus être déduits de l'effectif requis). De même, le protocole indiquait que l'objectif principal d'efficacité concernait la phase 2 (et non la phase 1b). Le plan d'analyse statistique indiquant quant à lui que l'analyse du critère de jugement principal serait effectuée en additionnant les patients des phases 1b et 2. **Compte tenu de ces discordances, les résultats seront présentés séparément pour les études 1b et 2, puis groupés.**

L'analyse principale du taux de réponse globale a été planifiée sur la population mITT (cf. méthodologie). **Néanmoins, l'analyse selon cette population ne permet pas de prendre en compte la totalité des patients ciblés par le traitement (exclusion des patients ayant reçu une leucaphérèse et non réinjectés), et fournit donc une estimation biaisée des résultats.** Par conséquent, les résultats seront présentés en population mITT et en ITT sur la population totale (n=113).

Les résultats du taux de réponse globale (ORR) sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats sur le taux de réponse globale, selon les populations d'analyse, dans l'étude CARTITUDE-1

	Analyse principale 01/09/2020	Analyse exploratoire de suivi 11/01/2022
ITTm (n=97)	94 (97%) [91-99] p<0,0001	95 (98%) [93-100]
Phase 1b (n=29)	29 (100%) [88-100]	29 (100%) [88-100]
Phase 2 (n=68)	65 (96%) [88-99]	66 (97%) [90-100]
ITT (n=113)	94 (83%) [75-90]	95 (84%) [76-90]
Phase 1b (n=35)	29 (83%) [66-93]	29 (83%) [66-93]
Phase 2 (n=78)	65 (83%) [73-91]	66 (85%) [75-92]

➔ **Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses**

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses, les résultats sur certains de ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Tableau 3 : Résultats exploratoires de critères secondaires dans l'étude CARTITUDE-1

	Analyse principale 01/09/2020	Analyse exploratoire de suivi 11/01/2022
Taux de réponse complète stricte évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères IMWG (n=113)		
RC stricte, % [IC95%]	n=65, 58% [48-67]	n=80, 71% [62-79]
Délai de réponse, mois		
Médiane (min-max)	1,0 (0,9-8,5)	1,0 (0,9-10,7)

Durée de réponse, mois		
Médiane [IC95%]	NE [15,9-NE]	NE [23,3-NE]
Survie sans progression, mois		
Médiane [IC95%]	NE [16,8-NE]	NE [24,5-NE]
Survie globale, mois		
Médiane [IC95%]	22,8 [19,1-NE]	NE [NE-NE]

→ Traitements ultérieurs reçus

Au 11/01/2022, parmi les 97 patients traités, 25% ont reçu au moins un traitement ultérieur pour leur myélome. Il s'agissait en majorité de corticoïdes (21%), de cyclophosphamide (13%) de sélinexor (11%) et de belantamab mafodotin (10%). Au total, 3 patients (3%) ont été retraités par CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel).

7.1.2 Données de comparaisons indirectes

L'absence de comparaison directe entre CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et ses comparateurs cliniquement pertinents (ABECMA (idecabtagene vicleucel), BLENREP (belantamab mafodotin) et NEXPOVIO (sélinexor)) est justifiée du fait de développement concomitants.

Afin d'estimer l'effet relatif de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) vis-à-vis des alternatives thérapeutiques utilisées, le laboratoire a fourni des données de comparaisons indirectes.

Deux types de comparaisons indirectes ont été effectuées :

- Comparaisons indirectes basées sur des scores de propension estimés sur les données individuelles : comparaison de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) aux cohortes LocoMMotion, EMMY, FLATIRON et MAMMOTH
- Comparaisons indirectes de type MAIC sur des données agrégées : comparaison de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) aux 3 comparateurs cliniquement pertinents : ABECMA (idecabtagene vicleucel), BLENREP (belantamab mafodotin) et NEXPOVIO (sélinexor)

Ces comparaisons indirectes présentent cependant des limites méthodologiques majeures :

Comparaisons avec données individuelles

- Possible biais de sélection (et d'immortalité sur les populations en ITT modifiée) liés à la définition du temps initial, malgré l'ajout d'un temps fixe à tous les sujets contrôles (les sujets de CARTITUDE-1 ayant survécu jusqu'à la réinjection n'étant pas comparables aux autres).
- Hétérogénéité de l'évaluation de certains critères de jugement (réponse, progression) entre CARTITUDE-1 et les données médicales de certaines cohortes.
- Hétérogénéité des stratégies de prise en compte des facteurs pronostiques et modificateurs d'effet potentiels : inclusion dans certains modèles et non prise en compte dans d'autres (antécédent d'autogreffe, risque cytogénétique, ISS, bêta2 microglobuline). L'hypothèse d'absence de facteurs de confusion non mesurés n'est donc pas respectée.
- Incertitude sur l'équilibre obtenu après pondération des groupes de traitement, sur les facteurs pronostiques mesurés (avec par exemple, pour la comparaison avec la cohorte LocoMMotion, une différence moyenne standardisée (SMD) comprise entre 10% et 20%, après pondération, pour 6 des 14 variables en population ITT), l'équilibre (non atteint) étant cependant nécessaire à la validité de la méthode.

- ➔ Violation de l'hypothèse de support commun (*overlap*), pour les comparaisons avec les cohortes EMMY et MAMMOTH, pourtant nécessaire à la validité de cette méthode d'inférence causale.

Comparaisons de type MAIC

- ➔ Etant donné l'utilisation exclusive de données issues d'études de phases précoces de petite taille, les ESS (*effective sample size*) obtenues sont limitées. Compte tenu de ces valeurs limitées de l'ESS, la validité de ces modélisations ne peut être assurée¹¹.

Au total, compte tenu des limites méthodologiques ci-dessus, la validité des modélisations ne peut pas être assurée, et les résultats ne seront pas présentés.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients n'a été analysée que dans l'étude CARTITUDE-1 à l'aide des questionnaires génériques QLQ-C30, PGIS, PGIC et EQ-5D, et du questionnaire spécifique QLQ-MY20.

En l'absence de donnée comparative, il n'est pas possible d'estimer l'effet propre d'un traitement par CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) sur la qualité de vie.

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

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude CARTITUDE-1

Les données de tolérance présentées sont celles issues du gel de donnée du 11/01/2022, permettant le suivi le plus long (médian : 27,7) sur la population de tolérance (n=97).

Au total, 100% des patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) de grades ≥ 3 . La proportion d'EI graves a été de 55%.

Au total, 30 patients (31%) étaient décédés au 11/01/2022 : 14 décès ont été attribués à la progression de la maladie, et 16 décès ont été attribués aux EI.

Parmi les EI d'intérêt :

- ➔ Syndrome de relargage des cytokines : 92 patients (95%) ont eu un syndrome de relargage des cytokines. Il s'agissait d'un EI de grades 3-4 pour 4 patients (4%) et d'un EI de grade 5 (décès) pour 1 patient (1%). Le délai médian de survenue a été de 7 jours (min-max : 1-12), et sa durée médiane a été de 4 jours (min-max : 1-14). Au total, 69% des patients ont reçu du tocilizumab, 22% ont reçu des corticoïdes et 19% ont reçu de l'anakinra.
- ➔ Toxicité neurologique : 21 patients (22%) ont eu une toxicité neurologique. Il s'agissait d'EI de grades 3-4 pour 10 patients (10%) et d'un EI de grade 5 (décès) pour 1 patient (1%). Une toxicité neurologique retardée, à type de MNT (*movement and neurocognitive TEAE*) a été rapportée chez 6 patients (6%).
- ➔ Syndrome de lyse tumorale : un patient (1%) a eu un syndrome de lyse tumorale de grade 4.
- ➔ Cytopénies : 100% des patients ont eu une cytopénie, dont 99% de grade 3-4 et aucune de grade 5.

¹¹ Hastwell AJ et al. The effect of model misspecification in unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC): results of a simulation study. *Value in Health* 2020

- ➔ Infections : 56 patients (58%) ont eu une infection. Il s'agissait d'EI de grades 3-4 pour 20 patients (21%) et d'EI de grade 5 (décès) pour 3 patients (3%).
- ➔ Tumeurs secondaires : 16 patients (17%) ont présenté une tumeur secondaire. Il s'agissait majoritairement d'hémopathies malignes (9%).
- ➔ Hypogammaglobulinémie : 12 patients (12%) ont eu une hypogammaglobulinémie, dont 2 patients (2%) de grades 3-4 et aucune de grade 5.
- ➔ Réaction d'hypersensibilité : 4 patients (4%) ont eu une réaction d'hypersensibilité, toutes de grade 1.

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

Le résumé des risques du PGR de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) (version 1.6 du 16/03/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Syndrome de relargage des cytokines (SRC) (incluant la lymphohistiocytose hémophagocytaire/syndrome d'activation macrophagique) – Toxicités neurologiques (incluant le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) et autres neurotoxicités) – Cytopénie prolongée (à l'exclusion de l'anémie) – Infections graves – Hypogammaglobulinémie
Risques importants potentiels	– Seconde tumeur maligne primitive – Diminution de la viabilité cellulaire due à une manipulation ou une préparation inappropriée du produit – Syndrome de lyse tumorale – Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) – Génération de lentivirus compétent pour la réplication
Informations manquantes	– Tolérance à long terme – Impact sur la grossesse et l'allaitement – Utilisation chez les patients ayant une maladie auto-immune préexistante – Utilisation chez les patients ayant des troubles neurodégénératifs préexistants – Utilisation chez les patients ayant une atteinte maligne active du système nerveux central – Utilisation chez les patients ayant une infection contrôlée par le VIH et le virus de l'hépatite B/virus de l'hépatite C

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de CARVYKTI a été évaluée chez 179 patients adultes atteints de myélome multiple et perfusés avec CARVYKTI dans deux essais cliniques ouverts : Étude MMY2001(N=106), qui comprenait des patients de la cohorte principale de la phase 1b/2 (États-Unis ; n = 97) et d'une cohorte supplémentaire (Japon ; n = 9), et l'étude MMY2003 (n = 73).

Les effets indésirables de CARVYKTI les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été les suivants : neutropénie (91%), SRC (88%), pyrexie (88%), thrombocytopénie (73%), anémie (72%), leucopénie (54%), lymphopénie (45%), douleurs musculosquelettiques (43%), hypotension (41%), fatigue (40%), élévation des transaminases (37%), infection des voies respiratoires supérieures (32%), diarrhée (28%), hypocalcémie (27%), hypophosphatémie (26%), nausées (26%), céphalées (25%), toux (25%), tachycardie (23%), frissons (23%), encéphalopathie (22%), diminution de l'appétit (22%), œdème (22%), hypokaliémie (20%).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 46% des patients ; les effets indésirables graves rapportés chez $\geq 2\%$ des patients étaient le SRC (15%), la neutropénie (6%), ICANS (4%), le sepsis (3%), la thrombocytopénie (3%), la neutropénie fébrile (3%) et la pneumonie (3%).

Les effets indésirables non hématologiques de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 5\%$) ont été une élévation des transaminases (16%), une hypotension (8%), une hypophosphatémie (8%), une augmentation de la gamma-glutamyltransférase (7%), une pneumonie (7%), un sepsis (6%), une pyrexie (6%), une fatigue (6%), une hypocalcémie (5%) et une hypoxie (5%).

Les anomalies hématologiques de grade ≥ 3 les plus fréquentes ($\geq 20\%$) étaient la neutropénie (90%), l'anémie (58%), la leucopénie (53%), la thrombocytopénie (52%) et la lymphopénie (43%) ».

7.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) dans l'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 1/2 non comparative (étude CARTITUDE-1).

Au total, 113 patients ont été inclus (leucaphérèse). L'âge médian des patients inclus (leucaphérèse) était de 62 ans et 58% des patients étaient des hommes. Les patients étaient majoritairement de stade ECOG 1 (51%). Le délai médian depuis le diagnostic était de 6 ans, et les patients avaient reçu une médiane de 6 traitements antérieurs. Les caractéristiques des patients inclus ($n=113$) et celles des patients traités ($n=97$) apparaissaient similaires.

Parmi les 16 patients n'ayant pas reçu le traitement, 12 n'avaient pas débuté la chimiothérapie lymphodéplétive (8 décès, 2 progressions et 2 retraits de consentement) et 4 avaient débuté la chimiothérapie lymphodéplétive (1 décès et 3 retraits de consentement).

Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) a été de 46 jours (min-max : 41-167)

→ Efficacité (dont qualité de vie)

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 12,4 mois. L'analyse réalisée sur la population mITT (critère de jugement principal) a mis en évidence un taux de réponse globale de 96% [IC95% : 88-99] en phase 2, et de 97% [IC95% : 91-99] en additionnant les patients de la phase 1b et ceux de la phase 2. L'analyse réalisée sur la population ITT a mis en évidence un taux de réponse globale de 83% [IC95% : 73-91] en phase 2, et de 83% [IC95% : 75-90] en additionnant les patients de la phase 1b et ceux de la phase 2. **A noter que l'analyse ITT est la plus pertinente puisqu'elle intègre l'ensemble des patients ciblés par le traitement.**

Une analyse exploratoire de suivi à 27,7 mois a suggéré des résultats similaires.

Les autres critères secondaires n'ayant pas été intégrés dans la prise en compte des analyses multiples, ils sont purement exploratoires.

Les données de comparaison indirecte fournies, vis-à-vis des alternatives thérapeutiques (dont ABECMA (idecabtagene vicleucel), BLENREP (belantamab mafodotin) et NEXPOVIO (sélinexor)), présentent des limites méthodologiques majeures ne permettant pas d'assurer leur validité. Les résultats ne sont donc pas présentés, et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée. **A noter que l'absence de conclusion formelle ne constitue pas une reconnaissance d'équivalence.**

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

→ Tolérance

Les données de tolérance sont celles obtenues avec le suivi le plus long (27,7 mois).

Au total, la totalité des patients (100%) ont eu au moins un EI de grade ≥ 3 , et 16 décès (16%) ont été attribués à un EI. La proportion d'EI graves a été de 55%.

Un syndrome de relargage des cytokines a été rapporté chez 95% des patients, dont 4% de grades 3-4 et un cas (1%) conduisant au décès. Le délai médian de survenue a été de 7 jours et la durée médiane de ce syndrome de 4 jours. Une toxicité neurologique a été rapportée chez 22% des patients, dont 10% de grades 3-4 et un (1%) EI de grade 5 (décès). A noter également la survenue d'une toxicité neurologique retardée (MNT) chez 6 patients (6%). Une cytopénie a été rapportée chez 100% des patients, dont 99% de grades 3-4. Une infection a été rapportée chez 58% des patients, dont 21% de grades 3-4 et 3% de grade 5 (décès). Une tumeur secondaire a été rapportée chez 17% des patients, dont une majorité d'hémopathies malignes (9%).

→ Discussion

Les données disponibles à l'appui de la présente demande d'inscription reposent sur les résultats d'une étude de phase 1/2 non comparative (CARTITUDE-1).

L'analyse principale, réalisée avec un suivi médian de 12,4 mois a mis en évidence un taux de réponse globale de 83% [IC95% : 73-91] en phase 2, et de 83% [IC95% : 75-90] en additionnant les patients de la phase 1b et ceux de la phase 2, dans la population en ITT. **Bien que cette population ne soit pas celle retenue pour l'analyse principale, elle est la plus pertinente puisqu'elle intègre l'ensemble des patients ciblés par le traitement**, prenant en compte notamment le délai médian d'administration des CAR-T après la leucaphérèse (46 jours). A noter que près de 15% des patients ayant eu une leucaphérèse n'a pas pu recevoir de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) du fait d'une progression ou d'un décès (pour 2/3 d'entre eux).

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

- les patients inclus dans l'étude CARTITUDE-1 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 CARTITUDE a été de 6, et 51% des patients ont reçu 5 traitements ou plus. Par ailleurs, 88% des patients étaient triple-réfractaires. Dans ce contexte, 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 de vie n'est pas assurée ;

- le schéma non comparatif de l'étude CARTITUDE-1 et les limites méthodologiques majeures des comparaisons indirectes fournies **ne permettent qu'une estimation absolue de l'effet de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucl), et non de son efficacité relative supplémentaire par rapport à l'efficacité des alternatives thérapeutiques, à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie ;**
- **le profil de tolérance est marqué par une survenue systématique d'EI de grades 3-4 (100%), et d'EI conduisant au décès pour plus de 15% des patients ;**
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de la qualité de vie ;
- l'absence de données d'efficacité et de tolérance à plus long terme ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issues d'une étude de phase 1/2 non comparative, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucl) n'apporte pas de réponse au besoin partiellement couvert identifié. Aucune donnée n'est disponible concernant l'impact de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucl) sur l'organisation des soins.

