

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

idecabtagene vicleucel

**ABECMA 260-500 x 10⁶
cellules,**

dispersion pour perfusion

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

- Myélome multiple
- Adulte
- Secteur : Hôpital

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 »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

ABECMA (idecabtagene vicleucel) est une option de 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.

Compte tenu de l'absence de données comparatives, sa place vis-à-vis de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et des anticorps bispécifiques (teclistamab et elranatanab) ne peut pas être précisée. La Commission rappelle néanmoins qu'en l'état actuel des données, le niveau de preuve pour ABECMA (idecabtagene vicleucel) est supérieur (essai clinique randomisé, versus étude non comparative).

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, l'acheminement des CAR-T depuis et vers le centre traitant, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à 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 compatibles avec ces délais.

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (93 % des patients), avec en particulier des syndromes de relargage cytokinique, des effets indésirables neurologiques et des séjours possibles

	<p>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,</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, de la supériorité d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) par rapport au traitement au choix de l'investigateur (parmi 5 protocoles différents), en termes de : <ul style="list-style-type: none"> • survie sans progression évaluée par un comité indépendant selon les critères IMWG : HR=0,49 [IC95% : 0,38-0,65] ; • taux de réponse globale évalué par un comité indépendant selon les critères IMWG : OR=3,5 [IC95% : 2,1-5,9] ; - des analyses en sous-groupes, réalisées chez les patients ayant reçu 3 ou 4 traitements antérieurs, correspondant, en partie, à la population de l'AMM actuelle, ayant suggéré des résultats similaires, notamment en termes de survie sans progression : HR=0,49 [IC95% : 0,36-0,67], médiane de 11,9 mois (min-max : 9,2-14,1) dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel), et de 4,2 mois (min-max : 3,1-5,9) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 7,7 mois ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le caractère exploratoire de cette analyse en sous-groupe ; - la réalisation en ouvert de l'étude ; - les limites du groupe contrôle, puisque les patients pouvaient déjà avoir reçu auparavant le traitement ; - l'absence de démonstration d'un impact sur la survie globale, en l'état actuel des données ; - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ; - l'absence de données chez les patients ayant reçu plus de 4 traitements antérieurs, faisant pourtant partie du libellé de l'AMM ; - le profil de tolérance, marqué par une toxicité significative ; <p>la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, ABECMA (idecabtagene vicleucel) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle, excluant CARVYKTI (ciltacabtagene auto-leucel) et les anticorps bispécifiques (teclistamab et elranatanab).</p>
Population cible	La population cible est estimée à 740 patients.

Demande de données

La Commission demande à être destinataire des résultats de survie globale de l'étude KarMMA-3.

La Commission demande la poursuite du registre exhaustif pour tous les patients éligibles à ABECMA (idecabtagene vicleucel), 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 du CAR-T 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 3 ans à compter de la date du présent avis.

Dans le cadre de la réévaluation à venir, la Commission souligne qu'elle sera attentive au délai de traitement pour les patients français et à son impact éventuel sur l'efficacité 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.

Recommandations particulières

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.

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	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude KarMMa-3	11
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Etude KarMMa-3	16
3.3.2 PGR	17
3.4 Données d'utilisation	17
3.4.1 Accès précoce post-AMM	17
3.4.2 Registre DESCAR-T	18
3.4.3 Etude observationnelle USA	19
3.4.4 Etude FENIX (French Early Nationwide Ide-cel eXperience)	19
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	19
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	24

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 – Juin 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation
Précision du contexte	Réévaluation à la demande du laboratoire
DCI (code ATC) Présentations concernées*	idecabtagene vicleucel (ATC non attribuée) ABECMA 260 - 500 x 10⁶ cellules, dispersion pour perfusion – Poche (EVA) – Spécifique au patient, jusqu'à 100 mL – 1 ou plusieurs poche(s) (CIP : 34009 550 849 8 3)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BRISTOL-MYERS SQUIBB SAS
Indication concernée par l'évaluation	« 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 »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18/08/2021 Spécificité : AMM « conditionnelle » liée à la soumission des résultats de l'étude de phase III KarMMa-3 (BB2121-MM-003) Engagement dans le cadre de l'AMM : l'AMM est associée à un Plan de gestion de risques européen (PGR version 2.1)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH). Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS). Prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang, aux spécialistes et services hématologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT). Statuts particuliers Médicament orphelin (date d'octroi du statut : décision CE du 20/04/2017, EC registration number EU/3/17/1863 ; renouvellement en date du 30/06/2021, procédure : EMA/OD/0000035635) Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte octroyée le 29/04/2021 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 ». – Début d'ATUc le 03/05/2021 – Fin d'ATUc : 03/12/2021 Autorisation d'accès précoce post-AMM octroyée le 02/12/2021 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, uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une

	réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). ». Renouvelée le 09/02/2023 Erreur ! Signet non défini.
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une immunothérapie de type CAR-T anti-BCMA.
Mécanisme d'action	Il s'agit 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.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : <ul style="list-style-type: none"> - En Europe, il existe une prise en charge en Allemagne ; une prise en charge en cours d'évaluation en Espagne, en Italie et en Suède ; et une absence de demande de prise en charge aux Pays-Bas et en Belgique. - Le libellé de l'AMM aux Etats-Unis est plus restreint « traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire après au moins quatre lignes de traitement antérieures comprenant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps monoclonal anti-CD38 ».
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué ABECMA (idecabtagene vicleucel) dans cette même indication et lui a octroyé un SMR important et un ASMR V dans la prise en charge (Avis du 15/12/2021). Le collège de la HAS a octroyé un accès-précoce post-AMM à ABECMA (idecabtagene vicleucel), dans une indication restreinte, limitée « lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) » (avis collège du 02/12/2021, renouvelé le 09/02/2023).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> - Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 7 juin 2023. • Date d'adoption : 21 juin 2023. - Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contribution écrite : AF3M) - Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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 liée 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.

