

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZALMOXIS (lymphocytes T génétiquement modifiés), antinéoplasique



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement en traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques chez les adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque.

L'essentiel

- ZALMOXIS a l'AMM en traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haplo-identiques chez les adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque.
- La production de ZALMOXIS est réalisée à partir de lymphocytes T d'un donneur, génétiquement modifiés ex-vivo par transduction avec un vecteur rétroviral qui exprime un gène suicide HSV-TKMut2. Ce gène suicide rend les lymphocytes T transduits sensibles au ganciclovir. En cas de maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), le ganciclovir/valganciclovir détruit les lymphocytes T à l'origine de la GvHD.
- ZALMOXIS est utilisé en traitement adjuvant post-greffe et administré 3 à 7 semaines après la greffe en l'absence de reconstitution immunitaire spontanée et/ou de GvHD.
- Compte-tenu des données d'efficacité limitées et en absence de donnée comparative par rapport à la stratégie de référence des greffes haplo-identiques, ZALMOXIS n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des GCSH haplo-identiques chez les adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement des hémopathies malignes repose en premier lieu sur des protocoles de chimiothérapie associant un traitement d'induction suivie d'un traitement de consolidation. Une intensification de traitement par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est envisagée selon les différents facteurs pronostics identifiés précocement au diagnostic (âge, cytogénétique score de performance, comorbidités, constantes biologiques) et suite à la réponse au traitement initial (absence de rémission complète, chimiorésistance).
- Les nouvelles stratégies de greffes haplo-identiques consistent en deux types de techniques de greffe :
 - l'utilisation de sérum antilymphocytaire dans le conditionnement d'un greffon médullaire primé par le facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) ou de cellules souches périphériques,
 - l'administration de greffons non T-déplétés avec administration de cyclophosphamide forte dose post-greffe en prévention notamment de la GvHD. Le schéma thérapeutique recommandé dont le recul est le plus important (10 ans) et avec une faible mortalité non liée à la rechute est le schéma Baltimore. Ce schéma comprend un conditionnement à intensité réduite (avec cyclophosphamide, fludarabine et irradiation corporelle totale) et l'administration de cyclophosphamide à haute dose post-greffe ainsi qu'un traitement immunosuppresseur prolongé afin de réduire l'alloréactivité des lymphocytes. Des variations de ce schéma sont possibles ; elles concernent l'origine des CSH (moelle osseuse, la plus riche possible non primée ou CSP) et le traitement immunosuppresseur post-greffe.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

ZALMOXIS n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haplo-identiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque.

Données cliniques

- Une étude de phase I/II non comparative a évalué l'efficacité des cellules MM-TK (ZALMOXIS) chez 52 patients présentant des hémopathies malignes à haut risque et ayant reçu une GCSH haplo-identiques. Sur les 30 patients ayant reçu le traitement, 23/30 (77 % ; IC_{95%} [59 ; 88]) ont obtenu une reconstitution immunitaire définie par un taux de CD3+ $\geq$ 100/ μ L et/ou CD4+ $\geq$ 50/ μ L et/ou CD8+ $\geq$ 50/ μ L sur deux mesures consécutives (critère de jugement principal). Le délai médian d'obtention de la reconstitution immunitaire a été de 31 jours (IC_{95%} [21 ; 45]) après la première perfusion.
- Une étude de phase III randomisée en ouvert a comparé la survie sans maladie (critère de jugement principal) chez des patients atteints de leucémie à haut risque ayant reçu une GCSH haplo-identiques suivie par un traitement adjuvant par cellules MM-TK (groupe A) par rapport à une stratégie de GCSH haplo-identiques standard (groupe B). Seules les données préliminaires des 17 patients traités par cellules MM-TK (groupe A) ont été fournies, avec à l'issu d'un suivi médian de 1,2 ans (IC_{95%} [0,7 ; 1,7]), 13/17 (76 %) patients qui n'ont pas eu de récurrence de leur maladie et un taux de survie sans maladie/progression à 1 an de 78%($\pm$ 11%).
- Les données de tolérance sont principalement issues de l'étude de phase I/II. Les données préliminaires de tolérance de l'étude de phase III disponibles ont porté uniquement sur l'incidence des GvHD. Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable grave a été de 88 % dans l'étude de phase I/II, : infections à cytomégalovirus (42%), récurrence de leucémie (21%), pneumonie (12%), pyrexie (10%), insuffisance respiratoire (10%), GvHD et échec de la transplantation (8%), syndrome de détresse respiratoire (6%) et rejet de la greffe (6%). Un total de 43/52 patients (83%) sont décédés avec pour causes principales: infections (32,6%), défaillances multiviscérales (21,0%), récurrence de leucémie (16,3%), progression de la maladie (9,3%) et syndrome de détresse respiratoire aiguë (7,0%). Le pourcentage de patients traités ayant développés une GvHD aiguë a été de 33% (10/30) au cours de l'étude de phase I/II et de 53% (8/15) au cours de l'étude de phase III.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZALMOXIS est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 9 janvier 2019 (CT-16901) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »