

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
18 MARS 2020

bétibéglogène autotemcel
ZYNTEGLO 1,2 - 20 x 10⁶ cellules/ml, dispersion pour perfusion

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement uniquement chez les patients âgés de plus 12 ans à moins de 35 ans dans le traitement de la β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.

Cet avis sera réévalué dans un délai maximal de 3 ans sur la base des données collectées dans un registre et de l'ensemble des données d'utilisation, d'efficacité et de tolérance disponibles.

► **Quel progrès ?**

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients d'âge ≥ 12 ans et < 35 ans, atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, non- β^0/β^0 , pour lesquels une GCSH est indiquée mais ne disposant pas de donneur apparenté géno-identique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH, unique traitement curatif de la β -thalassémie dépendante aux transfusions pour les patients avec donneur apparenté HLA compatible disponible, le seul traitement repose sur les transfusions fréquentes et régulières, à vie, de culots de globules rouges associées aux chélateurs du fer. En France, la GCSH n'est discutée qu'exceptionnellement chez les patients disposant d'un donneur non-apparenté HLA compatible et dans l'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel (allo-immunisation) ou chélateur.

Place de ZYNTEGLO :

ZYNTEGLO a démontré une efficacité sur l'indépendance transfusionnelle (avec un recul maximal de 5 ans seulement pour 3 patients), ainsi il constitue une alternative au traitement conventionnel symptomatique administré à vie par transfusions sanguines associées aux chélateurs du fer, pour les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais sans donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.

ZYNTEGLO peut être prescrit sous 2 conditions cumulatives :

1) d'âge : dans la mesure où ZYNTEGLO a été évalué uniquement chez des patients âgés de moins de 35 ans, compte tenu des incertitudes en termes d'efficacité et de tolérance chez les patients plus âgés, seuls les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans peuvent relever d'un traitement par ZYNTEGLO. En l'absence d'évaluation du bénéfice clinique chez les patients âgés de plus de 35 ans, ces patients ne doivent pas être traités par ZYNTEGLO.

2) d'antécédent de traitement : ZYNTEGLO a uniquement été évalué chez des patients traités et suivis depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé et cliniquement stables. ZYNTEGLO n'est donc pas destiné à être administré d'emblée chez un patient nouvellement diagnostiqué ou nouvellement pris en charge, mais s'adresse uniquement à des patients ayant eu une prise en charge conventionnelle optimale en termes de transfusion et de chélation, et ce depuis au moins 2 ans, dans un centre spécialisé.

► Recommandations particulières

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance de ZYNTEGLO au long cours, la prise en charge dans un centre spécialisé et l'information des patients et de leur famille (selon l'âge du patient) est primordiale.

En particulier, le risque sur la fertilité du traitement par ZYNTEGLO en lien avec l'administration de busulfan à l'étape du conditionnement, implique d'aborder la question de la préservation de la fertilité ou d'une éventuelle grossesse avec le patient et sa famille (selon l'âge du patient). Selon le RCP, il est conseillé de cryoconserver le sperme ou les ovocytes avant le traitement, si possible.

La Commission réévaluera ZYNTEGLO dans un délai maximal de 3 ans sur la base des données collectées dans un registre et de l'ensemble des données d'utilisation, d'efficacité et de tolérance disponibles.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	ZYNTEGLO est indiqué pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.
SMR	<ul style="list-style-type: none"> - Important <u>uniquement chez les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans</u> dans le traitement des patients atteints de β-thalassémie dépendante des transfusions (TDT), qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible. - Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM chez les patients âgés de 35 ans et plus.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats, considérés comme cliniquement pertinents, démontrant l'efficacité de ZYNTEGLO en termes d'indépendance aux transfusions (critère de jugement principal), évaluée dans 3 études cliniques ouvertes, non comparatives, uniquement chez des patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans, mais, - de nombreuses incertitudes portant tout particulièrement : <ul style="list-style-type: none"> • sur le maintien de l'efficacité à moyen et long terme au regard du recul maximal de traitement par ZYNTEGLO limité à ce jour à 5 ans, pour un effectif de 3 patients seulement, • sur la tolérance au long cours de ZYNTEGLO, notamment au regard du risque potentiel de mutagenèse insertionnelle, <p>la Commission considère que ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans, atteints de β-thalassémie dépendante aux transfusions, non-$\beta 0/\beta 0$, pour lesquels une GCSH est indiquée mais ne disposant pas de donneur apparenté géno-identique.</p>
ISP	ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) constitue une alternative au traitement conventionnel symptomatique administré à vie par transfusions sanguines associées aux chélateurs uniquement pour les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans dépendants aux transfusions, qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais sans donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.</p> <p>Compte tenu des critères d'inclusion des études, ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) a été évalué chez des patients ayant notamment les caractéristiques cliniques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de surcharge martiale importante, - l'absence d'hépatopathie, - patient cliniquement stable, avec un score de performance de Karnofsky ≥ 80 pour les adultes et un score de Lansky ≥ 80 pour les enfants et adolescents (<16 ans), <p>ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) peut être prescrit sous 2 conditions cumulatives :</p> <p>1) d'âge : dans la mesure où ZYNTEGLO a été évalué uniquement chez des patients âgés de moins de 35 ans, compte tenu des incertitudes en termes d'efficacité et de tolérance chez les patients plus âgés, seuls les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans peuvent relever d'un traitement par ZYNTEGLO. En l'absence d'évaluation du bénéfice clinique chez les patients âgés de plus de 35 ans, ces patients ne doivent pas être traités par ZYNTEGLO.</p>

2) d'antécédent de traitement : ZYNTEGLO a uniquement été évalué chez des patients traités et suivis depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé et cliniquement stables. ZYNTEGLO n'est donc pas destiné à être administré d'emblée chez un patient nouvellement diagnostiqué ou nouvellement pris en charge, mais s'adresse uniquement à des patients ayant eu une prise en charge conventionnelle optimale en termes de transfusion et de chélation, et ce depuis au moins 2 ans, dans un centre spécialisé.

Le respect de toutes les étapes de la procédure, y compris de l'absence de contre-indications à la greffe (éligibilité à la greffe), de mobilisation et d'aphérèse, de conditionnement pré-traitement doivent être strictement respectées, pour maximiser la prise de greffe. Le conditionnement myéloablatif complet à base de busulfan induit une atteinte gonadique avec risque d'infertilité, dont les répercussions ne sont pas neutres. La question de la préservation de la fertilité ou d'une éventuelle grossesse avec le patient et sa famille (le cas échéant) doit être discutée avec le prescripteur. Selon le RCP, il est conseillé de cryoconserver le sperme ou les ovocytes avant le traitement, si possible. Il pourra être envisager de différer le traitement en cas de désir de grossesse.

Considérant les incertitudes (en termes de maintien de l'efficacité et de tolérance) ainsi que la complexité de mise en œuvre du traitement :

- La décision de traitement par ZYNTEGLO doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire thalassémie/greffe thalassémie, en présence de professionnels du centre de référence « Syndromes drépanocytaires majeurs et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse », ayant l'expérience de l'allogreffe et de la thérapie génique dans les thalassémies.
- ZYNTEGLO doit être administré dans un centre de traitement qualifié, par un/des médecin(s) expérimenté(s) dans la greffe de CSH et dans le traitement des patients atteints de TDT, conformément au RCP.

Tous les patients traités par ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) devront être inclus dans un registre et seront suivis à long terme afin de mieux connaître son profil de tolérance et d'efficacité à long terme (cf. paragraphe 07.5 Programme d'études et 010 Demande de données).

Selon le RCP, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance annuelle de la leucémie ou du lymphome (notamment par hémogramme complet) pendant 15 ans après le traitement par ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel).

Par ailleurs, la Commission souligne l'importance de la bonne information des patients et de leur famille (selon l'âge du patient) et en particulier sur :

- Les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à moyen et long terme,
- Les incertitudes sur la tolérance dont le risque potentiel de mutagénèse insertionnelle (le gène β -globine étant modifié au moyen d'un vecteur lentiviral) dans un contexte où le recul maximal de suivi sous ZYNTEGLO est de 5 ans, mais seulement pour 3 patients,
- L'impact sur la fertilité du traitement par ZYNTEGLO en lien avec l'administration de busulfan à l'étape du conditionnement.

Population cible

La population cible de ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) est estimée à un maximum de 75 patients.

Recommandations

► Demandes de données

La commission de la Transparence recommande la mise en place d'un suivi exhaustif des patients traités par ZYNTEGLO en France permettant de décrire leurs caractéristiques, d'évaluer l'efficacité (notamment sa persistance dans le temps, l'évolution de la surcharge en fer et la survenue de complications d'organes) et la tolérance à long terme du traitement. La Commission recommande que ce recueil soit défini en collaboration avec le registre français des patients thalassémiques et contribue à l'étude non interventionnelle européenne qui devra être réalisée dans le cadre de l'AMM conditionnelle. La Commission procédera à la réévaluation de ZYNTEGLO dans un délai maximal de trois ans à la lumière des données du registre, des

résultats des études demandées par l'agence européenne du médicament et de l'ensemble des données d'utilisation, d'efficacité et de tolérance disponibles.

► **Autres demandes**

La Commission souligne l'importance d'informer les patients et leur famille (le cas échéant) sur la nature du traitement administré, la complexité de la procédure et les risques encourus.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients atteints de β -thalassémie **dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA** (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.

ZYNTEGLO a obtenu une AMM conditionnelle, selon une procédure accélérée¹, le 29/05/2019. Il s'agit d'un médicament orphelin (24/01/2013).

ZYNTEGLO est un médicament de thérapie génique, obtenu par la transduction ex-vivo des cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient, par ajout aux CSH de copies fonctionnelles d'un gène β -globine modifié au **moyen d'un vecteur lentiviral**², permettant la production d'hémoglobine (Hb) adulte fonctionnelle (à savoir l'HbA^{T87Q}). A l'issue des différentes étapes nécessaires à sa fabrication (cf paragraphe 03 Posologie) ZYNTEGLO s'administre en une seule fois. Après une prise de greffe réussie et l'obtention d'une indépendance transfusionnelle, il est attendu que les effets de ZYNTEGLO soient durables à vie³.

ZYNTEGLO doit être administré dans un centre de traitement qualifié, par un/des médecin(s) expérimenté(s) dans la greffe de CSH et dans le traitement des patients atteints de TDT.

Les patients devront être inclus dans un registre et seront suivis à long terme dans le cadre du registre afin de mieux connaître le profil de tolérance et d'efficacité à long terme de ZYNTEGLO.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ZYNTEGLO est indiqué pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« La dose minimale recommandée de ZYNTEGLO est de $5,0 \times 10^6$ cellules CD34+/kg. Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 20×10^6 cellules CD34+/kg ont été administrées. La dose minimale recommandée est la même pour les adultes et pour les adolescents âgés de 12 ans et plus.

ZYNTEGLO est destiné à un usage autologue (voir rubrique 4.4 du RCP) et ne doit être administré qu'une seule fois.

Mobilisation et aphérèse

Une mobilisation des CSH du patient sera effectuée, suivie d'une aphérèse⁴ pour collecter des cellules souches CD34+ pour la fabrication du médicament (voir rubrique 5.1 du RCP pour la description du schéma de mobilisation utilisé dans les études cliniques).

Le nombre cible minimum de cellules CD34+ à prélever est de 12×10^6 cellules CD34+/kg. Si la dose minimum de ZYNTEGLO de $5,0 \times 10^6$ cellules CD34+/kg n'est pas atteinte après la fabrication initiale du médicament, un ou plusieurs cycles supplémentaires de mobilisation cellulaire et

¹ L'EMA a inclus ZYNTEGLO dans le programme PRIME (Priority Medicine) qui permet une évaluation en 150 jours au lieu de 210 jours.

² La pharmacologie, la toxicologie et la génotoxicité du vecteur lentiviral BB305 utilisé pour la transduction des cellules dans la fabrication de ZYNTEGLO ont été évaluées dans des études in vitro et in vivo (cf. RCP de ZYNTEGLO).

³ RCP de ZYNTEGLO

⁴ Cet acte correspond au GHM 28Z16Z « Aphérèses sanguines, en séances ».

d'aphérèse peuvent être effectués, à au moins 14 jours d'intervalle, afin d'obtenir davantage de cellules pour compléter la fabrication.

Un prélèvement de secours de cellules souches CD34+ d'au moins $1,5 \times 10^6$ cellules CD34+/kg (si recueillies par aphérèse) ou $> 1,0 \times 10^8$ NCT/kg (si recueillies par ponction de moelle osseuse) est requis. Ces cellules doivent être prélevées chez le patient et être cryoconservées avant le conditionnement myéloablatif et la perfusion de ZYNTEGLO. Le prélèvement de secours pourrait être nécessaire en cas de : 1) détérioration de ZYNTEGLO après le début du conditionnement myéloablatif mais avant la perfusion de ZYNTEGLO, 2) échec primaire de la greffe ou 3) perte du greffon après perfusion de ZYNTEGLO (voir rubrique 4.4 du RCP).

Conditionnement pré-traitement

Le médecin en charge du traitement doit confirmer que le patient est éligible à la greffe de CSH avant l'instauration du conditionnement myéloablatif (voir rubrique 4.4 du RCP).

Un conditionnement myéloablatif complet doit débuter avant la perfusion de ZYNTEGLO (voir rubrique 5.1 du RCP pour la description du schéma myéloablatif utilisé dans les essais cliniques). Il est recommandé que les patients aient un taux d'hémoglobine (Hb) maintenu ≥ 11 g/dl pendant 30 jours avant le conditionnement myéloablatif. La chélation du fer doit être arrêtée au moins 7 jours avant le conditionnement myéloablatif. Il est recommandé d'instaurer une prophylaxie contre la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique. En fonction de l'agent de conditionnement myéloablatif administré, une prophylaxie des crises convulsives doit être envisagée (voir rubrique 5.1 du RCP pour la description du schéma prophylactique utilisé dans les études cliniques).

Le conditionnement myéloablatif ne doit pas débuter tant que l'ensemble des poches de perfusion constituant la dose de ZYNTEGLO n'ont pas été reçues et conservées au centre de traitement, et tant que la disponibilité du prélèvement de secours n'est pas confirmée. »

[...]

Mode d'administration

ZYNTEGLO est destiné à une administration par voie intraveineuse uniquement [...].

À l'issue des 4 jours de conditionnement myéloablatif, il doit y avoir un minimum de 48 heures de sevrage avant la perfusion de ZYNTEGLO.

Avant la perfusion, il doit être confirmé que les renseignements uniques d'identification du patient indiqués sur la/les poche(s) de perfusion de ZYNTEGLO correspondent à l'identité du patient. Le nombre total de poches pour perfusion à administrer doit également être confirmé selon la fiche d'information du lot (voir rubrique 4.4 du RCP).

La perfusion de ZYNTEGLO doit être réalisée dès que possible et pas plus de 4 heures après décongélation⁵. Chaque poche de perfusion doit être administrée en moins de 30 minutes. Dans le cas où plusieurs poches de perfusion sont fournies, toutes les poches doivent être administrées. Le volume entier de chaque poche de perfusion doit être perfusé.

Après la perfusion de ZYNTEGLO, les procédures standards sur la prise en charge des patients ayant reçu une greffe de CSH doivent être suivies. »

04 BESOIN MEDICAL

La β -thalassémie est une maladie génétique, d'expression clinique précoce dans les 1^{ers} mois de la vie, due à un défaut de synthèse de la protéine β -globine responsable d'une forte diminution de la production d'hémoglobine fonctionnelle. Les mutations du gène codant pour la β -globine peuvent être classées en 3 grands groupes^{6,7,8} :

- les mutations $\beta 0$ qui ne permettent aucune production de β -globine,

⁵ Le GHM 27Z03Z codant pour « Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques » n'intègre pas l'ensemble de l'organisation et la multitude des acteurs impliqués et indispensables pour l'administration de ZYNTEGLO.

⁶ Li CK. New trend in the epidemiology of thalassaemia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Feb;39:16-26.

⁷ Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Feb;39:3-15.

⁸ Joly P, Pondarre C, Badens C. [Beta-thalassaemias: molecular, epidemiological, diagnostic and clinical aspects]. Ann Biol Clin (Paris). 2014 Nov-Dec;72(6):639-68.

- les mutations β^+ qui diminuent fortement la production de β -globine,
- les mutations β^{++} ou mutation silencieuse affectant légèrement la production de β -globine.

La principale caractéristique clinique de cette maladie est une anémie hémolytique chronique de forme et de gravité hétérogènes, en lien avec le grand nombre de mutations possibles (plus de 300) et la variabilité de leur expression⁶.

La classification des syndromes thalassémiques a récemment évolué⁹, en distinguant les patients dépendants aux transfusions (TDT¹⁰) et les patients non transfuso-dépendants (NTDT). Les patients avec une β -thalassémie majeure (forme la plus sévère avec mutation des 2 allèles du gène de la β -globine) sont des patients TDT ; les patients avec une β -thalassémie intermédiaire (anémie modérée, voire asymptomatique pendant de nombreuses années, mutations génétiques variables avec atteinte constante des 2 allèles du gène de la β -globine) peuvent être TDT ou NTDT selon leur phénotype. Un patient avec une β -thalassémie intermédiaire peut changer de catégorie au cours du temps.

Une analyse menée à partir du SNDS a permis d'identifier 383 patients correspondant aux critères de β -thalassémie dépendante aux transfusions. En France, environ 48,6% des patients TDT sont porteurs d'un génotype autre que le génotype β^0/β^0 ¹¹.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est le seul traitement curatif disponible de la β -thalassémie dépendante aux transfusions. Il est recommandé de la proposer à un âge précoce, ou avant le développement des complications dues à la surcharge en fer, pour tous les patients avec un donneur apparenté HLA identique¹². En France, la GCSH conduit à un taux de survie globale à 15 ans de 86,7% et un taux de survie sans thalassémie de 69%¹¹.

En France, la GCSH n'est discutée qu'exceptionnellement chez les patients sans donneur apparenté compatible mais disposant d'un donneur non-apparenté HLA compatible et dans l'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel (allo-immunisation) ou chélateur. Cette pratique reste marginale du fait de résultats non optimaux⁸.

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté (75% d'après les lois de la génétique)^{13,14} ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH, le seul traitement disponible repose sur les transfusions fréquentes et régulières, à vie, de culots de globules rouges. Ces transfusions entraînent à long terme une surcharge en fer qui met en jeu le pronostic vital du fait de l'atteinte cardiaque, et cause une morbidité significative due aux dépôts de fer hépatiques et glandulaires. Les complications cardiaques (insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme ou mort subite) constituent actuellement la première cause de mortalité chez les patients atteints de thalassémie majeure (environ 70% des décès¹⁵). L'âge médian au décès est actuellement de 40,0 ans chez les patients âgés de 12 ans ou plus pris en charge pour leur maladie.

Il s'agit d'une maladie altérant fortement la qualité de vie des patients. D'après une étude SNDS¹⁶, en moyenne, en 2016, les patients TDT sont venus en hôpital de jour pour transfusion 11 fois par an, 26% d'entre eux entre 13 et 17 fois, et 10% plus de 17 fois par an.

⁹ Cappellini MD, Motta I. New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):278-283.

¹⁰ TDT : transfusion dépendant thalassamia.

¹¹ Registre des Patients Thalassémiques en France.

¹² Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Recommandations pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans les bêta-thalassémies. Septembre 2011.

¹³ Marziali M, Isgrò A, Gaziev J et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell disease. Unicenter experience in a multi-ethnic population. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2009 Dec 26;1(1):e2009027.

¹⁴ Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? *Haematologica*. 2016 Jun;101(6):680-7.

¹⁵ Pennell D.J, Udelson J.E, Arai A.E. et al. Cardiovascular Function and Treatment in β -Thalassemia Major A Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013 ;128:281-308

¹⁶ Burden of disease, complications and costs of care for transfusion-dependent beta-thalassemia patients in France. A study with the French SNDS Database. Technical Report version 1.0; 25 avril 2019.

Dans le PNDS de 2008¹⁷, les objectifs de la prise en charge des patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions sont notamment d'améliorer l'espérance de vie, la morbidité et la qualité de vie des patients par :

- la correction de l'anémie avec un régime transfusionnel chronique afin d'assurer une croissance et une activité normales et réduire les manifestations de la dysérythropoïèse¹⁸,
- la recherche d'un donneur HLA-identique intrafamilial et l'évaluation de la faisabilité d'une GCSH. Celle-ci est proposée de préférence dans la petite enfance,
- la prévention des complications des transfusions au long cours, en premier lieu les complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes de la surcharge en fer,
- le dépistage à un stade présymptomatique et le traitement précoce des atteintes d'organe liées à la surcharge en fer par une intensification du traitement chélateur et un éventuel traitement symptomatique,
- le traitement des autres complications de la maladie.

Le besoin médical pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions, âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais sans donneur apparenté compatible disponible est actuellement partiellement couvert par le traitement symptomatique consistant en des transfusions fréquentes et régulières, à vie, de culots de globules rouges, associées aux chélateurs du fer.

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Juin 2008.

¹⁸ La dysérythropoïèse est à l'origine de plusieurs manifestations pathologiques de la TDT que les transfusions chroniques de globules rouges parviennent en partie à supprimer. Les paramètres mesurant la dysérythropoïèse comprennent la concentration du récepteur soluble de la transferrine dans le sang périphérique, le nombre et/ou la proportion de cellules érythroïdes immatures (réticulocytes et globules rouges nucléés) par rapport aux globules rouges matures dans le sang périphérique.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZYNTÉGLO (bétibéglogène autotemcel) sont les thérapeutiques utilisées pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais sans donneur apparenté HLA compatible disponible.

5.1.1 Médicaments

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH, le seul traitement disponible à visée symptomatique repose sur **les transfusions fréquentes et régulières, à vie, de culots de globules rouges associées aux médicaments chélateurs du fer** mentionnés dans le tableau ci-après. Les transfusions associées aux médicaments chélateurs du fer **sont un comparateur cliniquement pertinent de ZYNTÉGLO (bétibéglogène autotemcel)** qui a l'AMM chez les patients n'ayant pas de donneur apparenté HLA compatible disponible.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
DESFERAL (déféroxamine) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Hémosidérose secondaire	06/04/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
EXJADE (déférasirox) <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (>7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus. Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :	07/05/2014 (RI)	Important	Amélioration du service médical rendu : - mineure (ASMR IV) par rapport à déféroxamine (DESFERAL) dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (>7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus et - modérée (ASMR III) dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par déféroxamine (DESFERAL) est contre-indiqué ou inadapté chez les patients suivants : · présentant d'autres anémies, · âgés de 2 à 5 ans, · présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
		<p>- patients présentant d'autres anémies, - patients âgés de 2 à 5 ans, - patients présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).</p> <p>Traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.</p>	22/01/2014 (EI)		<p>transfusions sanguines peu fréquentes (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires). Dans la situation où FERRIPROX peut être utilisé (surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté), la commission de la Transparence ne peut se prononcer sur les performances respectives des deux médicaments faute de données comparatives. Dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté : Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).</p>	
FERRIPROX (déféripone) Swedish Orphan Biovitrum	Non	FERRIPROX associé à un autre chélateur est indiqué chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.	12/04/2000 (INS) 04/04/2018 (EI)	Important Important en association à DESFERAL (déféroxamine) Insuffisant en association à EXJADE (déférasirox)	12/04/2000 : Amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) par rapport à l'absence de traitement de recours lorsque la déféroxamine est contre-indiquée ou s'accompagne d'une toxicité sévère chez les patients présentant une thalassémie majeure. 04/04/2018 : en association à la déféroxamine (DESFERAL) : Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la déféroxamine en monothérapie dans la thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non
					principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace. En association au déférasirox (EXJADE) : Sans objet	

*classe pharmaco-thérapeutique, INS : inscription, EI : extension d'indication, RI : renouvellement d'inscription

5.1.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est le seul traitement curatif disponible de la β -thalassémie dépendante aux transfusions. En France, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est réservée aux patients sans comorbidité sévère avec un donneur apparenté HLA-identique intrafamilial disponible. Les patients relevant de l'indication de ZYNTEGLO, sont éligibles à une GCSH mais n'ont pas de donneur HLA géno-identique apparenté, ils ne peuvent donc pas bénéficier d'une allogreffe de CSH, qui n'est donc pas un comparateur cliniquement pertinent.

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH, le seul traitement disponible à visée symptomatique repose sur **les transfusions fréquentes et régulières, à vie, de culots de globules rouges associées aux chélateurs du fer, qui sont un comparateur cliniquement pertinent de ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel).**

Il peut éventuellement être proposé une greffe d'un donneur non apparenté HLA compatible, de sang placentaire voire d'un donneur haplo-identique. Ces situations qui restent rares, ne sont pas considérées comme un comparateur cliniquement pertinent de ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel).