Épidémiologie

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018¹.

2.2 Prise en charge actuelle

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

- Les corticoïdes
- 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 (idecabtagene vicleucel, ciltacabtagene autoleucel)
- Les médicaments à action ciblée : sélinexor, teclistamab

La 1^{ère} ligne de traitement est bien codifiée et associée :

- Chez les patients non éligibles à l'autogreffe de cellules souches : daratumumab + lénalidomide + dexaméthasone ou daratumumab + bortézomib + melphalan + prednisone ou lénalidomide + dexaméthasone
- Chez les patients éligibles à l'autogreffe de cellules souches : daratumumab + bortézomib + thalidomide + dexaméthasone puis melphalan + autogreffe. Un traitement d'entretien par lénalidomide peut ensuite être proposé²

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 dexaméthasone³.

Pour les patients lourdement prétraités, plusieurs options thérapeutiques existent :

- Chez les patients 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 : ABECMA (idecabtagene

¹ 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 09/05/2023)

² 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

³ ESMO 2021

vicleucel), CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)⁴ et TECVAYLI (teclistamab)⁵ disposent 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) dispose d'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 pluridisciplinaire⁶.
- 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 AMM⁷.
- en association avec la dexaméthasone, Chez les patients ayant reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et qui ont présenté une progression de la maladie pendant ou depuis le dernier traitement, PEPAXTI (melphalan flufenamide) dispose d'une AMM.
- Chez les patients en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques sont épuisées (hors thérapies cellulaires), sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), ELRANATANAB PFIZER (elranatanab) est disponible dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM⁸.

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
VELCADE (<i>bortézomib</i>) Janssen-Cilag et génériques : Arrow, Baxter, Fresenius Kabi, Reddy Pharma, Stragen, Sun, Teva, Viatrix, Zentiva	Monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale péglée ou à la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.	02/03/2016 (rééval.)	Important en monothérapie ou association à la dexaméthasone Insuffisant en association à la doxorubicine	ASMR V dans la stratégie
NINLARO (<i>ixazomib</i>) Takeda	En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les	30/03/2022 (rééval.)	Important	ASMR V par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à CARVYKTI en date du 23/11/2022. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19858_CARVYKTI_PIC_INS_AvisDef_CT19858_EPI754.pdf

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TECVAYLI en date du 08/03/2023. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19996_TECVAYLI_PIC_INS_AvisDef_CT19996.pdf

⁶ 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

⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à NEXPOVIO en date du 19/04/2023. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20195_NEXPOVIO_PIC_INS_AvisDef_CT20195.pdf

⁸ HAS. Avis du Collège relatif à ERLANATANAB PFIZER en date du 02/02/2023. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/elranatamab_pfizer_decision_et_avisct_aap142.pdf

	patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.			
REVLIMID (<i>lénalidomide</i>) Celgene et génériques : Accord, Arrow, EG, Mylan, Reddy Pharma, Stragen, Teva, Zentiva	En association à la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.	06/06/2012 (rééval.)	Important	ASMR III dans la prise en charge
IMNOVID (<i>pomalidomide</i>) Celgene	En association avec le bortézomib et la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur comportant le lénalidomide.	19/02/2022 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à l'association bortézomib/dexaméthasone
KYPROLIS (<i>carfilzomib</i>) Amgen	En association au daratumumab et à la dexaméthasone est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	05/03/2021 (inscription)	Important	ASMRV V dans la stratégie
EMPLICITI (<i>elotuzumab</i>) Bristol-Myers Squibb	En association au lénalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur.	07/12/2022 (inscription)	Modéré	ASMR V par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone
	En association au pomalidomide et à la dexaméthasone dans le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, dont le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome, et qui ont présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement.	18/01/2023 (inscription)	Faible	ASMR V par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone
DARZALEX (<i>daratumumab</i>) Janssen-Cilag	En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone, ou le bortézomib et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.	07/12/2022 (rééval.)	Important	ASMR III par rapport à chacune de ces bithérapies
SARCLISA (<i>isatuximab</i>) Sanofi	En association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple (MM) en rechute et réfractaire, qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs incluant le lénalidomide et un inhibiteur du protéasome (IP) et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement.	18/11/2020 (inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'association pomalidomide plus dexaméthasone
	En association avec le carfilzomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	20/10/2021 (inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone
CARVYKTI (<i>ciltacabtagène autoleuclé</i>) Janssen-Cilag	Patients adultes en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent IMiD, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la	23/11/2022 (inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge

	maladie a progressé pendant le dernier traitement			
TECVAYLI (<i>teclistamab</i>) Janssen-Cilag	Patients adultes 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	08/03/2023 (inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge
BLENREP (<i>belantamab mafodotin</i>) GlaxoSmithKline	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 antiCD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement	16/12/2020 (inscription)	Important	ASMR V dans la prise en charge
NEXPOVIO (<i>sélinexor</i>) GlaxoSmithKline	En association avec la dexaméthasone 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	19/04/2023 (inscription)	Faible	ASMR V dans la prise en charge

