

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

ciltacabtagene autoleucel

CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 × 10⁸ cellules,

dispersion pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025

→ Myélome multiple

→ Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « 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 »

Place dans la stratégie thérapeutique	CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est un traitement de 2^{ème} ligne et plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez des patients 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. 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 <i>bridging</i>, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à la réinjection) et de la toxicité significative à court terme, les patients éligibles à CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatibles avec ces délais. Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles tels que les anticorps bispécifiques [après au moins 3 traitements antérieurs] ou ABECMA (idecabtagene vicleucel) [à partir de la 2^{ème} rechute] ne peut pas être précisée.
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 mé- dical rendu (ASMR)

Compte-tenu :

- de la démonstration dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, de la supériorité de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) par rapport aux protocoles DPd ou PVd (au choix de l'investigateur) en termes de :
 - survie sans progression (critère de jugement principal) évaluée par un algorithme informatique validé sous la responsabilité d'un laboratoire resté à l'aveugle du traitement attribué, et définie par les critères IMWG : HR = 0,26 (IC_{95%} : [0,18 ; 0,38]), p-value < 0,0001 sans tenir compte des événements de progression des 8 premières semaines, sinon HR = 0,40 (IC_{95%} : [0,29 ; 0,55]) ;
 - taux de réponse complète ou de réponse complète stringente évalué par un algorithme informatisé (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 10,3 ; IC_{95%} : [6,5 ; 16,4] ; p < 0,0001
 - taux de réponse globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 3,0 ; IC_{95%} : [1,8 ; 5,0] ; p < 0,0001 ;
 - taux global de maladie résiduelle minimale (MRD) négative (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 8,7 ; IC_{95%} : [5,4 ; 13,9] ; p < 0,0001 ;
 - survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) sur la deuxième analyse intermédiaire réalisée le 01/05/2024 avec un HR = 0,55 ; IC_{95%} : [0,39 ; 0,79] ; p = 0,0009 < 0,0108 ;
 - délai d'aggravation des symptômes selon le score MySIIm-Q avec 79 détériorations qui ont été observées (30 dans le groupe cilta-cel et 49 dans le groupe contrôle) et un HR = 0,38 ; IC_{95%} : [0,24 ; 0,61] ; p < 0,0001. Le délai médian de dégradation du score était de 23,7 mois dans le groupe cilta-cel, et de 18,86 mois dans le groupe contrôle ;

et malgré :

- un croisement des courbes de survie sans progression avec un nombre plus important de progressions dans le groupe cilta-cel durant les 8 premières semaines avant l'injection des cellules, sans explication claire, croisement qui se retrouve également sur les courbes de survie globale, suggérant ainsi un surcroît de mortalité précoce en attente de la réinjection, avant un potentiel bénéfice retardé ;
- un profil de tolérance marqué notamment par une neurotoxicité et un risque à long terme de cancer secondaire hématologique, nécessitant plus de données pour lever les incertitudes quant au profil de tolérance général à plus long terme de ce CAR-T ;
- l'impossibilité de le positionner par rapport à ABECMA (idecabtagene vicleucel) chez les patients à partir de la deuxième rechute de leur myélome multiple, en l'absence de données robustes,

la Commission considère que CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux protocoles DPd [daratumumab – pomalidomide – dexaméthasone] et PVd [pomalidomide – bortézomib – dexaméthasone] dans 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.

Population cible	La population cible est estimée à environ 1 370 patients par an.
Demande de données	Compte tenu des incertitudes à long terme sur l'efficacité et la tolérance, la Commission de la Transparence demande la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de

cellules CAR-T. 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 en s'intéressant également spécifiquement aux patients en première rechute (recevant donc CARVYKTI en 2ème ligne de traitement), qui devront faire l'objet d'une analyse spécifique d'efficacité et de tolérance.

Ces données devront également permettre de décrire en condition réelle d'utilisation :

- les caractéristiques des patients sélectionnés pour recevoir ce traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement,
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai entre l'aphérèse et l'administration au patient,
- le détail des événements pouvant survenir avant la réinjection du traitement, notamment durant la phase de traitement d'attente (progression, décès), ainsi que le détail du protocole de la thérapie d'attente (*bridging therapy*) reçu,
- les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure.

La Commission de la Transparence portera une attention particulière à la qualité et l'exhaustivité des données du registre.

La Commission réévaluera CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucl) sur la base des données demandées ci-dessus dans un délai de 5 ans à compter de la date du présent avis.

Recommandations particulières

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

L'utilisation de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucl) 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.

A ce titre, il est rappelé que les patients bénéficient d'un programme d'accompagnement, notamment sous la forme d'un guide spécifique, approuvé par l'ANSM, qui détaille les différentes étapes du parcours CAR-T ainsi que les principaux événements indésirables attendus à chacune des étapes.

La Commission rappelle également que compte tenu de la fréquence élevée d'événements indésirables de grades ≥ 3 , 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.

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	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude CARTITUDE-4	11
3.2.2 Données issues de comparaisons indirectes	19
3.3 Profil de tolérance	19
3.4 Modification du parcours de soins	21
3.5 Programme d'études	22
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	26
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	27

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 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « CARVYKTI est indiqué pour 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. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	Ciltacabtagene autoleucel (code ATC : L01XL05) CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ cellules dispersion pour perfusion – 1 poche EVA : éthylène vinyl acétate avec tube d'addition scellé et deux ports de piquage disponibles contenant soit 30mL (poche de 50mL) ou 70mL (poche de 250 mL) (CIP : 34009 550 891 1 7)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 25/05/2022 Date de l'extension d'indication (faisant l'objet du présent avis) : 19/04/2024 PGR
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH) • Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statuts particuliers • Médicament orphelin (date octroi du statut le 28/02/2020 et renouvelé le 27/02/2024)
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 : – Pour les Etats-Unis : une autorisation a été octroyée dans la même indication que l'AMM européenne. – Pour l'Europe : la spécialité est prise en charge en Allemagne, et est en cours d'évaluation dans les autres pays.
Rappel des évaluations précédentes	Une AMM initiale conditionnelle avait été octroyée à la spécialité CARVYKTI le 25/05/2022 dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire, ayant reçu au moins trois traitements antérieurs , incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un anticorps anti-CD38 et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

	La CT avait évalué CARVYKTI dans cette indication, et lui avait octroyé un SMR important, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique ¹ . De plus, un accès précoce avait été octroyé par le Collège de la HAS dans une indication plus restreinte précisant « uniquement lorsque toutes les options thérapeutiques ont été épuisées, sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ² ». L'accès précoce a été arrêté le 23/05/2023 ³ .
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 9 juillet 2025. • Date d'adoption : 16 juillet 2025. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite – AF3M) – Expertise externe : Non

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 (gammapathie 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.