7.5 Programme d'études

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Patients atteints de MM ayant reçu 1 à 3 lignes antérieures de traitement incluant un IP et un IMiD et réfractaires au lénalidomide		
CARTITUDE-4 (NCT04181827)	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité de CARVYKTI par rapport à un traitement standard PVD ou DPd (choix de l'investigateur) en termes de survie sans progression (critère de jugement principal).	Analyse finale attendue Q2 2026
Patients atteints de MM nouvellement diagnostique chez qui une thérapie à haute dose et une greffe faisaient partie du plan de traitement initial prévu		
CARTITUDE-6 (NCT05257083)	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité de DVRd suivi de CARVYKTI par rapport à DVRd suivi d'une autogreffe de cellules souches en termes de survie sans progression et de maintien de la maladie résiduelle négative (critères de jugement principaux).	Analyse finale attendue Q2 2026
Patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué chez qui la greffe n'est pas prévu comme traitement de première intention		
CARTITUDE-5 (NCT04923893)	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité de CARVYKTI par rapport à un traitement standard VRd (suivi de Rd en traitement d'entretien) en termes de survie sans progression (critère de jugement principal).	Résultats attendus Q1 2025

8. Place dans la stratégie thérapeutique

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

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

Chez les patients symptomatiques, le traitement de 1^{ère} ligne est fonction de l'éligibilité ou non à une chimiothérapie intensive associée à une autogreffe de cellules souches du sang périphérique (ACSP).

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

En cas de rechute ou de progression après la 1^{ère} ligne, la décision thérapeutique dépend de l'âge, des traitements antérieurs, de la durée de la première rémission et des circonstances de la rechute, de la disponibilité de CSP, de l'état général et des comorbidités. Les traitements de deuxième ligne et plus reposent sur des protocoles associant IMiD +/- IP +/- anticorps anti-CD38 et dexaméthasone.

Pour les patients lourdement prétraités, plusieurs options thérapeutiques existent :

- Chez les patients en rechute et réfractaires ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, ABECMA (idecabtagene vicleucel, CAR-T) dispose d'une AMM.
- Chez les patients en rechute et réfractaires, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, TECVAYLI (teclistamab) dispose d'une AMM.
- Chez les patients ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement, BLENREP (belantamab mafodotin) a obtenu une AMM. La Commission de la Transparence a considéré qu'il s'agissait d'un traitement de recours, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, après avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.
- Chez les patients ayant reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement, NEXPOVIO (sélénexor) dispose d'une AMM.

Place de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) dans la stratégie thérapeutique :

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est un traitement de 4^{ème} ligne ou plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.

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

La Commission rappelle également que :

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

indésirables neurologiques et des séjours possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre qualifié, l'information des patients sur ces contraintes et les risques encourus est primordiale,

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

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

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital.
- La spécialité CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 05 du présent avis).
- CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est un traitement de 4^{ème} ligne ou plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié,
- 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 14 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 ...)

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) 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 et aux posologies de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité issues d'une étude de phase 1/2 non comparative, avec un taux de réponse globale de 83% [IC95% : 75-90] sur la population en ITT, dans une situation engageant le pronostic vital,
- des incertitudes concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal retenu (taux de réponse globale) et de 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,
- 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,
- 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 CARTITUDE-4, CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), comme ABECMA (idecabtagene vicleucel), n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

9.3 Population cible

La population cible de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) 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 du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

Compte-tenu du libellé d'indication identique à celui d'ABECMA (idecabtagene vicleucel), évalué récemment par la Commission, la population cible est considérée comme identique pour ces deux spécialités⁶.

La population cible de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est estimée au maximum à 740 patients par an.

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

→ 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 :

- à être destinataires des résultats de l'étude de phase III randomisée CARTITUDE-4,
- la réalisation d'une étude des facteurs prédictifs de réponse à CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) sur l'ensemble des malades de CARTITUDE-1,
- la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), y compris dans le cadre 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 CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) 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 de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel).

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.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25 août 2022. Date d'examen : 5 octobre 2022. Date d'audition du laboratoire : 23 novembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Oui : Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) 3,2 x 10⁶ – 1,0 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion – Poche de perfusion de 30 mL ou 70 mL (CIP : 34009 550 891 1 7)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 25/05/2022 AMM conditionnelle et associée à un PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi du statut : 28/02/2020) Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH) Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
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