► Conclusion

Le traitement symptomatique administré à vie reposant sur les transfusions sanguines fréquentes et régulières, associées aux chélateurs du fer cités dans le tableau ci-dessus, est un comparateur cliniquement pertinent de ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni, Allemagne, Italie	Oui	Idem	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) repose sur 2 études de phase I/II et une étude de phase III, mono bras, ouvertes, non comparatives, qui ont évalué son efficacité en termes d'indépendance aux transfusions¹⁹ (critère de jugement principal) et sa tolérance chez des patients avec une β -thalassémie dépendante aux transfusions :

- Etude HGB-205 de phase I/II, monocentrique, française^{20,21} qui a inclus 4 patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions de génotype non- β^0/β^0 traités par ZYNTEGLO.
- Etude HGB-204²² de phase I/II, multicentrique qui a inclus 18 patients β -thalassémiques dépendants aux transfusions, dont 10 avec un génotype non- β^0/β^0 traités par ZYNTEGLO.
- Etude HGB-207²³, de phase III, multicentrique, chez des patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions de génotype non- β^0/β^0 . Au *cut-off* le plus récent en date du 12/06/2019, 15 patients âgés de 12 ans et plus ont été traités par ZYNTEGLO. Le suivi médian total était de 16,9 mois (Min-Max : 6,9 – 26,3) pour les 10 patients évaluables pour le critère de jugement principal (avec une durée de suivi ≥ 12 mois après la dernière transfusion pour l'analyse du critère de jugement principal). Cette étude est toujours en cours.

Le laboratoire a aussi fourni des résultats issus d'une étude de suivi au long cours (13 ans, étude LTF-303) en cours, qui a inclus l'ensemble des patients (n=14) des 2 études HGB-205 et HGB- 204 qui ont terminé les 2 ans de suivi et 3 patients de l'étude HGB-207 ayant terminé les 2 ans de suivi.

¹⁹ Soit un taux d'Hb totale ≥ 9 g/dl (moyenne pondérée) maintenu sur une période continue ≥ 12 mois, en l'absence de transfusion sanguine.

²⁰ A phase 1/2 open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy of the β -hemoglobinopathies (sickle cell anemia and β -thalassemia major) by transplantation of autologous CD34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β^{A-T87Q} -globin vector (lentiGlobin BB305 drug product). Rapport final du 28/02/2018.

²¹ Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J et al. Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent β -Thalassemia. N Engl J Med. 2018 Apr 19;378(16):1479-1493.

²² A Phase 1/2, Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Subjects with β -Thalassemia Major by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral β^{A-T87Q} -Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product). Rapport intermédiaire Avril 2018.

²³ A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent β -Thalassemia, who do not have a β^0/β^0 Genotype, by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral β^{A-T87Q} -Globin Vector in Subjects ≤ 50 Years of Age. Rapport intermédiaire en date du 20/06/2018.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes ouvertes, non comparatives, de phase I, II (HGB 205 et HGB 204)

Référence	Etude HGB 205	Etude HGB 204
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02151526	N° d'enregistrement : NCT01745120
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance et la prise de greffe de ZYNTGLO chez des patients avec une β -thalassémie dépendante aux transfusions.	Evaluer la tolérance et l'efficacité du traitement par ZYNTGLO chez des patients avec une β -thalassémie dépendante aux transfusions.
Type de l'étude	Étude de phase I/II, monocentrique, non contrôlée, en ouvert.	Etude de phase I/II, multicentrique, non contrôlée, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 07/06/2013. Dates de <i>cut-off</i> : 11/10/2017 : analyse finale, 13/12/2018 : analyse la plus récente. Etude conduite dans 1 centre en France (Hôpital Necker à Paris).	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 05/09/2013. Dates de <i>cut-off</i> : 21/02/2018 : analyse finale, 13/12/2018 : analyse la plus récente. Etude conduite dans 6 centres dans 3 pays : Australie (1 centre), Etats-Unis (4 centres) et Thaïlande (1 centre).
Principaux critères d'inclusion	Patient : <ul style="list-style-type: none"> - âgé de 5 à 35 ans, - avec une β-thalassémie dépendante aux transfusions²⁴, quel que soit le génotype (β^0/β^0, β^+/β^+, β^F/β^0, β^S/β^S, β^S/β^0, β^S/β^+), avec un diagnostic confirmé par étude de l'hémoglobine. - stable et traité par chélateurs du fer. - éligible à une GCSH allogénique sur la base des recommandations médicales, mais sans donneur géno-identique apparenté, - traité et suivi depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé. 	Patient : <ul style="list-style-type: none"> - âgé de 12 à 35 ans, - avec une β-thalassémie dépendante aux transfusions, quel que soit le génotype (i.e. β^0/β^0 et non-β^0/β^0), et ayant reçu des transfusions de concentrés de globules rouges à un volume d'au moins 100 ml/kg/an OU à une fréquence d'au moins 8 transfusions/an, au cours des 2 années précédentes, - un taux d'hémoglobine documenté à l'inclusion ou pré-transfusion ≤ 7 g/dl, - cliniquement stable, avec un score de performance de Karnofsky ≥ 60, et éligible à une GCSH, - traité et suivi depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé.
Principaux critères de non inclusion	Patient : <ul style="list-style-type: none"> - avec un donneur apparenté HLA identique 10/10, sauf recommandation d'inclusion dans l'étude formulée par le Comité de Surveillance²⁵ après examen du cas, - avec un nombre de leucocytes $< 3 \times 10^9$ /l et/ou de plaquettes $< 120 \times 10^9$ /l, - ayant reçu une greffe allogénique, - ayant reçu de l'érythropoïétine au cours des 3 mois précédant le prélèvement de CSH, - ayant reçu une thérapie génique antérieure, 	Patient : <ul style="list-style-type: none"> - avec un nombre de leucocytes $< 3 \times 10^9$/l et/ou de plaquettes $< 100 \times 10^9$/l non lié à l'hypersplénisme, - avec un trouble hémorragique non corrigé, - ayant reçu une GCSH, - avec un débit de filtration glomérulaire estimé DFGe < 70 ml/min/1,73m², - avec des signes de surcharge en fer sévère qui, selon l'investigateur, ne permettent pas d'inclure le patient dans l'étude, - avec une affection rendant le patient inéligible à la GCSH

²⁴ La dépendance aux transfusions était définie par la nécessité de recevoir au moins 100 ml/kg/an de concentré de globules rouges.

²⁵ Le Comité de Surveillance ou comité scientifique et médical composé de 4 membres votants (dont 3 évaluateurs indépendants avec une expertise dans la bêta-thalassémie et/ou la drépanocytose) a été mis en place sur demande de l'ANSM.