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

Le nombre de cas incidents de myélome multiple en France a été estimé à 5 442 patients en 2018⁴.

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence relative à la spécialité CARVYKTI en date du 23/11/2022.

² Décision n°2022.0211/DC/SEM du 23 juin 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité CARVYKTI

³ Legifrance. [Arrêté du 23 mai 2023 relatif à l'arrêt de la prise en charge précoce de spécialités pharmaceutiques au titre de l'article L. 162-16-5-1 du code de la sécurité sociale - Légifrance](#)

⁴ 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>

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, légalidomide, 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 éligibles à l'autogreffe de cellules souches : daratumumab + bortézomib + thalidomide + dexaméthasone puis melphalan + autogreffe. Un traitement d'entretien par légalidomide peut ensuite être proposé.
- Chez les patients non éligibles à l'autogreffe de cellules souches : daratumumab + légalidomide + dexaméthasone (DRd) ou daratumumab + bortézomib + melphalan + prednisone (DVMp) ou légalidomide + dexaméthasone (Rd ; principalement chez les patients non éligibles à un anti-CD38).

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 : CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel), ABECMA (idecabtagene vicleucel);
- 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) associé à la dexaméthasone ;

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ 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 Cells				
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
	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	17/07/2024	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
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 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	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
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)* Pharmablu	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	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	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

	monoclonal anti-CD38, et chez qui la maladie a progressé lors du dernier traitement.		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.	
--	--	--	--	--

Immunomodulateurs

IMNOVID (pomalidomide) Celgene, Accord, Reig Jofre, Viatris	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	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 éligibles 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	ASMR V dans la stratégie
	En association avec la dexaméthasone seule est indiqué dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur.	24/01/2018 (inscription)	Important	ASMR IV par rapport à l'association bortézomib et dexaméthasone
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 (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 (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	07/12/2022 (rééval.)	Important	ASMR III par rapport à chacune de ces bithérapies

	multiple ayant reçu au moins un traitement antérieur.			
	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) 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

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 insuffisant⁵.
- La spécialité PEPAXTI (melphalan flufenamide) a été examinée par la Commission de la transparence, et un avis défavorable au remboursement a été rendu dans l'indication « en association avec la dexaméthasone, pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple 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. Pour les patients ayant déjà reçu une autogreffe de cellules souches, l'intervalle avant la progression doit être d'au moins 3 ans à compter de la greffe ».

⁵ HAS. Avis de la commission de transparence relative à la spécialité BLENREP (belantamab mafodotin). 25/10/2023

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) repose sur une étude de phase 3 comparative randomisée (**étude CARTITUDE-4**) réalisée chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute et réfractaire et ayant reçu 1 à 3 lignes de traitements antérieurs, dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) par rapport à un traitement standard au choix de l'investigateur, en termes de survie sans progression.

Le laboratoire a également fourni des **comparaisons indirectes** comparant :

- les données de CARTITUDE-4 (CARVYKTI) aux données de CASTOR, CANDOR, et APOLLO (DARZALEX),
- les données de CARTITUDE-4 et CARTITUDE-1 (CARVYKTI) aux données de l'essai KarMMa-3 (ABECMA).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CARTITUDE-4

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 comparative, randomisée, en ouvert dont l'objectif était de démontrer la supériorité de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel - cilta-cel -) par rapport au protocole DPd [dara-tumumab – pomalidomide – dexaméthasone] ou au protocole PVd [pomalidomide – bortézomib – dexaméthasone] selon le choix de l'investigateur, en termes de survie sans progression (SSP), chez des patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire après 1 à 3 lignes de traitements antérieurs.

L'étude a débuté le 30/06/2020 (1^{er} patient sélectionné). Une première analyse intermédiaire de la SSP a eu lieu le 01/11/2022, puis une deuxième le 01/05/2024. Une analyse finale de la survie globale est prévue pour 2027.

Pour être inclus, les patients devaient :

- être atteints d'un myélome multiple selon les critères de diagnostic de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) et avoir une maladie mesurable ;
- avoir reçu 1 à 3 lignes de traitement antérieures, incluant un inhibiteur du protéasome et un immunomodulateur et avoir progressé dans les 6 mois suivant le dernier traitement ;
- être réfractaires au lénalidomide : état caractérisé par une absence de réponse minimale ou progression dans les 60 jours suivant la fin du traitement par lénalidomide ;

- avoir un score ECOG 0 ou 1.

Les patients étaient exclus de l'étude en cas d'exposition antérieure à une thérapie CAR-T ou une thérapie ciblant le BCMA.

L'étude comprenait une période de sélection, une période de traitement, et une période de suivi.

Au total, 516 patients ont été sélectionnés, et 97 n'ont finalement pas été randomisés.

Traitements reçus

Un total de 419 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe contrôle (n = 211)** : les patients recevaient l'un des deux protocoles suivants, selon le choix de l'investigateur, en prenant en compte l'état général ainsi que les traitements antérieurement reçus :
 - **Protocole DPd [daratumumab – pomalidomide – dexaméthasone]** : cycles de 28 jours de traitement ; **183 patients ont reçu ce protocole (86,7 %).**
 - **Ou protocole PVd [pomalidomide – bortézomib – dexaméthasone]** : cycles de 21 jours de traitement ; **28 patients ont reçu ce protocole (13,3%).**
- **Groupe cilta-cel (n=208)** ; les patients suivaient les étapes suivantes avant de recevoir le traitement expérimental 5-7 jours après le début du conditionnement, en une injection en perfusion IV à une dose cible de $0,75 \times 10^6$ cellules CAR-T viables/kg.
 - L'aphérèse afin de collecter des cellules mononuclées du sang périphérique (3 à 6 jours après la randomisation)
 - Le traitement d'attente (« bridging ») [maximum 7 jours après la randomisation] : les patients recevaient au moins un cycle de traitement par DPd ou PVd (choix de l'investigateur) ; 182 patients ont reçu le protocole DPd (87,5%), et 26 le protocole PVd (12,5%).
 - Une période de « wash out » entre la dernière dose de traitement d'attente et le début de l'étape suivante ;
 - Le conditionnement : protocole de chimiothérapie à base de cyclophosphamide et de fludarabine.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : choix du traitement entre PVd et DPd, stade ISS (I, II ou III), nombre de lignes de traitement antérieures (1 versus 2 ou 3).