- A noter que BLENREP (belantamab mafodotin) n'est plus pris en charge en France pour les nouveaux patients depuis le 21/10/2021 (continuité de prise en charge pour les patients ayant débuté le traitement auparavant).
- A noter que PEPAXTI (melphalan flufénnamide), disposant d'une AMM centralisée, n'a pas encore été évaluée par la Commission de la Transparence.
- A noter que CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucel) n'est plus pris en charge au titre de l'accès précoce depuis le 23/05/2023 (continuité de traitement assurée pour une période de 3 mois)⁹.
- Compte tenu des développements concomitants, il n'est pas attendu de comparaison directe avec les médicaments cités dans ce paragraphe.

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

⁹ Arrêté du 23 mai 2023 relatif à l'arrêt de prise en charge précoce de CARVYKTI. Disponible en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047602771>

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) avait principalement reposé sur :

- Une étude de phase II non comparative (KarMMa) réalisée chez 140 patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins 3 lignes de traitements antérieurs (dont un IP, un IMiD et un anticorps anti-CD38), dont l'objectif principal était d'estimer le taux de réponse globale évalué par un comité de relecture indépendant.
- Une étude de phase I non comparative (CRB-401) réalisée chez 67 patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins 3 lignes de traitements antérieurs, dont l'objectif principal était d'estimer l'incidence des événements indésirables.

Aucune nouvelle donnée n'a été déposée concernant ces 2 études, par rapport à celles déjà disponibles lors de l'avis du 15/12/2021. **Les principaux résultats de cette étude sont disponibles dans l'avis initial et ne seront pas rappelés dans cette réévaluation.**

Le laboratoire avait également déposé des données de comparaisons indirectes. Cependant, compte tenu de leurs limites méthodologiques majeures, aucune conclusion formelle ne pouvait en être tirée, et les résultats (non présentés dans l'avis initial) ne seront pas présentés dans cette réévaluation.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- Les résultats d'une étude de phase III randomisée (KarMMa-3)
- Les données issues de l'accès précoces
- Les données issues du registre DESCAR-T
- Des données issues d'une étude observationnelle réalisée aux Etats-Unis et d'une étude observationnelle réalisée en France
- Et l'actualisation des données de tolérance.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude KarMMa-3

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée, ouverte, dont l'objectif est de démontrer la supériorité d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) par rapport à un traitement au choix de l'investigateur (parmi 5 combinaisons possibles) en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant.

A noter que le critère d'inclusion dans l'étude KarMMa-3, concernant le nombre de traitement antérieur, n'était pas exactement superposable au libellé de l'AMM d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) réévalué dans cet avis :

	Traitement antérieur	Patients en 3ème ligne	Patients en 4ème ou 5ème ligne	Patients en 6ème ligne et plus
Inclusion étude KarMMa-3	Au moins 2 mais pas plus de 4 traitements antérieurs	Oui	Oui	Non
AMM ABECMA (idecabtagene vicleucel) actuelle	Au moins trois traitements antérieurs	Non	Oui	Oui

Seuls les patients de score ECOG 0 ou 1 pouvaient être inclus dans l'étude.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :

- Groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) : une leucaphérèse, nécessaire à la fabrication d'ABECMA (idecabtagene vicleucel), était réalisée en premier. ABECMA (idecabtagene vicleucel) est un médicament de thérapie autologue, destiné à un patient identifié. Un traitement d'attente (*bridging treatment*), avant l'injection d'ABECMA (idecabtagene vicleucel), pouvait être réalisé, et devait être terminé 14 jours avant l'administration de la chimiothérapie lymphodéplétive. Avant l'injection d'ABECMA (idecabtagene vicleucel), les patients recevaient durant 3 jours consécutifs une chimiothérapie lymphodéplétive : cyclophosphamide 300 mg/m² IV et fludarabine 30 mg/m² IV. ABECMA (idecabtagene vicleucel) était administrée en dose unique, 2 jours après la fin de la chimiothérapie lymphodéplétive. Les patients étaient hospitalisés pendant au moins les 15 premiers jours post-traitement.
- Groupe traitement au choix de l'investigateur : 5 combinaisons possibles étaient proposées, en fonction notamment du dernier traitement reçu par le patient :
 - DPd :
 - daratumumab 16 mg/kg IV (4 fois/cycle au cours des cycles 1 et 2 [J1, J8, J15 et J22 ; cycle de 28 jours], puis 2 fois/cycle au cours des cycles 3 à 6 [J1 et J15 ; cycle de 28 jours], puis 1 fois/cycle à partir du 7ème cycle [J1 ; cycle de 28 jours]) +
 - pomalidomide 4 mg/j voie orale (tous les jours de J1 à J21 de chaque cycle de 28 jours) +
 - dexaméthasone 40 mg (ou 20 mg chez les plus de 75 ans) IV et oral (4 fois/cycle [J1, J8, J15 et J22 ; cycle de 28 jours]) ;
 - DVd :
 - daratumumab 16 mg/kg IV (3 fois/cycle au cours des cycles 1 à 3 [J1, J8 et J15 ; cycle de 21 jours], puis 1 fois/cycle au cours des cycles 4 à 8 [J1 ; cycle de 21 jours], puis 1 fois/cycle à partir du 9ème cycle [J1 ; cycle de 28 jours]) +
 - bortézomib 1,3 mg/m² SC (4 fois/cycle pendant 8 cycles [J1, J4, J8 et J11 ; cycle de 21 jours]) +
 - dexaméthasone 20-40 mg IV et oral (8 fois/cycle pendant 8 cycles [J1, J2, J4, J5 ; J8, J9, J11 et J12 ; cycle de 21 jours]) ;
 - IRd :
 - ixazomib 4 mg/j voie orale (3 fois/cycle [J1, J8 et J15 ; cycle de 28 jours]) +
 - lénalidomide 25 mg/j voie orale (tous les jours de J1 à J21 de chaque cycle de 28 jours) +
 - dexaméthasone 40 mg IV et oral (4 fois/cycle [J1, J8, J15 et J22 ; cycle de 28 jours]) ;
 - Kd :
 - carfilzomib 20 mg/m² IV (J1 et J2 du 1er cycle de 28 jours) puis 56 mg/m² IV (J8, J9, J15 et J16 du 1er cycle de 28 jours et 6 fois/cycle à partir du 2ème cycle [J1, J2, J8, J9, J15 et J16 ; cycle de 28 jours]) +
 - dexaméthasone 20 mg IV et oral (8 fois/cycle [J1, J2, J8, J9, J15, J16, J22 et J23 ; cycle de 28 jours]) ;
 - EPd :
 - elotuzumab 10 mg/kg IV (4 fois/cycle au cours des cycles 1 et 2 [J1, J8, J15 et J22 ; cycle de 28 jours]) puis 20 mg/kg IV (1 fois/cycle à partir du 3ème cycle [J1 ; cycle de 28 jours]) +
 - pomalidomide 4 mg/j voie orale (tous les jours de J1 à J21 de chaque cycle de 28 jours) +

- dexaméthasone 36-40 mg IV et oral (4 fois/cycle [J1, J8, J15 et J22 ; cycle de 28 jours]).

A noter que les patients du groupe traitement au choix de l'investigateur pouvaient, après progression confirmée, recevoir un traitement par ABECMA (idecabtagene vicleucel) (*crossover*).

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- âge (<65 ans versus ≥ 65 ans)
- nombre de traitements antérieurs (2 versus 3-4)
- haut risque cytogénétique (présence d'une t(4 ;14) ou t(14 ;16) ou del 17p) versus risque cytogénétique faible (absence des anomalies précédentes) ou inconnu

Critère de jugements

Critère de jugement principal : survie sans progression

Le critère d'évaluation principal a été la survie sans progression, évaluée par un comité de relecture indépendant en aveugle du groupe de traitement, selon les critères IMWG¹⁰. Elle était définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une progression (critères IMWG) ou d'un décès toutes causes.

A noter que pour l'analyse principale, les patients ont été censurés (règles de censures de la *FDA*) à la date de dernière évaluation sans événement en cas de :

- Survenue d'un événement (progression ou décès) après 2 (ou plus) évaluations manquées ;
- Changement de traitement avant survenue d'un événement (progression ou décès)

Une analyse de sensibilité a été réalisée, en considérant les 2 cas précédents comme des événements à la place des censures (règles de censures de l'*EMA*).

Critères de jugements secondaires avec contrôle du risque alpha : taux de réponse globale et survie globale

Le taux de réponse globale a été évaluée par un comité de relecture indépendant, selon les critères IMWG. Il était défini par la proportion de patients ayant une réponse partielle ou meilleure.

La survie globale était définie par le délai entre la randomisation et le décès toutes causes.

Afin de conserver un risque alpha à 0,05 (bilatéral), une analyse hiérarchique des critères de jugement a été planifiée a priori. L'analyse hiérarchique était la suivante : test de la survie sans progression, puis test du taux de réponse globale puis test de la survie globale.

Plusieurs analyses intermédiaires ont été planifiées a priori :

- 1^{ère} analyse intermédiaire de survie sans progression : analyse de futilité planifiée avec environ 96 événements. Le seuil de cette analyse a été déterminé selon une procédure de type O'Brien-Flemming.
- 2^{ème} analyse intermédiaire de survie sans progression : analyse de supériorité planifiée avec environ 232 événements. Le seuil de cette analyse a été déterminé selon une procédure de type O'Brien-Flemming.