	- ayant reçu un traitement par hydroxyurée au cours des 3 mois précédant le prélèvement de CSH.	
Schéma de l'étude	<p>L'étude comportait 4 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une phase de sélection des patients, • une phase de prélèvement des CSH par aphérèse et de production de ZYNTEGLO, • une phase de conditionnement myéloablatif et d'administration de ZYNTEGLO, • une phase de suivi jusqu'à 24 mois après l'administration de ZYNTEGLO pendant laquelle le traitement chélateur du fer était réalisé selon le protocole local. <p>Après la fin de la phase de suivi de 24 mois, tous les patients entraient dans l'étude de suivi LTF-303 conduite sur une période de 13 ans supplémentaires.</p>	
Traitements étudiés	<p>Les patients inclus recevaient jusqu'à 2 cycles d'un traitement de <u>mobilisation</u> cellulaire de filgrastim²⁶ et de plerixaflor²⁷, avec réalisation d'un hémogramme chaque jour de traitement pour adapter si besoin la dose de filgrastim. Une mesure du taux de cellules CD34+ dans le sang périphérique était faite le matin du jour de l'aphérèse. Les patients étaient <u>hypertransfusés</u> de façon à maintenir un taux d'hémoglobine ≥ 11 g/dl et ainsi limiter la dysérythropoïèse (pouvant compliquer l'isolement des cellules CD34+).</p> <p>Les cellules mononuclées du sang périphérique étaient prélevées par <u>aphérèse</u>, pour obtenir un total de 10×10^6 cellules CD34+/kg. Jusqu'à 3 procédures d'aphérèse étaient autorisées par cycle de mobilisation cellulaire.</p> <p>Les prélèvements cellulaires étaient ensuite transportés jusqu'au site de <u>production</u> de ZYNTEGLO²⁸. Les cellules excédentaires étaient conservées en cas de nécessité d'une procédure de secours.</p> <p>Les patients recevaient un <u>conditionnement</u> myéloablatif. Un conditionnement par busulfan en monothérapie, était administré^{29,30} en perfusion IV à la dose de 3,2 mg/kg/j pendant 4 jours consécutifs. Les concentrations plasmatiques en busulfan étaient contrôlées, avec une adaptation de dose le cas échéant (objectif d'aire sous la courbe des concentrations de 4 000 à 5 200 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$). Ce contrôle était poursuivi jusqu'à ce que le busulfan ne soit plus détectable dans le sang.</p> <p>ZYNTEGLO était administré en une unique perfusion, à la dose minimale de $3,0 \times 10^6$ cellules CD34+/kg, 2 à 4 jours après la fin du conditionnement par busulfan.</p>	<p>Les patients inclus recevaient jusqu'à 2 cycles d'un traitement de <u>mobilisation</u> cellulaire à base de filgrastim²⁶ et de plerixaflor²⁷.</p> <p>Au cours des 30 jours précédents, et durant la procédure de mobilisation/aphérèse, le protocole de <u>transfusion</u> du patient était modifié pour maintenir un taux d'hémoglobine minimum de 10 g/dl et limiter la dysérythropoïèse.</p> <p>Les cellules mononuclées CD34+ du sang périphérique étaient prélevées par <u>aphérèse</u>, pour obtenir un total de 10×10^6 cellules CD34+/kg. Jusqu'à 5 séances d'aphérèse étaient autorisées par cycle de mobilisation cellulaire. Si 2 cycles de mobilisation étaient nécessaires pour collecter un nombre de cellules suffisant alors 2 transductions étaient réalisées, une pour chacun des cycles de mobilisation et chaque résultat de transduction était considéré comme un produit de ZYNTEGLO différent. Si 2 cycles de mobilisation à au moins 2 semaines d'intervalle ne permettaient pas d'obtenir suffisamment de cellules CD34+ de réserve en cas de procédure de secours, un prélèvement de moelle osseuse pouvait être réalisé.</p> <p>Les prélèvements cellulaires étaient transportés jusqu'au site de <u>production</u> de ZYNTEGLO.</p> <p>Les patients recevaient un <u>conditionnement</u> myéloablatif par busulfan en monothérapie en perfusion IV à la dose de 3,2 mg/kg en 1 administration quotidienne pendant 4 jours consécutifs. La dose pouvait être fractionnée à 0,8 mg/kg administrés toutes les 6 heures pendant 4 jours consécutifs.</p> <p>Les concentrations plasmatiques en busulfan étaient contrôlées, conduisant à une modification de dose le cas échéant (objectif d'aire sous la courbe des concentrations de 3 600 à 5 000 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ pour les patients recevant une seule dose quotidienne et 900 à 1 200 $\mu\text{M} \cdot \text{min}$ par 6 heures pour ceux recevant une administration toutes les 6 heures).</p>

²⁶ Posologie de filgrastim : étude HGB-205 : 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ toutes les 12 à 24h, par voie sous-cutanée pendant 5 à 6 jours. Etude HGB-204 : 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ pour les patients non splénectomisés et de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{j}$ (splénectomisés), par voie sous-cutanée pendant 5 à 6 jours

²⁷ Posologie de plerixafor : étude HGB-205 : 0,24 mg/kg/j par voie sous-cutanée à partir du 5^{ème} jour de traitement par filgrastim. Etude HGB-204 : 0,24 mg/kg/j par voie sous-cutanée à partir du 4^{ème} jour de traitement par filgrastim.

²⁸ Laboratoire de Thérapie Cellulaire et Génique [LTCG] de l'hôpital Necker enfants malades (Paris).

²⁹ Ciurea SO, Andersson BS (2009) Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 15:523–36.

³⁰ Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al (2009) Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. Biol Blood Marrow Transplant 15:1628–33

		ZYNTEGLO était administré en une unique perfusion (ou 2 perfusions consécutives pour les patients ayant 2 produits de ZYNTGLO disponibles), à la dose minimale de $3,0 \times 10^6$ cellules CD34+/kg, au moins 72 h après la fin du conditionnement par busulfan.
Critère de jugement principal	<p><u>Défini dans le protocole</u> : volume de transfusion sanguine nécessaire (en ml/kg) après l'administration de ZYNTGLO, par mois et par an. Nombre total de jours d'hospitalisation (après la sortie de l'hôpital suite à l'administration de ZYNTGLO à 6, 12 et 24 mois.</p> <p><u>Dans le dossier soumis aux autorités d'enregistrement</u>³¹ Caractérisation de l'indépendance transfusionnelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients atteignant une moyenne pondérée d'Hb totale ≥ 9 g/dl maintenue sur une période continue ≥ 12 mois, en l'absence de transfusion sanguine. Ce taux devait être retrouvé à 24 mois post-traitement, - durée de l'indépendance transfusionnelle, - délai entre l'administration de ZYNTGLO et la dernière transfusion sanguine post-traitement, précédant l'indépendance transfusionnelle, - délai d'obtention de l'indépendance transfusionnelle par rapport à l'administration de ZYNTGLO, - moyenne pondérée du taux d'Hb totale³² au cours de l'indépendance transfusionnelle. <p>Caractérisation de la réduction des besoins transfusionnels :</p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50, 60, 75, 90 ou 100% du volume moyen annuel de transfusions sur la période du 6^{ème} mois post-traitement à la dernière visite du suivi, par rapport à celui au cours des 2 ans précédant l'inclusion, - fréquence des transfusions (nombre par an) sur la période du 6^{ème} mois post-traitement à la dernière visite du suivi (normalisé sur 12 mois), et évolution par rapport à celle au cours des 2 ans précédant l'inclusion, - volume moyen annuel de transfusion (ml/kg/an) sur la période du 6^{ème} mois post-traitement à la dernière visite du suivi, et évolution par rapport à celui rapporté au cours des 2 ans précédant l'inclusion, - moyenne pondérée du nadir du taux d'Hb³³ sur la période du 6^{ème} mois post-traitement à la dernière visite du suivi, et évolution par rapport à celle rapportée au cours des 2 ans précédant l'inclusion. 	<p><u>Défini dans le protocole</u> : proportion de patients ayant une production maintenue d'HbA^{T87Q} $\geq 2,0$ g/dl entre le mois 18 et le mois 24.</p> <p><u>Dans le dossier soumis aux autorités d'enregistrement</u> : proportion de patients répondant aux critères d'indépendance transfusionnelle, i.e. taux d'Hb totale ≥ 9 g/dl (moyenne pondérée) maintenue sur une période continue ≥ 12 mois, en l'absence de transfusion.</p>

³¹ Ajouté dans le plan d'analyse statistique en accord avec les autorités réglementaires pour permettre des comparaisons inter-études et démontrer la consistance des résultats dans le programme de développement.

³² La moyenne pondérée peut être considérée comme une aire sous la courbe moyenne du taux d'Hb en fonction du temps.

³³ La moyenne pondérée peut être considérée comme une aire sous la courbe moyenne du nadir taux d'Hb en fonction du temps. Le nadir est défini comme la valeur d'Hb la plus proche de la transfusion et au minimum dans les 3 jours avant celle-ci.

<p>Parmi les critères de jugement secondaires</p>	<p>Variation de la surcharge martiale, évaluée par la variation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la concentration hépatique en fer (LIC) par rapport à l'inclusion, évaluée par IRM ou par dispositif d'interférence quantique supraconducteur (SQUID), - du T2* cardiaque par rapport à l'inclusion, évaluée par IRM, - de la ferritinémie par rapport à l'inclusion. <p>Variation dans l'utilisation de chélateurs du fer et de phlébotomies, évaluée par la proportion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de patients ayant arrêté les chélateurs pendant au moins 6 mois avant la visite à 24 mois, - de patient traités par saignées après l'administration de ZYNTEGLO et jusqu'à la dernière visite de suivi. <p>Nombre d'hospitalisations et nombre de jours d'hospitalisation après la sortie de l'hôpital suite à l'administration de ZYNTEGLO et jusqu'à la dernière visite de suivi, et évolution par rapport à ceux au cours des 2 ans précédant l'inclusion.</p> <p>Tolérance</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Caractérisation de l'indépendance transfusionnelle - Caractérisation de la réduction des besoins transfusionnels - Variation de la surcharge martiale - Variation de l'utilisation des chélateurs du fer et des saignées <ul style="list-style-type: none"> - Nombre d'hospitalisation et nombre de jours d'hospitalisation après la sortie de l'hôpital post-administration de ZYNTEGLO et jusqu'à la dernière visite de suivi. - Evolution de la qualité de vie évaluée par les questionnaires EQ-5D³⁴, SF-36³⁵ et PedsQL HRQoL³⁶. - Tolérance
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon n'a pas été déterminée par des méthodes statistiques.</p> <p>Quatre patients atteints de β-thalassémie non-β0/β0 dépendante aux transfusions ont été inclus.</p>	<p>La taille de l'échantillon n'a pas été déterminée par des méthodes statistiques. Il était prévu d'inclure jusqu'à 18 patients dont 3 adolescents (entre 12 et 17 ans) et 10 patients de génotype non-β0/β0. Sur une hypothèse de 70% des patients atteignant le critère de jugement principal d'efficacité défini dans le protocole, la borne inférieure de l'IC à 95% sur ce résultat serait de 39% chez les non-β0/β0.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Population en intention de traiter (ITT) : tous les patients ayant débuté une procédure, quelle qu'elle soit, en lien avec l'administration de ZYNTEGLO, Population transplantée (TP) : tous les patients traités par ZYNTEGLO.</p> <p>Population avec prise de greffe (SEP) : tous les patients avec une prise de la greffe après administration de ZYNTEGLO.</p> <p>Aucune analyse statistique n'a été effectuée. Un intervalle de confiance unilatéral à 95% était calculé selon une méthode exacte de Clopper-Pearson pour les critères de jugement principaux d'efficacité.</p> <p>Les critères de jugement de tolérance ont été évalués sur la population ITT. EI tous grades : recueil entre l'inclusion et le jour 30 post administration de ZYNTEGLO, EI grade ≥ 2 : recueil entre l'inclusion et le 12^{ème} mois post administration de ZYNTEGLO, EI jugés liés au traitement par ZYNTEGLO : recueil entre l'administration de ZYNTEGLO et le 24^{ème} mois post-traitement, EIG : recueil entre l'inclusion et le 24^{ème} mois post administration de ZYNTEGLO.</p>	

³⁴ EQ-5D : Questionnaire général d'évaluation de la qualité de vie portant sur 5 domaines : mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleurs/gêne et anxiété/dépression.

³⁵ SF-36 : Questionnaire général d'évaluation de la qualité de vie en 36 questions portant sur 4 aspects physiques : fonction physique, atteinte physique, douleur corporelle et santé générale et 4 aspects mentaux : vitalité, sociabilité, atteinte émotionnelle et santé mentale.

³⁶ PedsQL : Questionnaire de qualité de vie adapté aux patients pédiatriques, composé de 23 items répartis dans 4 domaines (physique, émotionnel, social et scolaire). Chaque item est noté de 0 (jamais) à 4 (presque toujours).

Résultats :

Les résultats des études HGB-204 et HGB-205 sont présentés au cut-off du 13/12/2018.

Effectifs

Au total, 15 patients β -thalassémiques non- β^0/β^0 ont eu une mobilisation cellulaire (population ITT), dont 11 dans l'étude HGB-204 (qui a inclus 18 patients β -thalassémiques dépendants aux transfusions, dont 11 avec un génotype non- β^0/β^0) et 4 dans l'étude HGB-205 (soit la totalité de l'effectif).

Sur ces 15 patients ayant eu une mobilisation, 14 ont été traités par ZYNTEGLO et tous ont obtenu un succès de la prise de greffe (résultats combinés des 2 études). La mobilisation a été un échec pour le 1^{er} patient inclus dans l'étude HGB-204 car il n'avait reçu que du filgrastim, il n'a pas été traité par ZYNTEGLO.

Principales caractéristiques à l'inclusion des patients traités par ZYNTEGLO

Les 14 patients qui ont été traités par ZYNTEGLO étaient âgés de 18,5 ans en médiane au moment de l'inclusion, dont une majorité (10) âgés de plus de 18 ans. Aucun patient âgé de moins de 12 ans n'a été inclus. Le génotype le plus fréquent était β^E/β^0 (9 patients). Au total, 6/14 patients avaient été splénectomisés. Au cours des 2 ans précédant l'inclusion, les patients avaient reçu une médiane de 154,8 ml/kg/an de concentré de globules rouges, avec un nombre médian de transfusions par an de 13,0 (soit plus d'une transfusion par mois).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (Population TP)

HGB-205 et HGB-204	HGB-205 N=4	HGB-204 N=10	Total N=14
Age médian à l'inclusion, années (Min-Max)	17,5 (16-19)	19,5 (16-34)	18,5 (16-34)
Groupe d'âge, n			
≥ 18 ans	2	8	10
≥ 12 - < 18 ans	2	2	4
Sexe, n			
Homme	2	3	5
Femme	2	7	9
Type			
Asiatique	2	8	10
Caucasien	2	2	4
Génotype			
β^E/β^0	3	6	9
β^+/β^+	1	2	3
β^+/β^0	0	1	1
Autre	0	1	1
Splénectomie	3	3	6
Statut de la surcharge martiale à l'inclusion			
n disponibles	4	10	14
LIC médiane, mg/g (Min-Max)	11,1 (3,9-14,0)	5,65 (1,2-26,4)	8,15 (1,2-26,4)
T2* cardiaque médian, ms (Min-Max)	33,0 (29-46)	37,5 (27-54)	36,5 (27-54)
n disponibles	4	3	3
Ferritinémie, pmol/l (Min-Max)	185,4 (2 139-7 097)	135,2 (1 643-8 629)	135,2 (1 643-8 629)
Antécédents de transfusions au cours des 2 ans précédant l'inclusion			
Nombre médian de transfusion, n/an (Min-Max)	12,5 (10,5-13,0)	13,8 (10,0-16,5)	13,0 (10,0-16,5)
Volume médian de transfusion, ml/kg/an (Min-Max)	181,9 (138,8-197,3)	151,3 (140,0-234,5)	154,8 (138,8-234,5)
Médiane de la moyenne pondérée du nadir du taux d'Hb, g/dl (Min-Max)	9,4 (8,1-10,8)	9,1 (7,0-9,8)	9,1 (7,0-10,8)
Age médian au moment de :			
La 1 ^{ère} transfusion, mois (Min-Max)	21,0 (1-84)	30,0 (0-132)	30,0 (0-132)
Début de transfusions fréquentes, mois (Min-Max)	21,0 (1-168)	72,0 (8-312)	54,0 (1-312)
Début de la chélation du fer, années (Min-Max)	3,5 (1-12)	7,5 (2-26)	7,0 (1-26)

Tous les patients ont complété le suivi jusqu'à 2 ans et ont été inclus dans l'étude de suivi LTF303 (cf. paragraphe 8.1.3). La médiane de suivi au moment du cut-off était de 40,5 mois.

Tableau 2 : Disposition des patients non-β0/β0 au moment du *cut-off* (Population ITT)

HGB-205 et HGB-204	HGB-205 N=4	HGB-204 N=11	Total N=15
Nombre de patients ayant débuté la mobilisation	4	11	15
Nombre de patients traités par ZYNTEGLO	4	10	14
Nombre de patients avec prise de greffe	4	10	14
Durée de suivi, mois			
Médiane (Min-Max)	47,3 (37,2-58,6)	38,4 (29,3-53,8)	40,5 (29,3-58,6)
Nombre de patients avec un suivi d'au moins :			
24 mois	4	10	14
36 mois	4	7	11
48 mois	2	3	5
60 mois	1	0	1

► Critère de jugement principal (évalué par les investigateurs), population TP

Proportion de patients répondant aux critères définissant l'indépendance transfusionnelle

Parmi les 14 patients non-β0/β0 traités par ZYNTEGLO, 11 patients (78,6%) ont atteint l'indépendance transfusionnelle.

Tableau 3 : Proportion de patients atteignant l'indépendance transfusionnelle (Population TP)

HGB-205 et HGB-204	HGB-205 N=4	HGB-204 N=10	Total N=14
Proportion de patients atteignant l'indépendance transfusionnelle au cours du suivi, n/N	3/4	8/10	11/14

La dernière transfusion post-traitement par ZYNTEGLO avait eu lieu en moyenne 1,78 mois après son administration. L'indépendance transfusionnelle a été maintenue durant tout le suivi, avec une durée moyenne de 47,43 mois au moment du *cut-off*. La moyenne pondérée d'hémoglobine totale pendant la période d'indépendance transfusionnelle a été de 10,97 g/dl.