En termes d'**arrêt de traitement**, il est à noter que :

- 3 patients du groupe contrôle n'ont finalement pas été traités (un retrait de consentement, un décès suite à la progression de la maladie, et une hospitalisation) ;
- **176/208 patients ont réellement reçu cilta-cel (84,6%)** ; parmi les 32 patients ne l'ayant pas reçu :
 - 2 patients sont décédés
 - **20 patients ont progressé mais ont reçu cilta-cel comme traitement ultérieur**
 - 10 patients ont progressé et n'ont jamais reçu cilta-cel

La population en intention de traiter (ITT) est composée de 211 patients dans le groupe contrôle, et 208 patients dans le groupe cilta-cel.

Il est à noter la réalisation de plusieurs amendements au protocole :

- Un amendement modifiant le critère d'inclusion du taux de M-protéine (diminution de $\geq 1\text{g/dL}$ à $\geq 0,5\text{g/dL}$) qui a eu lieu avant la fin des inclusions ;
- Un amendement survenu après la fin des inclusions et avant la date de point, modifiant le nombre d'événements requis pour l'analyse intermédiaire (fraction d'information passant de 66% à 75%).

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion de l'étude CARTITUDE-4

	Groupe CARVYKTI (N = 208)	Groupe Contrôle (N = 211)	Total (N = 419)
Age, ans			
Médiane (Min ; Max)	61,5 (27 – 78)	61,0 (35 – 80)	61,0 (27 – 80)
Sexe, n (%)			
Femme	92 (44,2)	87 (41,2)	179 (42,7)
Homme	116 (55,8)	124 (58,8)	240 (57,3)
Temps écoulé entre le diagnostic initial de MM et la randomisation, année			
Moyenne (écart-type)	3,94 (2,862)	4,27 (3,195)	4,11 (3,035)
Score ISS à l'inclusion, n (%)			
I	136 (65,4)	132 (62,6)	268 (64,0)
II	60 (28,8)	65 (30,8)	125 (29,8)
III	12 (5,8)	14 (6,6)	26 (6,2)
Nombre de lignes de traitement antérieurement reçues, n (%)			
Patients ayant reçu 1 ligne	68 (33)	68 (32)	136 (33)
Patients ayant reçu 2 lignes	83 (40)	87 (41)	170 (41)
Patients ayant reçu 3 lignes	57 (27)	56 (27)	113 (27)

En termes de **traitements antérieurs** :

- 33% des patients avaient reçu une ligne, 41% avaient reçu 2 lignes et 27% avaient reçu 3 lignes ;
- **Environ un quart des patients avaient reçu un traitement antérieur par daratumumab (anti-CD38) ;**
- 26,1% des patients du groupe contrôle, et 25,5% des patients du groupe expérimental étaient **tri-exposés** à un IMiD, un IP et un antiCD38, et respectivement 4,7% et 6,7% étaient **penta-exposés** (au moins 2 IP, 2 IMiD et au moins un anti-CD38) ;
- 63 patients au total soit 15% des patients (33 dans le groupe contrôle et 30 dans le groupe expérimental) ont été considérés comme **tri-réfractaires** à 1 IP + 1 IMiD + 1 anti-CD38 ;
- 87,7% des patients du groupe contrôle, et 82,2% des patients du groupe expérimental avaient reçu une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le délai médian entre la première aphérèse et l'administration de cilta-cel était de 79,0 jours (min – max : 45 - 246).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par un algorithme informatique validé sous la responsabilité d'un laboratoire resté à l'aveugle du traitement attribué, et définie par les critères IMWG.

Il était prévu que les deux groupes de traitement reçoivent le même traitement d'attente pendant environ 2 cycles (soit 8 semaines) après la randomisation ; **seuls les événements de SSP ayant lieu 8 semaines après la randomisation ont été pris en compte dans l'analyse principale de ce critère.** Un test du logrank stratifié et pondéré par morceaux (un poids de 0 a été octroyé aux semaines 0-8, et un poids de 1 après la 8^{ème} semaine) a été utilisé ; ce choix est justifié par le laboratoire par un effet retard attendu du fait de traitements d'attente similaires entre les deux groupes pendant 8 semaines, avec un risque non proportionnel de survenue des événements au cours du temps. Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment en prenant en compte les événements ayant eu lieu avant la 8^{ème} semaine.

Une analyse intermédiaire (AI) de la SSP était prévue après la survenue de 188 événements (soit une fraction d'information de 75%, initialement prévue de 66%) ; la dépense du risque alpha bilatéral sur ce test était établie à 0,0193.

Une analyse finale (AF) de la SSP était prévue après la survenue de 250 événements.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient les suivants :

1. Le **taux de réponse complète stringente (RCs), de réponse complète (RC)**, défini comme la proportion de patients qui ont obtenu une réponse CR ou sCR selon les critères de l'IMWG, et évalué par algorithme informatisé ;
2. Le **taux de réponse globale (TRG)**, défini comme la proportion de patients qui ont obtenu une réponse partielle ou mieux selon les critères de l'IMWG ;
3. Le **taux global de maladie résiduelle minimale (MRD) négative** (seuil de sensibilité de 10^{-5}), défini comme la proportion de patients qui ont atteint une MRD négative à tout moment après la date de randomisation, avant l'initiation d'un traitement ultérieur ;
4. La **survie globale (SG)**, mesurée à partir de la date de randomisation jusqu'à la date du décès du patient. Si le patient était vivant ou si son statut vital était inconnu, ses données ont été censurées à la date à laquelle le patient a été connu vivant pour la dernière fois ;
5. Le **délai d'aggravation des symptômes selon le score MySIm-Q⁶**, mesuré comme l'intervalle entre la date de la randomisation et la date de début de l'aggravation du score total des symptômes MySIm-Q. Les patients ne répondant pas à la définition de l'aggravation ont été censurés à partir de la dernière date d'évaluation du MySIm-Q.

Concernant la SG, 3 analyses intermédiaires (AI) étaient prévues : deux au moment des analyses intermédiaire et finale de la SSP, et une troisième AI était prévue après la survenue de 200 événements. L'AF de la SG était prévue après la survenue de 250 événements.

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.

⁶ Multiple Myeloma Symptom and Impact Questionnaire (MySIm-Q). Il s'agit d'un questionnaire de 17 questions qui donnent lieu à une sous-échelle de symptômes et à une sous-échelle d'impact

Résultats sur le critère de jugement principal

→ Analyse intermédiaire N°1 (gel de base : 01/11/2022)

Après un suivi médian de 15,9 mois, cilta-cel a démontré sa supériorité par rapport au protocole PVd ou DPd (choix laissé à l'investigateur) sur la survie sans progression avec 31,3% des patients du groupe cilta-cel ($n=65^7$) et 57,8% des patients du groupe contrôle ($n=122^7$) qui ont rapporté un événement de SSP évalué par un algorithme informatique validé, avec un **hazard-ratio pondéré [ne prenant pas en compte les événements ayant eu lieu avant la semaine 8] HR = 0,26 (IC_{95%} : [0,18 ; 0,38]), p-value < 0,0001** (inférieure à la limite prédéfinie pour cette analyse qui est de 0,0191).

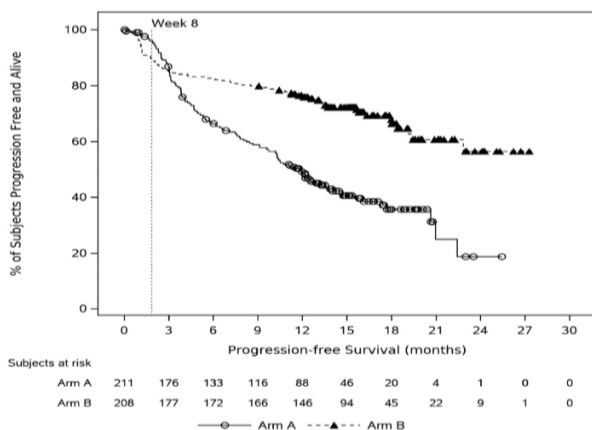
La répartition des événements était : 48 progressions (73,8%) et 17 décès (26,2%) sans progression dans le groupe cilta-cel, et 118 progressions (96,7%) et 4 décès (3,3%) sans progression dans le groupe traitement au choix de l'investigateur.

Il est à noter que **22 événements de SSP ont été observés avant la fin de la 8ème semaine dans le groupe cilta-cel, et 8 dans le groupe contrôle**, période durant laquelle l'ensemble des patients inclus recevaient le protocole DPd ou PVd :

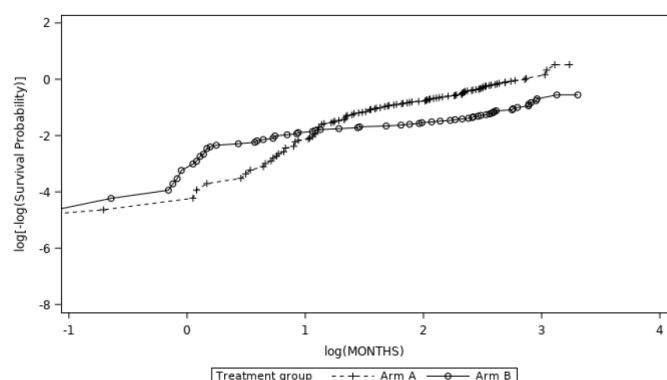
- Sur ces 30 événements, 29 étaient des progressions (21/22 dans le groupe cilta-cel et 8/8 dans le groupe contrôle), et un correspondait au décès d'un patient avant injection du traitement cilta-cel ;
- Ces événements n'ont pas été comptabilisés pour le HR pondéré. Une analyse de sensibilité a été réalisée en prenant en compte ces événements (test de log-rank non pondéré) et retrouve un **HR = 0,40 (IC_{95%} : [0,29 ; 0,55])**.

Durant cette période de 8 semaines (thérapie d'attente), il est à noter des différences dans l'intensité des doses relatives des composants de cette thérapie (semblaient moins importantes pour certains traitements dans le groupe cilta-cel que dans le groupe contrôle).

La médiane de SSP n'était pas atteinte dans le groupe cilta-cel, et était de 11,8 mois dans le groupe contrôle.



Arm A = groupe contrôle ; Arm B = groupe cilta-cel



Arm A = groupe contrôle ; Arm B = groupe cilta-cel

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier concernant la SSP évaluée par un algorithme informatisé dans la population ITT - AI N°1 - Etude CARTITUDE-4

Figure 2 : Graphique évaluant la probabilité de SSP au cours du temps (test de la proportionnalité des risques) - Analyse intermédiaire N°1 de l'étude CARTITUDE-4

⁷ Événements intervenus au total, même avant la 8^{ème} semaine. L'analyse réalisée après pondération (sans prise en compte des événements de SSP intervenus avant la 8^{ème} semaine) se base, quant à elle, sur 43 événements dans le groupe cilta-cel et 114 événements dans le groupe contrôle.

On observe un croisement des courbes environ au 3^{ème} mois après la randomisation, mettant en évidence un nombre plus important de progressions chez les patients du bras cilta-cel sur les 8 premières semaines avant l'injection du CAR-T, suivie d'un potentiel bénéfice retardé. L'hypothèse des risques proportionnels pour l'analyse de la SSP a été testée par le biais d'un graphique log-log (cf. courbe de droite) qui met en évidence une non proportionnalité des risques au cours du temps ne permettant pas d'utiliser le précédent HR comme une estimation valide d'un effet du traitement constant dans le temps.

Un calcul des RMST (*restricted mean survival time*) était prévu au protocole en tant qu'analyse supplémentaire en cas de violation de l'hypothèse de proportionnalité des risques. **La différence de RMST sur la survie sans progression montre une différence de 4,66 mois en faveur du groupe cilta-cel sur les 24 mois de suivi** (17,12 mois versus 12,46 mois dans le groupe contrôle).

➔ **Analyse finale de la SSP correspondant à une analyse de suivi (gel de base : 01/05/2024)**

A titre informatif, après un suivi médian de 33,6 mois, 42,8% des patients du groupe cilta-cel (n=89) et 72,5% des patients du groupe contrôle (n=153) ont rapporté un événement de SSP évalué par un algorithme informatique validé, avec un hazard-ratio pondéré [ne prenant pas en compte les événements ayant eu lieu avant la semaine 8] HR = 0,29 (IC_{95%} : [0,22 ; 0,39]). La médiane de SSP n'était toujours pas atteinte dans le groupe cilta-cel (IC95% [34,5 ; NE]) et était de 11,8 mois dans le groupe contrôle.

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

Les critères secondaires étaient évalués au même moment que l'analyse intermédiaire de la SSP et de la SG, soit une date de gel de base au 01/11/2022.

