

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

idecabtagene vicleucel

**ABECMA 260 – 500 x 10⁶
cellules,**

dispersion pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024

- Myélome multiple
- Adulte
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement pour « le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome (IP) 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 deux 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.

Chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, sa place vis-à-vis de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et des anticorps bispécifiques (teclistamab, elranatanab et talquetamab) 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, l'éventuel *bridging*, 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 infectieux et des séjours

	<p>possibles en réanimation, mais aussi des contraintes liées à la nécessité d'une hospitalisation longue ainsi qu'à l'éloignement éventuel du centre autorisé, 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 autorisés 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 dans le périmètre de l'AMM.
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>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</p> <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 à un 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 de relecture indépendant selon les critères IMWG : HR=0,49 [IC95% : 0,38-0,65], avec une médiane 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>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la réalisation en ouvert de l'étude, ayant entraîné des biais d'évaluation possible, et notamment l'évaluation des décisions de traitement ; – le fait que les patients du groupe traitement au choix de l'investigateur pouvaient recevoir un traitement reçu antérieurement (sauf le dernier traitement reçu) ; – l'absence de pertinence clinique du taux de réponse globale dans ce contexte, 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 démonstration, en l'état actuel du dossier, d'un impact sur la survie globale, dans une maladie au stade avancé au pronostic défavorable ; – l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ; – du profil de tolérance, marqué notamment par une toxicité significative ; <p>la Commission considère qu'ABECMA (idecabtagene vicleucel) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. 5 .2).</p>
Population cible	La population cible est estimée à environ 1 600 patients.
Demande de données	La Commission demande à être destinataire des résultats de l'analyse finale de survie globale de l'étude KarMMA-3.
Recommandations particulières	➔ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

L'utilisation d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) est limitée à un nombre restreint de centres de santé compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 28 juin 2024. 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	11
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	12
3.2.1 Etude KarMMA-3	12
3.3 Profil de tolérance	18
3.4 Modification du parcours de soins	20
3.5 Programme d'études	21
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	24
5.6 Demande de données	24
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 – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « <i>Abecma est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur (IMiD), un inhibiteur du protéasome (IP) et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement</i> »
DCI (code ATC) Présentations concernées	idecabtagene vicleucel (code ATC : L01XL07) ABECMA 260 – 500 x 10⁶ cellules, dispersion pour perfusion – 1 ou plusieurs poches EVA : éthylène vinyl acétate copolymère - Spécifique au patient, jusqu'à 100 mL (CIP : 34009 550 849 8 3)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BRISTOL-MYERS SQUIBB SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 18/08/2021 Extension d'indication le 19/03/2024 : « traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux 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. » Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non Engagements dans le cadre de l'AMM : Plan de gestion de risques européen (PGR version 3.2)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH) – Prescription réservée aux spécialistes (PRS) en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut particulier – Médicament orphelin (date d'octroi du statut : décision CE du 20/04/2017, EC registration number EU/3/17/1863 ; renouvellement en date du 29/01/2024, procédure : EMA/OD/0000132929)
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.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Etats-Unis : AMM octroyée dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures, comprenant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 »

	<ul style="list-style-type: none"> – Europe : prise en charge dans l'indication de l'AMM en Allemagne et en Autriche. Prise en charge non demandée en Grande-Bretagne, au Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie.
Autres indications de l'AMM	L'AMM initiale (conditionnelle) d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) a été accordé dans l'indication suivante : « 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 ».
Rappel des évaluations précédentes	<p>Les précédentes évaluations d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) concernent uniquement son AMM initiale ([...] ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Accès-précoce : – Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 02/12/2021 dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) » Indication de l'AP »¹ (indication restreinte par rapport à l'AMM). – Cette autorisation d'accès précoce a été renouvelée le 09/02/2023 par le collège de la HAS². – Droit commun : – Inscription : avis favorable au remboursement dans le périmètre de l'AMM, avec SMR important et ASMR V dans la stratégie³. <p>Réévaluation, notamment aux vues des données de l'étude KarMMA-3 : SMR important et ASMR IV dans la stratégie⁴.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 17 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (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.

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

² 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

³ ABECMA – Avis de la CT du 15/12/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19358_ABECMA_PIC_INS_AvisDef_CT19358.pdf

⁴ ABECMA – Avis de la CT du 21/06/2023. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20236_ABECMA_PIC_REEV_AvisDef_CT20236.pdf

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, des complications liées à la synthèse de l'immunoglobuline monoclonale peuvent être observées et notamment une insuffisance rénale, un syndrome d'hyperviscosité et des atteintes d'organe liées à une amylose AL. Finalement, l'insuffisance médullaire caractérisée par des cytopénies plus ou moins sévères ou une immunodépression à médiation humorale peuvent se manifester par des infections parfois graves au diagnostic ou lors des poussées évolutives.

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 courtes avec le temps.

Épidémiologie

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018⁵.

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, talquetamab, elranatamab

La 1^{ère} ligne de traitement est bien codifiée et il est recommandé d'utiliser un anticorps anti-CD38 associé à un immunomodulateur +/- inhibiteur du protéasome :

- 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 proposé.

⁵ INCa – Le myélome multiple : points clés. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Comprendre-le-myelome-multiple/Points-cles>

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.

Ainsi, concernant l'exposition aux 3 principales classes thérapeutiques (IMID +/- IP +/- anticorps anti-CD38) :

- Certains patients peuvent recevoir les 3 d'emblée dès la 1^{ère} ligne de traitement ;
- La majorité des patients y auront été exposés en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement ;

Chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un IMID, un IP et un anticorps anti-CD38, le choix se fera selon l'état général du patient, les traitements antérieurement reçus, les toxicités antérieures et les caractéristiques de la maladie. Plusieurs classes thérapeutiques peuvent être utilisées, selon le nombre de traitements antérieurs reçus :

- Différentes associations à base notamment d'IMID, IP et anticorps anti-CD38 disposent d'une AMM ;
- Les CAR-T : ABECMA (idecabtagene vicleucel) et CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) ;
- Les anticorps bispécifiques : ELREXFIO (elranatamab), TECVAYLI (teclistamab) et TALVEY (talquetamab)
- 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 : NEXPOVIO (selinexor) ;

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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
Car-T				
ABECMA (idecabtagene vicleucel) Bristol-Myers Squibb	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.	21/06/2023	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucel) 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 maladie a progressé pendant le dernier traitement	23/11/2022	Important	ASMR V dans la prise en charge
Anticorps bispécifiques				
TECVAYLI (teclistamab) Janssen-Cilag	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins	08/03/2023	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

	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.			
ELREXFIO (elranatamab) Pfizer	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	24/04/2024	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
TALVEY (talquetamab) Janssen-Cilag	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs , incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.	26/06/2024	Modéré	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

Agent antinéoplasique

NEXPOVIO (selinexor) Pharmablue	En association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement.	19/04/2023	Faible en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins quatre traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins deux inhibiteurs du protéasome, deux immunomodulateurs et un anticorps monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
--	--	------------	--	--

Immunomodulateurs

REVLIMID (lénalidomide) Bristol-Myers Squibb 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 (pomalidomide) Bristol-Myers Squibb	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

Inhibiteurs du protéasome

VELCADE (bortézomib) Janssen-Cilag et génériques : Arrow, Baxter, Fresenius Kabi, Reddy Pharma, Stragen, Sun, Teva, Viatris, Zentiva	Monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée 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
KYPROLIS (carfilzomib) 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
NINLARO (ixazomib) Takeda	En association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	30/03/2022 (rééval.)	Important	ASMR V par rapport à l'association lénalidomide et dexaméthasone

Autres

EMPLICITI (elotuzumab) 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	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	Faible	ASMR V par rapport à l'association pomalidomide et dexaméthasone
DARZALEX (daratumumab) 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
	En association avec le pomalidomide et la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu un traitement antérieur incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et qui étaient réfractaires au lénalidomide, ou ayant reçu au moins deux traitements antérieurs incluant un inhibiteur du protéasome et du lénalidomide et dont la maladie a progressé au cours ou après le dernier traitement	20/10/2021	Important	ASMR IV par rapport à l'association IMNOVID + dexaméthasone (patients ayant reçu au moins 2 traitements incluant le lénalidomide et un IP) ASMR V dans la stratégie thérapeutique (patients ayant reçu un traitement antérieur incluant lénalidomide et IP en réfractaires au lénalidomide)
SARCLISA (isatuximab)	En association avec le pomalidomide et la dexaméthasone pour le traitement des patients adultes	18/11/2020	Important	ASMR IV par rapport à l'association

Sanofi	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.			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	Important	ASMR IV par rapport à l'association carfilzomib plus dexaméthasone

A noter, que depuis avril 2024, CARVYKTI (ciltacabtagène autoleucl) dispose d'une AMM concernant désormais le traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, **ayant reçu au moins un traitement antérieur**, incluant un agent immunomodulateur et un inhibiteur du protéasome, qui sont réfractaires au lénalidomide et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement. Cette nouvelle indication n'a pas été évaluée par la CT à la date du présent avis.

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- La spécialité BLENREP (belantamab mafodotin), anticorps monoclonal humain conjugué à un agent cytotoxique ciblant le récepteur BCMA, a obtenu une AMM conditionnelle dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple, ayant reçu au moins 4 traitements antérieurs et dont la maladie est réfractaire à au moins un inhibiteur du protéasome, un agent immunomodulateur et un anticorps monoclonal anti-CD38, et dont la maladie a progressé lors du dernier traitement ». La Commission de la transparence, dans son avis du 25 octobre 2023, lui a octroyé un SMR insuffisant⁶.
- En France, le melphalan flufenamide était disponible en accès compassionnel dans l'indication « traitement du myélome multiple réfractaire, en association à la dexaméthasone, chez les patients réfractaires à un IP, un anti-CD38 et un IMiD, après un traitement par anti-BCMA, selinexor et CAR T cell, ou non éligibles à ces traitements, sans possibilité d'inclusion dans un essai clinique ». Depuis l'obtention de son AMM en août 2022 (nom de spécialité PEPAXTI), les accès compassionnels se sont arrêtés, et le melphalan flufenamide ne fait actuellement pas l'objet d'une prise en charge en France.

➔ 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.

⁶ Avis de la HAS du 25/10/2023 relatif à BLENREP (belantamab mafodotin). Disponible en ligne : [Haute Autorité de Santé - BLENREP \(belantamab mafodotin\) - Myélome multiple \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis/2023/2023-10-25-blenrep-belantamab-mafodotin-myelome-multiple)

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) repose sur l'étude de phase 3 randomisée (KarMMa-3) réalisée chez patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire et dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) par rapport à un traitement standard au choix de l'investigateur, en termes de survie sans progression.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

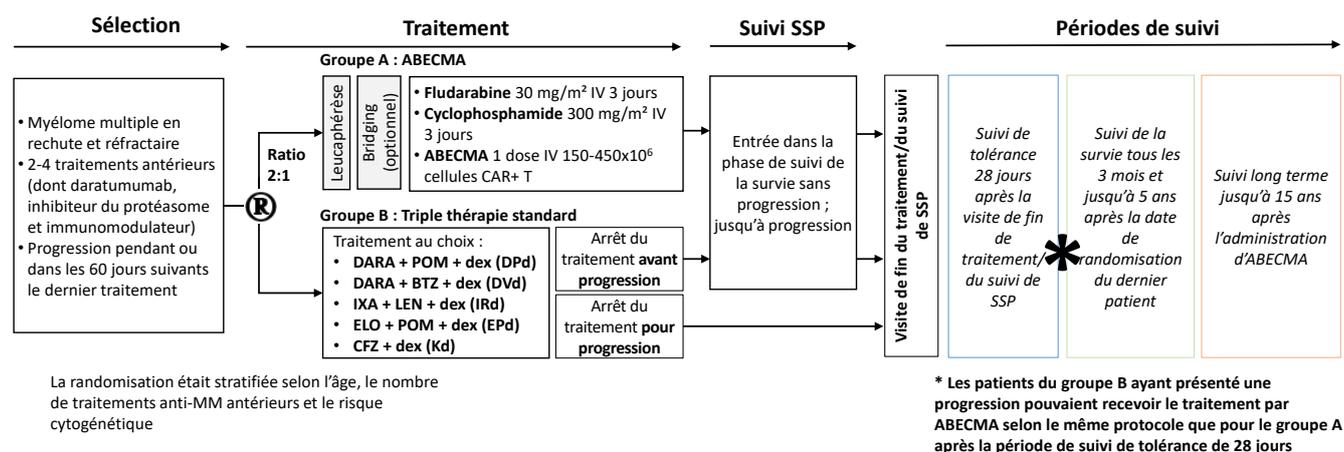
3.2.1 Etude KarMMa-3

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée en 2 groupes parallèles, ouverte, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'idecabtagene vicleucel par rapport à un traitement standard au choix de l'investigateur en termes de survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (CRI).

L'inclusion des patients a été réalisée entre mai 2019 et avril 2022.

Le schéma de l'étude est détaillé ci-dessous :



Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients adultes atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins 2 mais pas plus de 4 lignes de traitement antérieur ;
- Patients ayant reçu précédemment du daratumumab, un IP et un IMiD ;
- Patients réfractaires à la dernière ligne de traitement ;
- Patients ayant eu au moins 1 réponse à l'un des traitements antérieurs ;
- ECOG 0 ou 1.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (2:1), avec une stratification sur l'âge (<65 ans versus ≥ 65 ans), le nombre de lignes de traitement antérieures (2 versus 3 ou 4), et le risque cytogénétique (haut risque versus faible ou inconnu) pour recevoir :

- Groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) : leucaphérèse, puis chimiothérapie lymphodéplétive, puis injection d'idecabtagene vicleucel. Un traitement d'attente pouvait être administré entre la leucaphérèse et la chimiothérapie lymphodéplétive, pendant la fabrication d'idecabtagene vicleucel (destiné à un patient identifié).
- Groupe contrôle : il s'agissait d'un traitement au choix de l'investigateur, parmi 5 combinaisons possibles, choisi notamment en fonction du dernier traitement reçu par le patient :
 - Daratumumab + pomalidomide + dexaméthasone (DPd) ;
 - Daratumumab + bortézomib + dexaméthasone (DVd) ;
 - Ixazomib + lénalidomide + dexaméthasone (IRd) ;
 - Carfilzomib + dexaméthasone (Kd) ;
 - Elotuzumab + pomalidomide + dexaméthasone (EPd).

Les posologies et fréquences d'administration sont décrites plus précisément en annexe 1.

Après progression, les patients du groupe contrôle pouvaient recevoir un traitement par idecabtagene vicleucel, à discrétion de l'investigateur (et selon éligibilité).

Critères de jugement

Critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par un comité de relecture indépendant (CRI)

Le critère de jugement principal a été la survie sans progression, évaluée par un CRI en aveugle du groupe de traitement, selon les critères IMWG. 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 les patients ayant démarré un nouveau traitement du myélome étaient censurés, qu'un événement soit survenu ensuite ou non. De même, les patients ayant un événement après 2 visites manquées ou plus étaient censurés. **Ces censures sont potentiellement informatives et sont donc susceptibles de remettre en cause la validité des estimations réalisées à partir d'analyse de survie. Des analyses de sensibilité ont néanmoins été fournies, en considérant comme événements toutes les progressions et les décès.**

Critères de jugement secondaires avec gestion de la multiplicité : taux de réponse globale et survie globale

Le taux de réponse globale a été évalué 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.

Critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité

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

Gestion du risque α

Multiplicité des critères

Afin de contrôler le risque alpha (unilatéral à 0,025), 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.

Analyses intermédiaires

- Survie sans progression : 2 analyses intermédiaires ont été planifiées a priori
 - 1^{ère} analyse intermédiaire : de futilité, planifiée avec environ 33% des événements requis (environ 96 événements) ;
 - 2^{ème} analyse intermédiaire : de supériorité, planifiée avec environ 80% des événements requis (environ 232 événements) ;
 - L'analyse finale devait être réalisée lors de la survenue d'environ 289 événements ;
 - Les seuils de ces analyses ont été déterminés selon une procédure de type O'Brien-Flemming.

- Taux de réponse globale : une analyse intermédiaire a été planifiée a priori
 - Analyse intermédiaire : de supériorité, lors de la 2^{nde} analyse intermédiaire de la survie sans progression. Le seuil de cette analyse était identique à celui utilisé lors de la 2^{de} analyse de la survie sans progression.
 - L'analyse finale devait être réalisée lors de l'analyse finale de la survie sans progression. Le seuil de cette analyse devait être déterminé selon une procédure de type Haybittle-Peto.

- Survie globale : 2 analyses intermédiaires ont été planifiées a priori
 - 1^{ère} analyse intermédiaire : de futilité (seuil : 0,8) et de supériorité (seuil : 0,001), lors de la 2^{de} analyse intermédiaire de survie sans progression ;
 - 2^{ème} analyse intermédiaire : de supériorité (seuil : 0,01), lors de l'analyse finale de survie sans progression
 - L'analyse finale devait être réalisée lors de la survenue de 222 décès. Le seuil de cette analyse devait être déterminé selon une procédure de type Haybittle-Peto.

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 daratumumab (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).

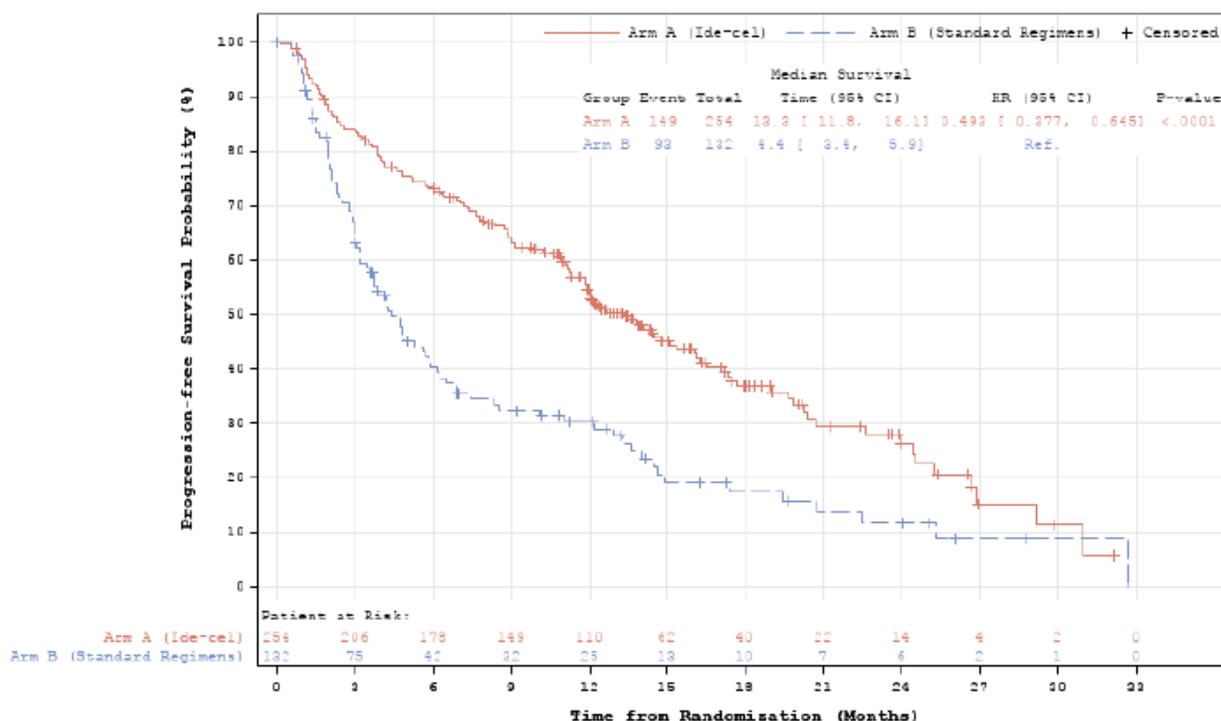
Dans le groupe traitement au choix de l'investigateur, les patients ont reçu le protocole Dpd (33%), EPd (24%), Kd (22%), IRd (16%) ou DVd (6%).

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 2^{nde} analyse intermédiaire a été réalisée sur le gel de données du 18/04/2022, après la survenue de 242 événements. 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 était : 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.



A noter que :

- Il s'agissait majoritairement de progressions : 129 (51%) dans le groupe idecabtagene vicleucel et 89 (68%) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur. Il y a eu 20 décès (8%) dans le groupe idecabtagene vicleucel et 4 décès (3%) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.
- L'analyse de sensibilité ne censurant pas les patients ayant démarré un nouveau traitement du myélome ou les patients ayant un événement après 2 visites manquée ou plus a suggéré des résultats similaires (HR=0,49 [IC95% : 0,38-0,63]).

L'analyse finale de la survie sans progression a été réalisée sur le gel de données du 28/04/2023, après la survenue de 289 événements. Le suivi médian était de 31,0 mois (min : 14,8 mois) dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et de 30,4 mois (min : 12,7 mois) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur. Les résultats sont similaires à ceux de l'analyse précédente : HR=0,49 [IC95% : 0,38-0,63], analyse de sensibilité : HR=0,51 [IC95% : 0,40-0,65].

Résultats sur les critères de jugement secondaires 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 le gel de données de la seconde analyse intermédiaire de la survie sans progression (18/04/2022).

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.

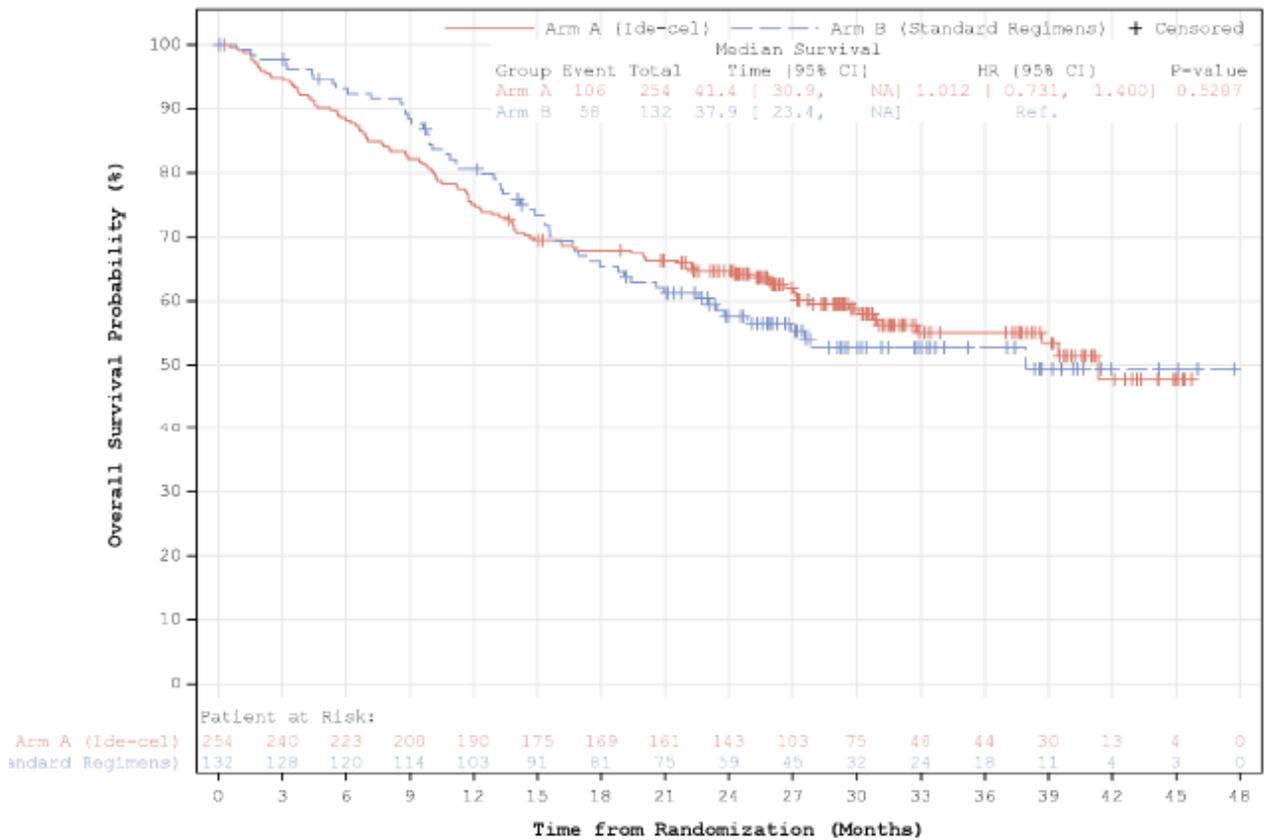
L'analyse finale a été réalisée sur le gel de donnée de l'analyse finale de la survie sans progression (28/04/2023) et a suggéré des résultats similaires (OR=3,4 [IC95% : 2,1-5,4]).

Survie globale

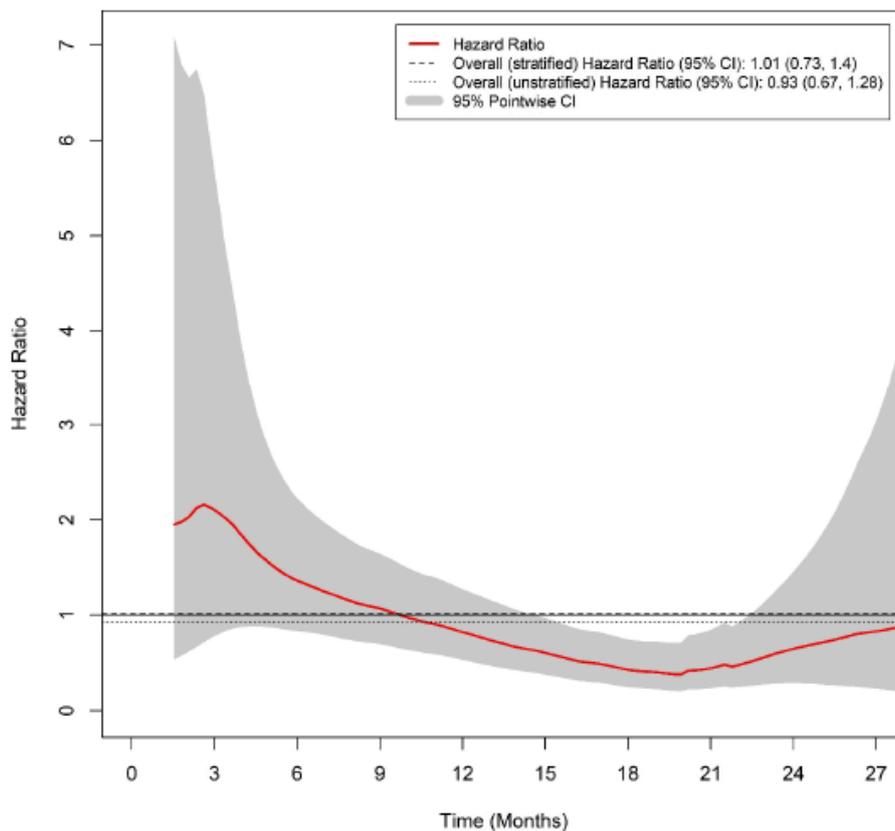
Compte tenu de la significativité statistique du taux de réponse globale évalué par un comité de relecture indépendant (critère de jugement secondaire hiérarchisé), et conformément à la procédure hiérarchique prévue a priori, la survie globale a été formellement testée sur le gel de données de la seconde analyse intermédiaire de la survie sans progression (18/04/2022). Il s'agissait pour mémoire d'une analyse de futilité et de supériorité. **Aucune différence n'a été mise en évidence lors de cette 1ère analyse intermédiaire : HR=1,09 [IC95% : 0,73-1,65] (NS).**

Suite à une demande de la FDA, une nouvelle analyse intermédiaire a été ajoutée et réalisée sur le gel de données du 03/10/2022. Cette nouvelle analyse correspondait à la mise à jour des données de survie globale, afin de diminuer le nombre de données manquantes. Un seuil de supériorité a été fixé a priori à 0,001 (sans seuil de futilité). L'analyse intermédiaire prévue lors de l'analyse finale de la survie sans progression (désormais 3ème analyse intermédiaire) et l'analyse finale n'ont pas été modifiées. **Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence lors de cette 2nde analyse intermédiaire : HR=0,89 [IC95% : 0,64-1,25] (NS).**

La 3^{ème} analyse intermédiaire de survie globale a été réalisée sur le gel de données du 28/04/2023 (analyse finale de la survie sans progression). Le suivi médian était de 30,9 mois (min-max : 12,7-47,8). Au total, 164 décès sont survenus, dont 106 (42%) dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et 58 (44%) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur. **Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence lors de cette 3ème analyse intermédiaire : HR=1,01 [IC95% : 0,73-1,40], p=NS.**



Il convient cependant de noter une violation de l'hypothèse de proportionnalité des risques (cf. figure ci-dessous), ne permettant pas d'utiliser le précédent HR comme une estimation valide d'un effet constant dans le temps du traitement.



Cette figure, comme le croisement des courbes de Kaplan-Meier, suggèrent une surmortalité sur les 9 premiers mois de traitement chez les patients traités par idecabtagene vicleucel suivie d'un potentiel bénéfique retardé. On note également que 21 patients (8%) du groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) sont décédés après la randomisation avant d'avoir pu recevoir le traitement, contre 2 patients (2%) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées par le laboratoire, sur des populations restreintes (population de tolérance, population dite évaluable pour l'efficacité). Cependant, il s'agit de populations fortement sélectionnées, à haut risque de biais (biais d'immortalité différentiel entre les groupes traités par exemple sur la population de tolérance). Les résultats sur ces populations restreintes ne seront donc pas décrits.

A noter que pour corriger l'effet des changements de traitement (patients du groupe contrôle recevant l'idecabtagene vicleucel après progression), plusieurs modélisations post-hoc ont été réalisées : *rank preserving structural failure time models* (RPSFT), *two-stage method* et *inverse probability of censoring weighting*. Il convient cependant de noter que :

- Certaines hypothèses sous-jacentes à la réalisation de ces modélisations ne sont probablement pas respectées (par exemple l'hypothèse d'effet commun pour la RPSFT, ou l'hypothèse d'absence de facteurs de confusion non mesurés au moment du changement pour la *two-stage method*, du fait de l'existence de facteurs subjectifs liés aux médecins ayant pu intervenir dans la sélection des patients ayant reçu idecabtagene vicleucel après progression) ;
- Par conséquent, la validité de ces modélisations ne peut être assurée, et les résultats ne seront pas détaillés.

Traitement ultérieur

Au 28/04/2023, un traitement ultérieur du myélome multiple a été reçu par 58% des patients du groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel) et 79% des patients du groupe traitement au choix de l'investigateur. Il s'agissait en majorité de corticoïdes (53%), carfilzomib (29%) ou cyclophosphamide (30%).

Parmi les 132 patients du groupe traitement au choix de l'investigateur, 82 patients (65%) ont eu une leucaphérèse, 74 patients (59%) ont reçu une chimiothérapie lymphodéplétive puis 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 sur 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

Les données de tolérance issues de l'étude KarMMA-3 sont celles rapportées au gel de données du 28/04/2023.

La population de tolérance, comprenant les patients ayant reçu idecabtagene vicleucel ou au moins une dose du traitement au choix de l'investigateur, était composée de 351 patients (225 dans le groupe idecabtagene vicleucel et 126 dans le groupe traitement au choix de l'investigateur).

La quasi-totalité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 225 patients (100%) dans le groupe idecabtagene vicleucel et 124 (98%) dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

La proportion d'EI graves a été de 47% dans le groupe idecabtagene vicleucel et 41% dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

La proportion d'EI de grade 3-4 a été de 93% dans le groupe idecabtagene vicleucel et 77% dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

La proportion d'EI conduisant au décès a été de 12% dans le groupe idecabtagene vicleucel et 7% dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

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

	ABECMA (idecabtagene vicleucel) N=225	Traitement au choix de l'investigateur N=126
	Au moins un EI, n(%)	Au moins un EI, n(%)
Syndrome de relargage cytokinique	197 (88%)	0
Syndrome de lyse tumorale	3 (1%)	1 (1%)
Toxicité neurologique	134 (60%)	89 (71%)
Immunogénicité	28 (12%)	25 (20%)
Hypogammaglobulinémie	22 (10%)	3 (2%)
Cytopénies	204 (91%)	120 (95%)
Infections	126 (56%)	72 (57%)
Nouvelle tumeur	18 (8%)	5 (4%)
Syndrome d'activation macrophagique	5 (2%)	0

Le résumé des risques du PGR d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) (version 3.2, 19/03/2024) 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 Modification du parcours de soins

L'arrêté du 28 juin 2024 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé⁷ dispose notamment que :

- Le prélèvement de lymphocytes et l'administration des CAR-T cells ne peuvent être réalisées que dans des établissements de santé autorisés ;
- Pour l'administration de CAR-T cells :
 - « L'établissement de santé dispose d'un accès, sur son site dans le même bâtiment ou à défaut dans des bâtiments voisins le cas échéant par voie de convention, à une unité de greffes de cellules hématopoïétiques et à une unité de réanimation » ;
 - « L'établissement de santé dispose d'une pharmacie à usage intérieur autorisée à la reconstitution des médicaments de thérapie innovante ou exerçant déjà cette activité avant l'entrée en vigueur du décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur » ;
 - « L'établissement de santé dispose sur place d'une unité de soins intensifs autorisée au titre du 5° de l'article R. 6123-34-1 ou du 4° de l'article R. 6123-34-2, permettant l'accueil des patients traités par CAR-T Cells. Cette unité de soins intensifs est dotée d'un accès à une unité ou un secteur protégé comportant des chambres équipées d'un système de traitement et de contrôle de l'air »
 - « L'établissement de santé organise ses activités cliniques pour permettre à un neurologue de procéder à l'évaluation initiale des patients traités par CAR-T Cells et d'être présent sur place dans un délai compatible avec l'impératif de sécurité durant toute la prise en charge hospitalière des patients traités par CAR-T Cells » ;
 - « L'établissement de santé dispose d'un accès sur son site à des plateaux techniques permettant la réalisation d'imagerie par résonance magnétique » ;
 - « L'établissement de santé dispose de protocole pour la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique cérébrale sur site » ;
 - « L'établissement de santé dispose d'un service d'hémato-oncologie qui assure l'administration de CAR-T Cells et dont les effectifs médicaux doivent être suffisants pour permettre une permanence médicale en toutes circonstances. Il organise ses activités cliniques pour permettre une coordination immédiate et permanente entre hémato-oncologues, réanimateurs et neurologues formés à l'administration de CAR-T Cells et au suivi des patients traités par CAR-T Cells. Les réanimateurs doivent avoir une pratique régulière de l'intervention auprès de patients atteints d'hémopathies malignes. Les modalités d'évaluation périodique des patients et de leur transfert sans délai vers l'unité de réanimation en cas de survenue d'évènement indésirable sont définies et connues des services d'hémato-oncologie et de réanimation. L'établissement de santé identifie les neurologues et les modalités de leurs interventions pour une évaluation et une prise en charge des patients dans des délais compatibles avec leur état clinique » ;
 - « L'établissement de santé tient à disposition et prêts à l'emploi les médicaments précisés par l'autorisation de mise sur le marché des CAR-T Cells » ;

⁷ [Arrêté du 28 juin 2024 limitant l'utilisation de médicaments de thérapie innovante à base de lymphocytes T génétiquement modifiés dits CAR-T Cells autologues à certains établissements de santé en application des dispositions de l'article L. 1151-1 du code de la santé publique - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune nouvelle étude clinique interventionnelle n'est prévue dans l'indication faisant l'objet de la présente demande.

4. Discussion

Les données disponibles à l'appui de la présente demande reposent sur l'étude KarMMA-3. Pour rappel, il s'agit d'une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, comparant ABECMA (idecabtagene vicleucel) à un traitement au choix de l'investigateur (5 protocoles possibles), réalisée chez 386 patients atteints d'un myélome multiple ayant reçu au moins 2 mais pas plus de 4 traitements antérieurs.

Au total, ABECMA (idecabtagene vicleucel) a démontré sa supériorité 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 a été de 13,3 mois (min-max : 11,81- 6,1) 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.** Malgré l'existence de censures potentiellement informatives dans cette estimation, une analyse de sensibilité ignorant ces censures a suggéré des résultats similaires (HR=0,49 [IC95% : 0,38-0,63]).
- 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), avec 71% de réponse globale versus 42%.

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

- 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%) ;
- **L'absence de pertinence clinique du taux de réponse globale dans ce contexte**, 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 démonstration, en l'état actuel du dossier, d'un impact sur la survie globale**, dans une maladie au stade avancé avec un pronostic défavorable ;
- D'une potentielle surmortalité au cours des 9 premiers mois chez les patients randomisés dans le groupe ABECMA (idecabtagene vicleucel), par rapport au traitement au choix de l'investigateur, bien qu'elle soit suivie d'un potentiel bénéfique retardé ;
- **L'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie** ;
- Les patients du groupe traitement au choix de l'investigateur pouvaient recevoir un traitement déjà reçu antérieurement (sauf pour le dernier traitement reçu) ;
- 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 deux 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.

Chez les patients ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38, et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement, sa place vis-à-vis de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) et des anticorps bis-spécifiques (teclistamab, elranatanab et talquetamab) 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, l'éventuel *bridging*, 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 infectieux 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 autorisé, 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 autorisés 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 dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents 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 s'agit d'un traitement chez les patients ayant reçu au moins deux 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 compte tenu :
 - de l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité,
 - sans impact démontré sur la survie globale ou la qualité de vie,
 - de l'absence de données permettant d'évaluer un éventuel impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie,
 - de l'impact attendu sur le système de soins, compte tenu de la prise en charge dans un établissement autorisé,

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

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription 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 à un traitement au choix de l'investigateur, parmi 5 protocoles différents, 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], avec une médiane 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] ;

et malgré :

- la réalisation en ouvert de l'étude, ayant entraîné des biais d'évaluation possible, et notamment l'évaluation des décisions de traitement ;
- le fait que les patients du groupe traitement au choix de l'investigateur pouvaient recevoir un traitement reçu antérieurement (sauf le dernier traitement reçu) ;

- l'absence de pertinence clinique du taux de réponse globale dans ce contexte, 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 démonstration, en l'état actuel du dossier, d'un impact sur la survie globale, dans une maladie au stade avancé au pronostic défavorable ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- du profil de tolérance, marqué notamment par une toxicité significative ;

la Commission considère qu'ABECMA (idecabtagene vicleucel) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. 5 .2).

5.5 Population cible

La population cible d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) correspond aux patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins deux 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.

En France, en 2018, le nombre de nouveaux cas de myélome multiple et de plasmocytome a été estimé à 5 442. Le pourcentage de patients non symptomatiques et relevant d'une simple surveillance est estimé entre 15 et 20% (soit 820 à 1 090 patients). Le nombre de patients qui nécessiterait un traitement de 1^{ère} ligne est donc estimé entre 4 352 et 4 622.

Le laboratoire a fourni les données issues d'une étude observationnelle rétrospective réalisée sur le SNDS (2014-2020)⁸. Par extrapolation, le laboratoire a estimé que le nombre de patients initiant un nouveau traitement, après avoir reçu au moins deux traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 serait d'environ 1 600 patients.

La population cible est estimée à environ 1 600 patients.

5.6 Demande de données

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

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.

⁸ Prise en charge et caractéristiques des patients atteints d'un myélome multiple initiant une nouvelle ligne de traitement après exposition aux trois principales classes thérapeutiques : données de vie réelle de la cohorte MYLORD. Disponible en ligne : <https://static.hevaweb.com/web/PDF/63c078d5db246-janssen-mylord-te-sfh2023-v1r4-web.pdf>

→ **Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament**

L'utilisation d'ABECMA (idecabtagene vicleucel) est limitée à un nombre restreint de centres de santé compte tenu de la complexité de la procédure, comme précisé dans l'arrêté du 28 juin 2024. 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.

ABECMA 260 – 500 x 10⁶ cellules, 17 juillet 2024

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