Tableau 4 : Caractéristiques de l'indépendance transfusionnelle (Population TP)

HGB-205 et HGB-204	Patients non-β0/β0 ayant atteint l'indépendance transfusionnelle		
	HGB-205 N=3	HGB-204 N=8	Total N=11
Délai moyen entre le traitement et la dernière transfusion post-traitement, mois (ET)	0,32 (0,14)	2,33 (2,10)	1,78 (1,99)
Durée moyenne de l'indépendance transfusionnelle*, mois (ET)	36,39 (8,66)	47,43 (11,16)	39,40 (10,20)
Taux pondéré moyen d'Hb totale au cours de la période d'indépendance transfusionnelle, g/dl (ET)	11,61 (1,29)	10,72 (1,35)	10,97 (1,33)

ET=Ecart Type

* Aucun patient n'avait perdu l'indépendance transfusionnelle au moment du *cut-off* aussi cette durée correspond au suivi médian disponible à partir de la confirmation de l'indépendance transfusionnelle

Au total, 3 patients n'ont pas atteint l'indépendance transfusionnelle :

- Un patient de l'étude HGB-204, a vu ses besoins transfusionnels réduits (-43,2% du volume et de -15,8% du nombre de transfusions à la dernière visite par rapport à l'inclusion) mais a nécessité des transfusions régulières pour maintenir un taux d'hémoglobine totale >8 g/dl ;
- Un autre patient de l'étude HGB-204 a maintenu un taux d'hémoglobine totale >8 g/dl en l'absence de transfusion pendant une partie de l'étude, malgré un taux d'Hb^{T87Q} faible et grâce à une production endogène d'HbE (2,26 g/dl au 24^{ème} mois) et d'HbF (1,05 g/dl au 24^{ème} mois). Il a reçu 3 transfusions occasionnelles au cours de l'étude (réduction de -72,6% du volume et -57,1% du nombre de transfusions à la dernière visite par rapport à l'inclusion),
- Un patient de l'étude HGB-205 n'a pas nécessité de transfusion au cours du suivi et jusqu'au moment du *cut-off* mais n'a pas atteint la valeur seuil de taux d'Hb totale pour répondre à la définition de l'indépendance transfusionnelle (i.e. ≥9 g/dl), avec un niveau moyen d'Hb totale entre le mois 6 et la dernière visite de 8,5 g/dl.

► Critères de jugement secondaires évalués par les investigateurs, population TP

Le taux d'Hb totale était stable et compris entre 9 et 12 g/dl tout au long du suivi chez les patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle.

Il a été observé une augmentation rapide et importante du taux d'HbA^{T87Q}³⁷ et du VCN-PB³⁸ jusqu'aux mois 6 et 9, puis une stabilisation jusqu'à la fin du suivi. Le VCN-PB et la production d'HbA^{T87Q} sont 2 paramètres liés. Une analyse complémentaire sur les données groupées de l'ensemble des études du développement clinique de ZYNTEGLO chez les patients non-β0/β0 a confirmé la corrélation attendue entre ces critères ($R^2=0,8267$, $p<0,0001$). Une analyse complémentaire a confirmé la corrélation entre le VCN-DP³⁹ et le VCN-PB ($R^2=0,5432$, $p<0,0001$). Ces deux résultats ont mis en évidence l'importance de disposer d'un produit final avec un VCN-DP suffisant pour conduire à une expression d'HbA^{T87Q} permettant d'atteindre un taux d'Hb totale $\geq 9,0$ g/dl. Il est considéré qu'un VCN-DP $>2,0$ c/dg est généralement prédictif d'un taux d'HbA^{T87Q} compris entre 8 et 10 g/dl après stabilisation.

L'évolution de la surcharge en fer au cours du temps était difficilement interprétable en raison :

- du régime d'hypertransfusion obligatoire pendant la période de mobilisation cellulaire et de l'arrêt des chélateurs au moins une semaine avant la procédure de conditionnement, responsables d'une augmentation de la surcharge en fer au cours des premiers mois post-traitement chez la plupart des patients,
- du recul encore trop faible pour certains patients, notamment pour prendre en compte le délai nécessaire à la réversibilité de l'accumulation ferrique avec les traitements chélateurs,
- du nombre de données disponibles limité.

7.1.2 Etude ouverte, non comparative, de phase III (HGB 207)

Référence	Etude HGB 207
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02906202
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du traitement par ZYNTEGLO chez des patients ≤ 50 ans avec une β -thalassémie dépendante aux transfusions de génotype non- $\beta 0/\beta 0$.
Type de l'étude	Etude de phase III, non contrôlée, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 29/07/2016. Date du <i>cut-off</i> : 13/12/2018 correspondant à l'analyse la plus récente. Etude conduite dans 9 centres dans 6 pays : France (1 centre), Allemagne (1 centre), Etats-Unis (3 centres), Italie (1 centre), Royaume-Uni (2 centres) et Thaïlande (1 centre).
Principaux critères d'inclusion	Patient : <ul style="list-style-type: none">- âgé ≤ 50 ans,- avec une TDT et ayant reçu des transfusions à un volume ≥ 100 ml/kg/an ou à une fréquence ≥ 8 transfusions par an, au cours des 2 années précédentes,- cliniquement stable, avec un score de performance de Karnofsky ≥ 80 pour les adultes et un score de Lansky ≥ 80 pour les enfants et adolescents (<16 ans), et éligibles à une GCSH,- traité et suivi depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé.
Principaux critères de non inclusion	Patient avec : <ul style="list-style-type: none">- une mutation caractérisant un génotype $\beta 0$ sur les 2 allèles HBB. Une mutation IVS I-110 (G>A) (HBB:c.93-21G>A selon la nomenclature de la société de variation du génome human [HGVS]) était considérée comme équivalente à une mutation $\beta 0$,

³⁷ L'expression du gène conduit à la production d'HbA^{T87Q} ayant une activité et une cinétique comparable à l'HbA normale.

³⁸ L'évolution du nombre de copies de vecteurs (VCN) dans le sang périphérique (VCN-PB) a été suivie de façon à évaluer le maintien dans le temps de l'expression du gène modifié. Le VCN reflète à la fois le nombre de cellules porteuses du gène thérapeutique et le nombre de copies de ce gène par cellule.

³⁹ Nombre de copies de vecteurs dans le produit fini ZYNTEGLO.

	<ul style="list-style-type: none"> - un nombre de leucocytes $<3 \times 10^9/l$ et/ou de plaquettes $<100 \times 10^9/l$ non lié à l'hypersplénisme, - un trouble hémorragique non corrigé, - ayant reçu une GCSH, - un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) $<70 \text{ ml/min/1,73m}^2$, - des signes de surcharge en fer sévère ne permettant pas, selon l'investigateur, pas d'inclure le patient dans l'étude, - un donneur apparenté HLA compatible⁴⁰.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	Sans objet.
Schéma de l'étude	<p>L'étude comportait 4 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une phase de sélection, - une phase de prélèvement des CSH par aphérèse et de production de ZYNTGLO, - une phase de conditionnement myéloablatif et d'administration du traitement par ZYNTGLO, - une phase de suivi jusqu'à 24 mois après l'administration de ZYNTGLO. <p>Après la fin de la phase de suivi de 24 mois, les patients entraient dans l'étude LTF-303 de suivi sur une période de 13 ans.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients inclus recevaient jusqu'à 2 cycles d'un traitement de mobilisation cellulaire à base de filgrastim ($10 \mu\text{g/kg/j}$ pour les patients non splénectomisés ou $5 \mu\text{g/kg/j}$ (splénectomisés), par voie sous-cutanée pendant 5 à 6 jours) et de plerixaflor ($0,24 \text{ mg/kg/j}$ par voie sous-cutanée à partir du 4^{ème} jour de traitement par filgrastim). Le protocole de transfusion était modifié pour maintenir un taux d'hémoglobine minimum de 11 g/dl au cours de la période de mobilisation et jusqu'à ≤ 30 jours avant le début de la période de conditionnement, pour limiter la dysérythropoïèse (pouvant compliquer l'isolement des cellules CD34+).</p> <p>Les cellules mononuclées CD34+ du sang périphérique étaient prélevées par aphérèse, pour obtenir un produit final contenant 5×10^6 cellules CD34+/kg. Jusqu'à 3 séances d'aphérèse étaient autorisées par cycle de mobilisation cellulaire. En cas de nécessité de 2 cycles de mobilisation, 2 transductions étaient réalisées, une pour chacun des cycles de mobilisation et chaque résultat de transduction était considéré comme un produit de ZYNTGLO différent. Si 2 cycles de mobilisation à au moins 2 semaines d'intervalle ne permettaient pas d'obtenir suffisamment de cellules CD34+ de réserve en cas de procédure de secours, alors un prélèvement de moelle osseuse pouvait être réalisé. Les prélèvements cellulaires étaient ensuite transportés jusqu'au site de production de ZYNTGLO⁴¹.</p> <p>Les patients recevaient un conditionnement myéloablatif par busulfan en monothérapie en perfusion IV à la dose de $3,2 \text{ mg/kg}$ en 1 administration quotidienne (ou à une dose fractionnée à $0,8 \text{ mg/kg}$ toutes les 6 heures) pendant 4 jours consécutifs.</p> <p>Les cellules autologues CD34+ transduites du produit final étaient décongelées. Le produit était administré en une unique perfusion (ou 2 perfusions consécutives pour les patients ayant 2 produits de ZYNTGLO disponibles), à la dose minimale de $5,0 \times 10^6$ cellules CD34+/kg, au moins 48 h après la fin du conditionnement par busulfan.</p>
Critère de jugement principal	<p>Proportion de patients répondant aux critères définissant l'indépendance transfusionnelle soit un taux d'Hb totale $\geq 9 \text{ g/dl}$ (moyenne pondérée) maintenu sur une période continue ≥ 12 mois, en l'absence de transfusion sanguine.</p> <p>Un événement unique de transfusion pour une chirurgie, un traumatisme, une infection par le parvovirus ou un sepsis n'était pas pris en compte dans la définition de l'indépendance transfusionnelle.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Proportion de patients répondant aux critères définissant l'indépendance transfusionnelle à 24 mois.</p> <p><u>Caractérisation de l'indépendance transfusionnelle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - durée de l'indépendance transfusionnelle, - délai entre l'administration de ZYNTGLO et la dernière transfusion sanguine (post-traitement) précédant l'indépendance transfusionnelle,