La SG (critère N°4) était évaluée lors d'une 2^{ème} analyse intermédiaire en date du 01/05/2024 en cas de non-significativité sur la 1^{ère} analyse, tout comme le critère N°5.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude CARTITUDE-4

Critère de jugement	Groupe cilta-cel (N = 211)	Groupe contrôle (N = 208)
Analyse intermédiaire N°1		
Critère n°1 : Taux de réponse complète (RC) ou complète stringente (sCR) évalué par un algorithme informatisé		
n (%) répondeurs	152 (73,1)	46 (21,8)
OR [IC95%] ; p	10,3 [6,5 ; 16,4]; p < 0,0001	
Critère n°2 : taux de réponse globale (TRG)		
n (%) répondeurs	176 (84,6)	142 (67,3)
OR [IC95%] ; p	3,0 [1,8 ; 5,0]; p < 0,0001	
Critère n°3 : taux global de maladie résiduelle minimale (MRD) négative		
n (%)	126 (60,6)	33 (15,6)
OR [IC95%] ; p	8,7 [5,4 ; 13,9]; p < 0,0001	
Critère n°4 : survie globale (SG)		
Nombre d'événements (%)	39 (18,8)	47 (22,3)
Nombre de censures	169 (81,3)	164 (77,7)
Médiane de SG (mois)	Non estimable	26,74
HR [IC95%] ; p	0,78 [0,50 ; 1,20] ; p = 0,2551	
	P-value supérieure au seuil prédéfini de 0,0104 :	

Analyse intermédiaire N°2

Critère n°4 : survie globale (SG)

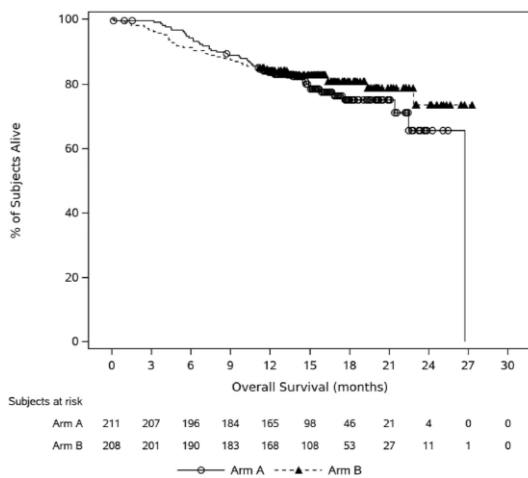
Nombre d'événements (%)	50 (24,0)	83 (39,3)
Nombre de censures (%)	158 (76,0)	128 (60,7)
Médiane de SG (mois)	Non estimable	Non estimable
HR [IC _{95%}] ; p	0,55 [0,39 ; 0,79] ; p = 0,0009 <i>P-value inférieure au seuil prédéfini de 0,0148 : Résultat significatif</i>	

Critère n°5 : délai d'aggravation des symptômes selon le score MySIm-Q

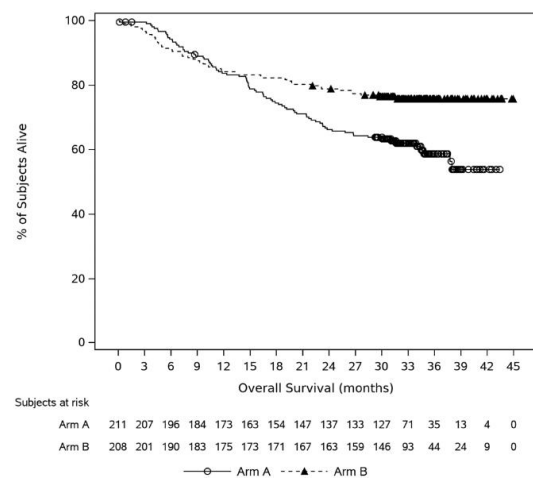
Nombre d'événements (%)	30 (14,4)	49 (23,2)
Détérioration	27 (13%)	46 (21.8%)
Décès dû à la progression de la maladie	3 (1.44%)	3 (1.42%)
Nombre de censures (%)	178 (85,6)	162 (76,8)
Randomisé mais non traité	0 (0%)	3 (1.42%)
Cut-off de l'étude	102 (49.04%)	39 (18.48%)
Traitement ultérieur	56 (26.92%)	99 (46.91%)
Absence d'évaluation (post-)baseline	3 (1.44%)	12 (5.68%)
Retrait de consentement	17 (8.17%)	9 (4.26%)
HR [IC _{95%}] ; p	0,38 [0,24 ; 0,61] ; p < 0,0001	

Lors de l'AI1 réalisée en date du 01/11/2022, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement (HR = 0,78 ; IC_{95%} : [0,50 ; 1,20] ; p = 0,2551 > 0,0104) interrompant la séquence hiérarchique (cf. figure 3 ci-dessous).

Lors de l'AI2 réalisée le 01/05/2024, après un suivi médian de 33,6 mois, 133 décès ont été observés parmi les participants de l'étude (50 [24,0%] dans le groupe cilta-cel et 83 [39,3%] dans le groupe contrôle. **Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre les deux groupes de traitement (HR = 0,55 ; IC_{95%} : [0,39 ; 0,79] ; p = 0,0009 < 0,0108). Cependant, on observe un croisement des courbes de survie après environ 9-12 mois (cf. figure 4 ci-dessous).**



Arm A = groupe contrôle ; Arm B = groupe cilta-cel



Arm A = groupe contrôle ; Arm B = groupe cilta-cel

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier concernant la SG dans la population ITT - AI N°1 - Etude CARTITUDE-4

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier concernant la SG dans la population ITT - AI N°2 - Etude CARTITUDE-4

Une non-proportionnalité des risques a été mise en évidence selon le test de Schoenfeld ($p=0,015$). Cependant, aucune estimation de RMST en termes de survie globale n'était prévue au protocole en cas de non-proportionnalité des risques.

Concernant le 5^{ème} critère (délai d'aggravation des symptômes selon le score MySIm-Q), 79 détériorations ont été observées (30 dans le groupe cilta-cel et 49 dans le groupe contrôle). Une différence significative a été mise en évidence en faveur du groupe cilta-cel avec un $HR = 0,38$; $IC_{95\%} : [0,24 ; 0,61]$; $p < 0,0001$. Le délai médian de dégradation du score était de 23,7 mois dans le groupe cilta-cel, et de 18,86 mois dans le groupe contrôle.

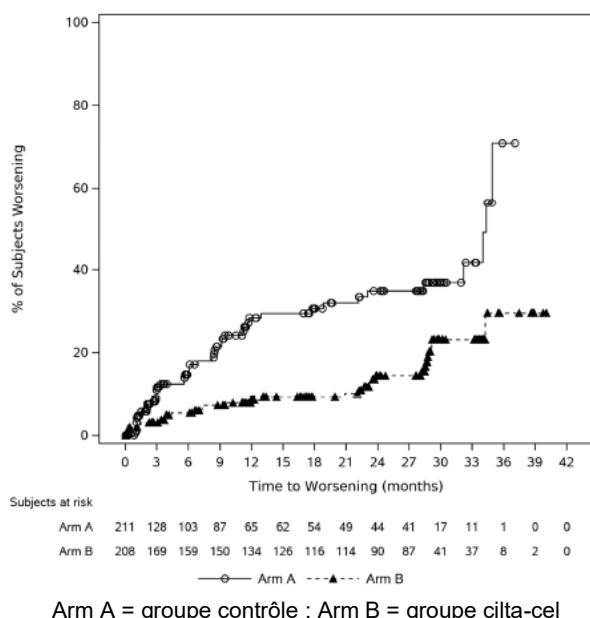


Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier concernant la détérioration du score MySIm-Q – population ITT – AI N°2 – Etude CARTITUDE-4

Il est à noter un nombre important de censures sur ce critère (85,6% dans le groupe cilta-cel et 76,8% dans le groupe contrôle) dont les causes sont majoritairement liées à un changement de traitement (26,9% dans le groupe cilta-cel et de 46,7% dans le groupe contrôle).

Traitements ultérieurs

A noter que 155 patients ont reçu un traitement ultérieur après progression de la maladie :

- Dans le groupe cilta-cel, cela a concerné 43 patients (20,7%) ; notamment, 29 patients ont reçu du cyclophosphamide, 13 de la cisplatine et 12 de la carfilzomib ;
- Dans le groupe contrôle, cela a concerné 112 patients (53,1%) parmi lesquels 47 ont reçu de la carfilzomib, 46 de la cyclophosphamide, 21 de l'étoposide, 20 du cisplatine, 16 du talquetamab et 13 du teclistamab.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CARTITUDE-4 dans des analyses hiérarchiques à l'aide du questionnaire MySIm-Q (critère secondaire hiérarchisé N°5). Une différence significative a été mise en évidence en faveur du groupe cilta-cel avec un $HR = 0,38$; $IC_{95\%} : [0,24 ; 0,61]$; $p < 0,0001$.

Le nombre important de censures est à prendre en compte dans l'interprétation de ce résultat.

3.2.2 Données issues de comparaisons indirectes

Le laboratoire a fourni :

- une comparaison indirecte via un ajustement par appariement (*Matching adjusted indirect comparison*, MAIC) à partir de données contrôles agrégées ;
- une comparaison indirecte via une pondération inverse par probabilité de traitement (*inverse probability of treatment weight*, IPTW) à partir de données contrôles individuelles de patients.

La deuxième comparaison indirecte par IPTW avait pour objectif d'estimer l'efficacité relative du cilta-cel et d'autres schémas thérapeutiques incluant le daratumumab couramment utilisés tels que DVd, Vd, DKd, Kd et Pd pour le traitement des patients atteints de MMR qui ont reçu 1 à 3 lignes antérieures comprenant un IMiD et un PI, et qui sont réfractaires au lénalidomide.

Elle ne sera pas décrite du fait de limites méthodologiques majeures telles que la persistance de déséquilibres majeurs et nombreux, et la non prise en compte de plusieurs facteurs pronostiques importants (risque cytogénétique, nombre de lignes antérieures, délai depuis le diagnostic, charge tumorale).

Concernant la première comparaison indirecte, il s'agit d'une MAIC non ancrée dont l'objectif était de comparer CARVYKTI (cilta-cel) à ABECMA (ida-cel) à partir des données issues d'une part de CARTITUDE-4 et CARTITUDE-1, et d'autre part des données issues de l'étude pivotale d'ABECMA, KarMMa-3. Il a été choisi de regrouper les données d'un sous-ensemble de patients de CARTITUDE-1 ayant reçu 3-4 lignes antérieures avec les données d'un sous-ensemble de patients de CARTITUDE-4 ayant reçu 2-3 lignes antérieures alors que le nombre de ligne antérieure et la préexposition notamment à un anti-CD38 différaient.

Dans l'analyse principale, 6 facteurs pronostiques ont été retenus : le statut réfractaire, le risque cytogénétique, le score R-ISS) pour le stade de la maladie, le temps écoulé depuis la ligne de traitement précédente jusqu'à la progression, la maladie extra-médullaire et la charge tumorale.

Des résultats en faveur du cilta-cel ont été retrouvés avec une supériorité suggérée pour la SSP, un HR dont la borne de l'IC_{95%} avoisine le 1 pour la SG et qui devient non significatif dans l'analyse de sensibilité réalisée qui intègre un nombre plus important de facteurs pronostiques (nombre de lignes de traitement antérieures, le délai médian entre le diagnostic et l'inclusion, l'âge, la greffe de cellules souches autologues antérieure, le statut de performance ECOG, l'ethnie et le sexe).

Cependant, les limites suivantes sont à noter : 16 MAIC ont été réalisées, sans contrôle de la multiplicité des analyses, réduisant de plus après pondération les effectifs de patients jusqu'à plus de 50% ; on note enfin que le regroupement de données d'un sous-ensemble de patients de CARTITUDE-1 et de CARTITUDE-4 les considérant comme un seul groupe comparateur, a ignoré l'hétérogénéité résultant de ces deux sources de données individuelles.

3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance issues de l'étude CARTITUDE-4 sont celles rapportées au gel de données du 01/05/2024.

La population de tolérance, comprenant les patients ayant reçu une partie du traitement de l'étude (a minima l'aphérèse et le traitement d'attente dans le groupe cilta-cel ou au moins une dose du traitement au choix de l'investigateur dans le groupe contrôle, était composée de **416 patients** (208 dans le groupe cilta-cel [parmi lesquels 196 patients ont reçu cilta-cel comme traitement de l'étude ou comme thérapie ultérieure] et 208 patients dans le groupe contrôle).

Tous les patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI).

La proportion d’EI graves a été de 47,1% dans les deux groupes de traitement.

La proportion d’EI de grade 3-4 a été de 89,4% dans le groupe cilta-cel et de 92,8% dans le groupe contrôle.

La proportion d’EI conduisant au décès a été de 7,2% dans le groupe cilta-cel (n=15) et 4,3% dans le groupe contrôle (n=9).

Les EI ayant entraîné l'arrêt d'une composante du traitement de l'étude ont été rapportés chez 6 patients (2,9%) du groupe cilta-cel et 44 patients (21,2%) du groupe contrôle.