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

- Analyse intermédiaire du taux de réponse globale : analyse de supériorité planifiée lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la survie sans progression. Le seuil était identique à celui de la 2^{ème} analyse intermédiaire de survie sans progression.
- 1^{ère} analyse intermédiaire de survie globale : analyse de futilité et de supériorité planifiée lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la survie sans progression. Le seuil de futilité a été fixé à 0,8 et le seuil de supériorité a été fixé à 0,001.
- 2^{ème} analyse intermédiaire de survie globale : analyse de supériorité planifiée lors de l'analyse finale de la survie sans progression. Le seuil de futilité a été fixé à 0,01.
- Les seuils pour les analyses finales du taux de réponse et de la survie globale ont été fixés selon la procédure Haybittle-Peto, en se basant sur la dépense du α , afin de le maintenir à 0,025 (unilatéral).

Autres critères de jugements secondaires

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Un total de 386 patients a été randomisé avec 254 patients dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et 132 dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

Parmi les 254 patients du groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel), 5 patients (2%) n'ont pas eu de leucaphérèse, et 24 patients (9%) n'ont pas reçu ABECMA (idecabtagene vicleucel) après la leucaphérèse (dont 7 décisions de l'investigateur, 4 décès, 4 événements indésirables, 3 échecs de fabrication). Au total, 225 patients (89%) ont reçu ABECMA (idecabtagene vicleucel). Parmi les 132 patients du groupe traitement au choix de l'investigateur, 6 patients (5%) n'ont pas reçu le traitement.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge médian était de 63 ans (min-max : 30-83), et la majorité des patients était des hommes (61%). Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 4 ans (min-max : 0-22). Le risque cytogénétique au diagnostic était élevé (44%), non-élevé (44%) ou manquant pour 13% des patients. La majorité des patients avait reçu une greffe de cellules souches auparavant (85%). Les patients avaient reçu auparavant 2 traitements (30%), 3 traitements (37%) ou 4 traitements (32%). Il s'agissait en majorité de patients double réfractaires (IMiD et IP, 67%) ou triple réfractaires (IMiD, IP et anti-CD38, 66%).

Dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel), un traitement d'attente a été administré à 213 patients, pour une durée médiane de 22 jours (min-max : 1-101). Les molécules les plus utilisées ont été le pomalidomide (48%), le daratunumab (32%) et l'elotuzumab (26%). Le délai médian entre la leucaphérèse et l'administration d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) a été de 49 jours (min-max : 34-117). La posologie médiane a été de 445×10^6 cellules (min-max : 175-529).

Dans le groupe traitement au choix de l'investigateur, les patients ont reçu le protocole Dpd (33%), EPd (24%), Kd (22%), IRd (16%) ou DVd (6%).

Résultats sur le critère de jugement principal

La 1^{ère} analyse intermédiaire de la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant était une analyse de futilité. Le 18/06/2021, le comité indépendant de surveillance de l'étude a recommandé la poursuite de l'étude sans modification.

La 2nde analyse intermédiaire a été réalisée sur le gel de données du 18/04/2022, après la survenue de 242 événements. Ces 242 événements correspondaient à 218 progressions (129 dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et 89 dans le groupe traitement au choix de l'investigateur) et 24 décès sans progression (20 dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et 4 dans le groupe traitement au choix de l'investigateur). Le suivi médian était de 18,7 mois (min-max : 2,4-35,4) dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et de 18,1 mois (min-max : 0,4-35,4) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

ABECMA (idecabtagene vicleucel) a démontré sa supériorité par rapport au traitement au choix de l'investigateur, en termes de survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant selon les critères IMWG : HR=0,49 [IC95% : 0,38-0,65] (p<0,0001). La médiane de survie sans progression selon le comité indépendant a été de 13,3 mois (min-max : 11,8-16,1) dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel), et de 4,4 mois (min-max : 3,4-5,9) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 8,9 mois. La répartition des événements étaient : 129 progressions (51%) et 20 décès (8%) dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et 89 progressions (68%) et 4 décès (3%) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

L'analyse de sensibilité, réalisée avec les règles de censures de l'EMA, a suggéré des résultats similaires.

A noter que le laboratoire a également fourni l'analyse réalisée sur le sous-groupe des patients ayant reçu antérieurement 3 ou 4 traitements (n=269 patients). **Cette analyse, purement exploratoire et non ajustée pour la multiplicité des analyses, correspond, en partie, au libellé de l'AMM actuel d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) « ayant reçu au moins trois traitements antérieurs ».** La médiane de survie sans progression selon le comité indépendant a été de 11,9 mois (min-max : 9,2-14,1) dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel), et de 4,2 mois (min-max : 3,1-5,9) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 7,7 mois (règles de censures de l'EMA), HR=0,49 [IC95% : 0,36-0,67].

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Taux de réponse globale évalué par un comité de relecture indépendant

Compte tenu de la significativité statistique de la survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant (critère de jugement principal), et conformément à la procédure hiérarchique prévue a priori, le taux de réponse globale évalué par un comité indépendant a été formellement testé sur ce même gel de données.

ABECMA (idecabtagene vicleucel) a démontré sa supériorité par rapport au traitement au choix de l'investigateur, en termes de taux de réponse globale évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères IMWG : OR=3,5 [IC95% : 2,1-5,9] (p<0,0001). Une réponse globale a été mise en évidence chez 181 patients (71%) du groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et chez 55 patients (42%) du groupe traitement au choix de l'investigateur.

De même que pour le critère principal, une analyse purement exploratoire et non ajustée pour la multiplicité des analyses a été réalisée pour les patients ayant reçu antérieurement 3 ou 4 traitements (n=269 patients). **Les résultats sont cohérents avec ceux précédemment décrits (OR=4,0 [IC95% : 2,3-6,8]).**

Survie globale

Compte tenu de la significativité statistique du taux de réponse globale évalué par un comité de relecture indépendant, et conformément à la procédure hiérarchique prévue a priori, la 1^{ère} analyse intermédiaire de survie globale a été effectuée. Il s'agissait d'une analyse de futilité et de supériorité.

Les résultats n'ont pas été communiqués, mais ni le seuil de futilité ni d'efficacité n'ont été atteints.

En l'état actuel du dossier, aucune différence en termes de survie globale n'a été démontrée entre ABECMA (idecabtagene vicleucel) et le traitement au choix de l'investigateur.

Résultats sur les critères de jugement secondaire sans gestion du risque alpha

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.

Traitement ultérieur

Un traitement ultérieur du myélome multiple a été reçu par 39% des patients du groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et 71% des patients du groupe traitement au choix de l'investigateur. Il s'agissait en majorité de corticoïdes (42%), carfilzomib (23%) ou cyclophosphamide (23%).

A noter que 70 patients du groupe traitement au choix de l'investigateur ont été jugés éligibles pour un *crossover* : 69 patients ont eu une leucaphérèse et 60 patients ont reçu ABECMA (idecabtagene vicleucel).

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KarMMa-3 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire générique QLQ-C30 et du questionnaire spécifique au myélome multiple QLQ-MY20.

Néanmoins, compte tenu notamment du caractère exploratoire de ces analyses (non ajustées pour la multiplicité) et du caractère ouvert de l'étude, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats qui ne seront pas présentés.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude KarMMa-3

La population dite « traitée » était composée des patients randomisés ayant eu une leucaphérèse, un traitement d'attente, une chimiothérapie lymphodéplétive ou ABECMA (idecabtagene vicleucel) et des patients ayant reçu un traitement au choix de l'investigateur. Cette population sera celle utilisée pour la suite de ce chapitre (sauf indication contraire). Au total, elle comprenait 376 patients (dont 250 dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et 126 dans le groupe traitement au choix de l'investigateur).

Au 18/04/2022, après une médiane de suivi de 18,6 mois, la quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 99% dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et 98% dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

La proportion d'EI grave a été de 52% dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et de 38% dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

La proportion d'EI de grades 3-4 a été de 93% dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et de 75% dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

La proportion d'EI de grade 5 (conduisant au décès) a été de 14% dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et de 6% dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

Les EI d'intérêt particuliers sont présentés dans le tableau ci-dessous (en population de tolérance).

	ABECMA (idecabtagene vicleucel)		Traitement au choix de l'investigateur	
	N=225		N=126	
	Au moins un EI, n(%)	EI de grades ≥ 3	Au moins un EI, n(%)	EI de grades ≥ 3
Syndrome de relargage des cytokines	197 (88%)	11 (5%)		
Toxicité neurologique identifiée par l'investigateur	34 (15%)	7 (3%)		
Toxicité neurologique spécifique	85 (38%)	14 (6%)*	41 (33%)	8 (6%)*
Toxicité neurologique large	159 (71%)	30 (13%)*	77 (61%)	16 (13%)*
Cytopénies	206 (91%)	202 (90%)*	91 (72%)	76 (60%)*
Infections	138 (61%)	55 (24%)*	68 (54%)	23 (18%)*
Nouvelle tumeur	15 (7%)	-	5 (4%)	-
Syndrome d'activation macrophagique	5 (2%)	5 (2%)*	0	0

*grade 3-4 uniquement

3.3.2 PGR

Le résumé des risques du PGR d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) (version 2.1 du 24/06/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de Relargage des Cytokines (SRC) - Toxicité neurologique - Infections - Cytopénies - Hypogammaglobulinémie
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeurs secondaires - Syndrome de lyse tumorale - Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte - Apparition de lentivirus capable de réplication - Immunogénicité
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Impact sur la grossesse et l'allaitement - Tolérance à long terme - Tolérance chez les patients âgés (≥75 ans)

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Accès précoce post-AMM

Le laboratoire a fourni les données issues du rapport d'accès précoce couvrant la période du 04/01/2022 au 02/08/2022.

Ces données ont déjà été analysées dans le renouvellement de l'accès précoce¹¹, et sont rappelés ci-après.

¹¹ ABECMA – Avis du Collège de la HAS du 09/02/2023. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/abecma_ap134_renouvellementaap_decision_et_avisct.pdf

« Entre le 04/01/2022 et le 02/08/2022, 77 demandes d'accès précoce ont été reçues, et 74 patients ont été inclus dans l'accès précoce. Parmi les 74 patients inclus, 60 patients (81%) ont eu une leucaphérèse et 31 patients (42%) ont reçu ABECMA (idecabtagene vicleucel). A noter que pour 5 patients ayant eu une leucaphérèse, il était certain qu'ils n'avaient pas reçu ABECMA (idecabtagene vicleucel).

A noter que, compte tenu du recul limité et de la réception au fil de l'eau des fiches de suivi, ces données ne sont pas exhaustives. En effet, au 02/08/2022, le traitement était en cours de production pour 20 patients.