- Concernant les EI d'intérêt particulier :
- Syndrome de relargage cytokinique (SRC) : 134/176 patients (76,1%) dont 2 de grade 3 ;
 - **Toxicité neurologique :**
 - 36 patients/176 (20,5%) dont 8 cas d'ICANS (4,2%) et 30 cas de neurotoxicité autre ;
 - Parmi les 30 cas : l'EI était de grade 1 pour 10 patients (5,7%), de grade 2 pour 16 patients (9,1%) et de grade 3 pour 4 patients (2,3%) [névralgie, paralysie faciale, paralysie du IIIe nerf, paralysie du trijumeau et polyneuropathie].
 - **Second cancer primitif notamment des cas d'hémopathies malignes** avec 7 patients concernés dans le groupe cilta-cel (1 cas de LAM, 2 cas SMD/LMC, 1 cas de SMD uniquement, 1 cas de SMD avec dysplasie multiligne), et un seul patient dans le groupe contrôle (lymphome associé à EBV).

Le résumé des risques du PGR de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) (version 4.3, 19/04/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Syndrome de relargage des cytokines (CRS) (y compris la lymphohistiocytose hémophagocytaire [HLH]) – Toxicités neurologiques (y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires [ICANS] et autres neurotoxicités) – Cytopénie prolongée (à l'exclusion de l'anémie) – Infections graves – Hypogammaglobulinémie
Risques importants potentiels	– Second cancer primitif – Diminution de la viabilité cellulaire due à une manipulation ou une préparation inappropriée du produit – Syndrome de lyse tumorale (SLT) – Aggravation de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) – Génération d'un lentivirus compétent pour la réplication (CRL)
Informations manquantes	– Sécurité à long terme – Impact sur la grossesse et l'allaitement – Utilisation chez les patients atteints d'une maladie auto-immune préexistante – Utilisation chez les patients souffrant de troubles neurodégénératifs préexistants – Utilisation chez les patients présentant une atteinte active du système nerveux central (SNC) par une tumeur maligne – Utilisation chez les patients atteints d'une infection chronique contrôlée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B (VHB)/virus de l'hépatite C (VHC).

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 santé⁸ 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'hémo-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 hémo-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'événement indésirable sont définies et connues des services d'hémo-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 » ;

⁸ 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 - <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000049832322>

3.5 Programme d'études

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

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué chez qui la greffe n'est pas prévu comme traitement de première intention		
CARTITUDE-5 (NCT04923893)	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité de CARVYKTI par rapport à un traitement standard VRd (suivi de Rd en traitement d'attente) en termes de survie sans progression (critère de jugement principal).	Primary completion date estimée 2026
Patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué éligibles à une autogreffe de cellules souches		
CARTITUDE 6 (NCT05257083)	Etude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert comparant l'efficacité de DVRd suivi de CARVYKTI par rapport à DVRd suivi d'une autogreffe de cellules souches en termes de survie sans progression et de maintien de la maladie résiduelle négative (critères de jugement principaux).	Primary completion date estimée 2033

4. Discussion

Les données disponibles à l'appui de la présente demande reposent sur l'étude CARTITUDE-4. Pour rappel, il s'agit d'une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, comparant CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel - cilta-cel -) par rapport au protocole DPd [daratumumab – pomalidomide – dexaméthasone] ou au protocole PVd [pomalidomide – bortézomib – dexaméthasone] selon le choix de l'investigateur, chez 419 patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire après 1 à 3 lignes de traitements antérieurs.

Au total, CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) a démontré sa supériorité en termes de :

- **survie sans progression (critère de jugement principal) évaluée par un algorithme informatisé validé sous la responsabilité d'un laboratoire resté à l'aveugle du traitement attribué, et définie par les critères IMWG : HR = 0,26 (IC_{95%} : [0,18 ; 0,38]), p-value < 0,0001 ; cette analyse ne tient pas compte des événements de SSP ayant eu lieu les 8 premières semaines, lorsque les patients du groupe expérimental recevaient une thérapie d'attente.** Une analyse de sensibilité a été réalisée en prenant en compte ces événements (test de log-rank non pondéré) et retrouve un **HR = 0,40 (IC_{95%} : [0,29 ; 0,55])** ;
- **taux de réponse complète ou de réponse complète stringente évalué par un algorithme informatisé** (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 10,3 ; IC_{95%} : [6,5 ; 16,4] ; p < 0,0001 ;
- **taux de réponse globale** (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 3,0 ; IC_{95%} : [1,8 ; 5,0] ; p < 0,0001 ;
- **taux global de maladie résiduelle minimale (MRD) négative** (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 8,7 ; IC_{95%} : [5,4 ; 13,9] ; p < 0,0001 ;
- **survie globale** (critère de jugement secondaire hiérarchisé) sur la deuxième analyse intermédiaire réalisée le 01/05/2024 avec un **HR = 0,55 ; IC_{95%} : [0,39 ; 0,79] ; p = 0,0009 < 0,0108** ;
- **délai d'aggravation des symptômes selon le score MySI-m-Q avec 79 détériorations qui ont été observées (30 dans le groupe cilta-cel et 49 dans le groupe contrôle) et un HR = 0,38 ; IC_{95%} : [0,24 ; 0,61] ; p < 0,0001.** Le délai médian de dégradation du score était de 23,7 mois dans le groupe cilta-cel, et de 18,86 mois dans le groupe contrôle ;

- et ceci, versus des comparateurs considérés comme cliniquement pertinents au moment de la réalisation de l'étude.

Cependant, la portée des résultats est limitée par :

- le croisement des courbes de SSP au 3ème mois avec un nombre plus important de progressions précoces chez les patients du groupe cilta-cel, avant la réinjection du CAR-T, suivie d'un potentiel bénéfique retardé. L'hypothèse de risques proportionnels n'ayant pas été respectée, le calcul de la différence de RMST (prévu au protocole) retrouve une différence de survie moyenne sans progression de 4,66 mois en faveur du cilta-cel sur les 24 mois de suivi ;
- durant les 8 premières semaines de traitement, les patients du groupe expérimental recevaient une thérapie d'attente et il est à noter 22 événements de SSP observés avant la fin de la 8ème semaine dans le groupe cilta-cel, et 8 dans le groupe contrôle, tous (à l'exception d'un dans le groupe cilta-cel) correspondaient à une progression de la maladie ; sans explication claire sur les raisons de ce surcroît d'événements avant la réinjection du cilta-cel ;
- l'analyse principale de la SSP a été réalisée en ne tenant pas compte des événements durant ces 8 premières (affectés d'un poids nul dans l'analyse), source potentiel de biais d'attrition dans l'interprétation des données ;
- le croisement des courbes de SG entre 9 et 12 mois suggérant également une surmortalité chez les patients du groupe cilta-cel suivie d'un potentiel bénéfique retardé. Aucun calcul de RMST n'était prévu au protocole en cas de violation de l'hypothèse de proportionnalité des risques (cas présent) ;
- l'analyse de la qualité de vie au travers du score MySIm-Q qui reste possiblement biaisée par une censure informative des données (les changements de traitement, captant les progressions de la maladie étaient censurés) ;
- du profil de tolérance, marqué par une toxicité significative notamment à plus long terme avec de la neurotoxicité, des cytopénies prolongées, et un risque de développement de cancer secondaire notamment hématologique ;
- des incertitudes persistantes quant au profil de tolérance de cette spécialité à long terme (recul actuel limité à 3 ans, notamment chez les patients en première rechute).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

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

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est un traitement de 2ème ligne et plus du myélome multiple en rechute et réfractaire, chez des patients 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.

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 CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) doivent avoir un état général et une espérance de vie compatibles avec ces délais.

Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles tels que les anticorps bispécifiques [après au moins 3 traitements antérieurs] ou ABECMA (idecabtagene vicleucel) [à partir de la 2^{ème} rechute] ne peut pas être précisée.

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 de deuxième ligne et plus du myélome multiple au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie. Toutefois, des incertitudes persistent sur l'efficacité et la tolérance à long terme de cette spécialité du fait d'un recul limité des données actuelles ;
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) 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 CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'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 de CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) par rapport aux protocoles DPd ou PVd (au choix de l'investigateur) en termes de :
 - survie sans progression (critère de jugement principal) évaluée par un algorithme informatique validé sous la responsabilité d'un laboratoire resté à l'aveugle du traitement attribué, et définie par les critères IMWG : HR = 0,26 (IC_{95%} : [0,18 ; 0,38]), p-value < 0,0001 sans tenir compte des événements de progression des 8 premières semaines, sinon HR = 0,40 (IC_{95%} : [0,29 ; 0,55]) ;
 - taux de réponse complète ou de réponse complète stringente évalué par un algorithme informatisé (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 10,3 ; IC_{95%} : [6,5 ; 16,4]; p < 0,0001 ;
 - taux de réponse globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 3,0 ; IC_{95%} : [1,8 ; 5,0] ; p < 0,0001 ;
 - taux global de maladie résiduelle minimale (MRD) négative (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 8,7 ; IC_{95%} : [5,4 ; 13,9]; p < 0,0001 ;
 - survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) sur la deuxième analyse intermédiaire réalisée le 01/05/2024 avec un HR = 0,55 ; IC_{95%} : [0,39 ; 0,79] ; p = 0,0009 < 0,0108 ;
 - délai d'aggravation des symptômes selon le score MySI-m-Q avec 79 détériorations qui ont été observées (30 dans le groupe cilta-cel et 49 dans le groupe contrôle) et un HR = 0,38 ; IC_{95%} : [0,24 ; 0,61] ; p < 0,0001. Le délai médian de dégradation du score était de 23,7 mois dans le groupe cilta-cel, et de 18,86 mois dans le groupe contrôle ;

et malgré :

- un croisement des courbes de survie sans progression avec un nombre plus important de progressions dans le groupe cilta-cel durant les 8 premières semaines avant l'injection des cellules, sans explication claire, croisement qui se retrouve également sur les courbes de survie globale, suggérant ainsi un surcroît de mortalité précoce en attente de la réinjection, avant un potentiel bénéfice retardé ;
- un profil de tolérance marqué notamment par une neurotoxicité et un risque à long terme de cancer secondaire hématologique, nécessitant plus de données pour lever les incertitudes quant au profil de tolérance général à plus long terme de ce CAR-T ;
- l'impossibilité de le positionner par rapport à ABECMA (idecabtagene vicleucel) chez les patients à partir de la deuxième rechute de leur myélome multiple, en l'absence de données robustes,

la Commission considère que CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport aux protocoles DPd [daratumumab – pomalidomide – dexaméthasone] et PVd [pomalidomide – bortézomib – dexaméthasone] dans 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.

5.5 Population cible

La population cible de CARVYKTI correspond aux 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.

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%. Le nombre de patients qui nécessiterait un traitement de 1^{ère} ligne est donc estimé entre 4 354 et 4 626⁹.

Le laboratoire a fourni les données issues d'une étude observationnelle rétrospective réalisée sur le SNDS (étude MYLORD) réalisée entre 2014 et 2021. En 2021, il a estimé que 1238 nouveaux patients en 2^{ème} ligne et plus ont reçu un IP, un IMiD et sont réfractaires au lénalidomide.

En extrapolant entre 2022 et 2024 avec une utilisation croissante et précoce du daratumumab dès la 1^{ère} ligne de traitement, il est proposé une projection de 1926 nouveaux patients a été retrouvée sur l'année 2024, en 2^{ème} ligne et plus ayant reçu un IP, un IMiD et réfractaires au lénalidomide.

Il est difficile de déterminer la proportion de patients en 2^{ème} ligne et plus et effectivement éligibles à un traitement par CAR-T. Le laboratoire indique que dans la cohorte française EMMY, 71,1% des patients à ce stade de la pathologie et avec la pré-exposition aux traitements susmentionnée avaient un score ECOG 0-1, l'un des critères d'inclusion de l'étude CARTITUDE-4.

La population cible est estimée à environ 1 370 patients par an.

5.6 Demande de données

Compte tenu des incertitudes à long terme sur l'efficacité et la tolérance, la Commission de la Transparence demande la mise en place d'un registre exhaustif pour tous les patients éligibles à CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) sur la base de l'étude française DESCAR-T commune aux médicaments à base de cellules CAR-T. 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 en s'intéressant également spécifiquement aux patients en première rechute (recevant donc CARVYKTI en 2^{ème} ligne de traitement), qui devront faire l'objet d'une analyse spécifique d'efficacité et de tolérance.

Ces données devront également permettre de décrire en condition réelle d'utilisation :

- les caractéristiques des patients sélectionnés pour recevoir ce traitement et celles des patients effectivement traités, leurs antécédents de traitement,
- le délai entre l'échec de la ligne de traitement antérieure et l'aphérèse ainsi que le délai entre l'aphérèse et l'administration au patient,
- le détail des événements pouvant survenir avant la réinjection du traitement, notamment durant la phase de traitement d'attente (progression, décès), ainsi que le détail du protocole de la thérapie d'attente (*bridging therapy*) reçu,
- les causes d'échec au traitement et la prise en charge ultérieure.

⁹ HAS. Avis de la commission de la transparence relatif à la spécialité ABECMA (idecabtagene vicleucel). 17/07/2024.

La Commission de la Transparence portera une attention particulière à la qualité et l'exhaustivité des données du registre.

La Commission réévaluera CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) sur la base des données demandées ci-dessus dans un délai de 5 ans à compter de la date du présent avis.

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.