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

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

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

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

Au total, ces nouvelles données ne sont pas susceptibles d'apporter des éléments robustes permettant d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'ABECMA (idecabtagene vicleucel).

3.4.2 Registre DESCAR-T

Les données agrégées des patients atteints de myélome multiple et éligibles au traitement par ABECMA (idecabtagene vicleucel) ont été extraites du registre français DESCAR-T, sur un gel de base de septembre 2022.

Au total, 129 patients étaient éligibles au traitement de 99 patients ont reçu ABECMA (idecabtagene vicleucel).

Concernant les données d'efficacité, elles présentent plusieurs limites méthodologiques :

- la proportion de données manquantes est supérieure à 20%, sans description ni analyse entre les données manquantes et les données non manquantes, ne permettant pas d'exclure un biais ;
- aucune précision n'a été apportée concernant les critères utilisés pour ces évaluations ;
- la durée médiane de suivi n'a pas été rapportée pour les critères de survie (survie sans progression, survie globale).

Compte tenu de ces limites, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats qui ne seront pas présentés.

3.4.3 Etude observationnelle USA

La publication d'une étude observationnelle sur des patients traités par ABECMA (idecabtagene vicleucel) dans 11 centres aux USA a été fournie¹².

Plusieurs limites sont à souligner pour cette étude. La population incluse comprenait les patients ayant reçu 4 traitements antérieurs ou plus. Cette population ne correspond pas au libellé de l'AMM actuelle d'ABECMA (idecabtagene vicleucel), puisque les patients ayant reçu 3 traitements antérieurs étaient exclus de l'étude réalisée aux USA. Les critères d'efficacité étaient évalués par l'investigateur. La représentativité des 11 centres par rapport aux USA n'a pas été présentée ni discutée. De plus, la transposabilité de résultats obtenus sur une population américaine (USA) par rapport à la population française n'a pas été discutée.

Compte tenu de ces limites, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette étude, dont les résultats ne seront pas présentés.

3.4.4 Etude FENIX (French Early Nationwide Ide-cel eXperience)

Cette étude a été réalisée sur une partie (53 patients) des patients du registre DESCAR-T. Elle n'est donc pas susceptible d'apporter des informations supplémentaires par rapport aux données déjà décrites au chapitre 3.4.2 (Registre DESCAR-T). Elle ne sera donc pas décrite.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

ABECMA (idecabtagene vicleucel) ne peut être utilisé que dans un nombre restreint de centres qualifiés à l'usage des CAR-T compte-tenu de la complexité de la procédure (arrêté du 19 mai 2021).

Selon le RCP, les patients doivent être surveillés pendant au moins les 10 premiers jours suivant la perfusion dans le centre qualifié.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire, il n'y a pas d'étude prévue dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.

4. Discussion

Le présent avis concerne la réévaluation d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) dans son indication 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.

Pour rappel, l'évaluation initiale avait reposé principalement sur une étude de phase 2 non comparative (KarMMa) réalisée chez 140 patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire et ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38. L'objectif principal était d'estimer le taux de réponse globale, évalué par un comité indépendant selon les critères IMWG. Le laboratoire avait également déposé des

¹² Hansen DK et al. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. J Clin Oncol 2023

données de comparaison indirecte. Compte tenu des limites méthodologiques majeures de ces dernières, aucune conclusion formelle n'avait pu en être tirée. La Commission avait souligné les incertitudes concernant la pertinence clinique du taux de réponse globale, la quantité d'effet propre du traitement et l'efficacité et la tolérance à plus long terme. La Commission avait considéré que le service médical rendu par ABECMA (idecabtagene vicleucel) était important dans l'indication de l'AMM, **et avait demandé à être destinataire des résultats de l'étude randomisée KarMMa-3**. La Commission avait conclu qu'en l'état actuel des données, **et dans l'attente de ces résultats**, ABECMA (idecabtagene vicleucel) n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge.

A l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a notamment fourni les résultats de l'étude randomisée de phase III, demandés par la Commission dans son avis initial. Le laboratoire a également fourni des données d'utilisation, qui ne seront pas décrites compte-tenu de l'absence de conclusion formelle qui pouvait en être tirée.

Au total, ABECMA (idecabtagene vicleucel) **a démontré sa supériorité par rapport aux traitements au choix de l'investigateur dans une étude randomisée**, en ouvert (KarMMa-3), menée chez 386 patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins 2 mais pas plus de 4 traitements antérieurs, en termes de :

- **Survie sans progression évaluée par un comité indépendant selon les critères IMWG : HR=0,49 [IC95% : 0,38-0,65]** ($p < 0,0001$). La médiane de survie sans progression selon le comité indépendant a été de 13,3 mois (min-max : 11,8-16,1) dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel), et de 4,4 mois (min-max : 3,4-5,9) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 8,9 mois ;
- **Taux de réponse globale évalué par un comité de relecture indépendant selon les critères IMWG : OR=3,5 [IC95% : 2,1-5,9]** ($p < 0,0001$). Une réponse globale a été mise en évidence chez 181 patients (71%) du groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et chez 55 patients (42%) du groupe traitement au choix de l'investigateur ;

La 1^{ère} analyse intermédiaire de la survie globale n'a pas mis en évidence de différence entre le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et le groupe traitement au choix de l'investigateur (résultats non communiqués).

Le laboratoire a également fourni les résultats des analyses effectuées sur le sous-groupe des patients ayant reçu 3 ou 4 traitements antérieurs. Ces analyses, purement exploratoires et non-ajustées pour la multiplicité des analyses, correspondent, en partie, à la population de l'AMM actuelle d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) « ayant reçu au moins trois traitements antérieurs ». La médiane de survie sans progression selon le comité indépendant a notamment été de 11,9 mois (min-max : 9,2-14,1) dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel), et de 4,2 mois (min-max : 3,1-5,9) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 7,7 mois (règles de censures de l'EMA), HR=0,49 [IC95% : 0,36-0,67].

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

- les critères d'inclusion de l'étude randomisée KarMMa-3 ne sont pas superposables au libellé de l'AMM actuelle d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) :
 - les résultats pour la population des patients ayant reçu 3 ou 4 traitements antérieurs (couvrant une partie du libellé de l'AMM) sont issus d'une analyse en sous-groupe purement exploratoire ;

- pour les patients ayant reçu plus de 4 traitements antérieurs, aucune nouvelle données n'est disponibles, compte tenu de leur non-inclusion dans l'étude KarMMa-3 ;
- La réalisation en ouvert de l'étude, ayant entraîné **des biais d'évaluation possible, et notamment l'évaluation des décisions de traitement**, avec de façon notable une augmentation dans le groupe traitement au choix de l'investigateur de changement de traitement avant progression/décès par rapport au groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) (4% versus 1%) ;
- Les patients du groupe traitement au choix de l'investigateur pouvaient recevoir un traitement déjà reçu antérieurement (sauf pour le dernier traitement reçu) ;
- L'absence de démonstration, en l'état actuel du dossier, d'un impact sur la survie globale, dans une maladie au stade avancé avec un pronostic défavorable ;
- L'absence de pertinence clinique du taux de réponse globale, compte tenu notamment de l'absence de démonstration de sa transposabilité sur la durée de survie globale ou l'amélioration de la qualité de vie ;
- L'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- Du profil de tolérance, marqué par une toxicité significative

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ABECMA (idecabtagene vicleucel) est une option de 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.

Compte tenu de l'absence de données comparatives, sa place vis-à-vis de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et des anticorps bispécifiques (teclistamab et elranatanab) ne peut pas être précisée. La Commission rappelle néanmoins qu'en l'état actuel des données, le niveau de preuve pour ABECMA (idecabtagene vicleucel) est supérieur (essai clinique randomisé, versus étude non comparative).

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, l'acheminement des CAR-T depuis et vers le centre traitant, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à 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 compatibles avec ces délais.

La Commission rappelle également que :

- compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 (93 % 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.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- Le myélome multiple est une hémopathie grave engageant le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'un traitement 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.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - impact supplémentaire démontré sur la morbidité,
 - sans impact démontré sur la survie globale ou la qualité de vie,
 - l'absence de données permettant d'évaluer un éventuel impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie,
 - l'impact attendu sur le système de soins, compte tenu de la prise en charge dans un établissement qualifié,

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), reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, de la supériorité d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) par rapport au traitement au choix de l'investigateur (parmi 5 protocoles différents), en termes de :
 - survie sans progression évaluée par un comité indépendant selon les critères IMWG : HR=0,49 [IC95% : 0,38-0,65] ;
 - taux de réponse globale évalué par un comité indépendant selon les critères IMWG : OR=3,5 [IC95% : 2,1-5,9] ;
- des analyses en sous-groupes, réalisées chez les patients ayant reçu 3 ou 4 traitements antérieurs, correspondant, en partie, à la population de l'AMM actuelle, ayant suggéré des résultats similaires, notamment en termes de survie sans progression : HR=0,49 [IC95% : 0,36-0,67], médiane de 11,9 mois (min-max : 9,2-14,1) dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel), et de 4,2 mois (min-max : 3,1-5,9) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 7,7 mois ;

et malgré :

- le caractère exploratoire de cette analyse en sous-groupe ;
- la réalisation en ouvert de l'étude ;
- les limites du groupe contrôle, puisque les patients pouvaient déjà avoir reçu auparavant le traitement ;
- l'absence de démonstration d'un impact sur la survie globale, en l'état actuel des données ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- l'absence de données chez les patients ayant reçu plus de 4 traitements antérieurs, faisant pourtant partie du libellé de l'AMM ;
- le profil de tolérance, marqué par une toxicité significative

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, ABECMA (idecabtagene vicleucel) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle, excluant CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et les anticorps bispécifiques (teclistamab et elranatanab).

5.5 Population cible

La Commission considère qu'aucune donnée n'est susceptible de modifier l'estimation de la population cible réalisée lors de l'avis initial.

La population cible est estimée à 740 patients au maximum.

5.6 Demande de données

La Commission demande à être destinataire des résultats de survie globale de l'étude KarMMa-3.

La Commission demande la poursuite du registre exhaustif pour tous les patients éligibles à ABECMA (idecabtagene vicleucel), 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 du CAR-T 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 3 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 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.

5.7 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.

→ 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.