⁴⁰ Selon les régions, les patients avec un donneur non apparenté HLA compatible pouvaient également être non éligibles.

⁴¹ Pour les patients traités en Europe dans un laboratoire en Allemagne (Munich).

	<ul style="list-style-type: none"> - délai d'obtention de l'indépendance transfusionnelle par rapport à l'administration de ZYNTEGLO, - moyenne pondérée du nadir du taux d'Hb⁴² au cours de l'indépendance transfusionnelle, - proportion de patient répondant à la définition de l'indépendance transfusionnelle lors de la visite de fin d'étude, - survie sans transfusion. <p><u>Caractérisation de la réduction des besoins transfusionnels :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - proportion de patients ayant une réduction d'au moins 50, 60, 75, 90 ou 100% du volume moyen de transfusions pendant la période entre la sortie de l'hôpital et la dernière visite disponible, par rapport à celui rapporté au cours des 2 ans précédant l'inclusion, - fréquence des transfusions pendant la période entre la sortie de l'hôpital et la dernière visite disponible, et évolution par rapport à celle rapportée au cours des 2 ans précédant l'inclusion, - volume moyen de transfusions (ml/kg) pendant la période entre la sortie de l'hôpital et la dernière visite disponible, et évolution par rapport à celui rapporté au cours des 2 ans précédant l'inclusion, - moyenne pondérée du nadir du taux d'hémoglobine (g/dl) <p><u>Autres critères secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation dans l'utilisation des chélateurs du fer évaluée par : <ul style="list-style-type: none"> o la proportion de patients ayant arrêté les chélateurs pendant au moins 6 mois, o la variation de la dose des chélateurs du fer par rapport à l'inclusion chez les patients n'ayant pas arrêté les chélateurs pendant au moins 6 mois. - Variation de la surcharge martiale, évaluée par : <ul style="list-style-type: none"> o la variation de la concentration hépatique en fer (LIC) à 12 et 24 mois par rapport à l'inclusion, évaluée par IRM, o la variation du T2* cardiaque à 12 et 24 mois par rapport à l'inclusion, évalué par IRM, o la variation de la ferritinémie au cours des 24 mois de suivi par rapport à l'inclusion. - Evolution de la dysérythroïèse au cours du suivi - Evolution de la qualité de vie évaluée à l'aide des questionnaires : <ul style="list-style-type: none"> o PedsQL chez les patients pédiatriques, o EQ-5D-Y et PedsQL chez les adolescents, o EQ-5D, FACT-BMT⁴³ et SF-36 chez les adultes. <p>Evolution des consommations de soins (incluant le nombre de transfusions, le nombre d'hospitalisation et l'utilisation de chélateurs du fer) par rapport à l'inclusion.</p> <p>Tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prise de greffe, - Fréquence et sévérité des événements indésirables (EI) et des anomalies biologiques, - Mortalité liée à la transplantation au cours des 100 jours et des 365 jours suivant l'administration de ZYNTEGLO, - Survie globale, - Détection de lentivirus compétents pour la réplication, dérivés du vecteur de ZYNTEGLO, <p>Caractérisation des événements de mutagenèse insertionnelle conduisant à une dominance clonale.</p>
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon n'a pas été déterminée par des méthodes statistiques. Il était prévu d'inclure jusqu'à 23 patients dont 15 âgés entre 12 et 50 ans (cohorte 1, avec

⁴² La moyenne pondérée peut être considérée comme une aire sous la courbe moyenne du nadir du taux d'Hb en fonction du temps. Le nadir est défini comme la valeur d'Hb la plus proche de la transfusion et au minimum dans les 3 jours avant celle-ci.

⁴³ FACT-BMT: Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant. Ce questionnaire évalue la qualité de vie générale des patients ayant reçu une GCSH par l'intermédiaire de 34 items évaluant 5 dimensions générales (Bien-être physique, social/familial, émotionnel et fonctionnel ainsi les relations avec le médecin) et 12 items supplémentaires spécifiquement adaptés aux patients greffés. Chaque item est noté de 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup) sur une échelle de Likert.

	<p>au moins 5 patients âgés de 12 à 18 ans) [et au moins 8 doivent avoir moins de 12 ans (cohorte 2)].</p> <p>En faisant l'hypothèse que 60% des patients atteignaient le critère de jugement principal d'efficacité (indépendance transfusionnelle), la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% sur ce résultat serait de 32,3% dans la cohorte 1 [et de 24,5% dans la cohorte 2].</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population en intention de traiter (ITT) : tous les patients ayant débuté une procédure, quelle qu'elle soit, en lien avec l'administration de ZYNTEGLO.</p> <p>Population transplantée (TP) : tous les patients ayant reçu le traitement par ZYNTEGLO.</p> <p>Population avec prise de greffe (SEP) : tous les patients avec une prise de la greffe après administration de ZYNTEGLO.</p> <p>Aucune analyse statistique n'a été effectuée. Pour certains critères un intervalle de confiance unilatéral à 97,5% pouvait être calculé, selon une méthode exacte de Clopper-Pearson.</p> <p>La tolérance a été évaluée sur la population ITT. Tous les EI ont été recueillis tout au long du suivi quel que soit leur type ou leur sévérité.</p>

Résultats :

Effectifs

La population ITT comprenait 23 patients : 7 patients inclus âgés de moins de 12 ans⁴⁴ et 16 patients âgés de 12 ans et plus. Les résultats présentés ci-après concernent uniquement la cohorte des 16 patients âgés de plus de 12 ans, conformément à l'AMM de ZYNTEGLO. Sur 16 patients ayant débuté la procédure de mobilisation, 15 ont reçu le traitement par ZYNTEGLO. Une patiente n'a pas reçu le traitement (conditionnement et ZYNTEGLO) en raison d'une grossesse survenue entre la phase de mobilisation et de conditionnement.

Principales caractéristiques à l'inclusion des patients de 12 ans et plus traités par ZYNTEGLO

Les 15 patients traités par ZYNTEGLO étaient âgés de 20,0 ans en médiane au moment de l'inclusion, 9 avaient 18 ans ou plus, avec une majorité de femmes (8). Le génotype le plus fréquent était β^+/β^0 (6 patients). Quatre patients avaient été splénectomisés.

Au cours des 2 ans précédant l'inclusion, les patients avaient reçu un nombre médian de transfusions par an de 17,5 (soit une transfusion toutes les 3 semaines).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (Population ITT, Population TP)

HGB-207	Patients inclus N=16	Patients traités N=15
Age médian à l'inclusion, années (Min-Max)	20,0 (12-34)	20,0 (12-34)
Groupe d'âge, n		
≥18 ans	10	9
≥12 - <18 ans	6	6
Sexe, n		
Homme	7	7
Femme	9	8
Type		
Asiatique	10	9
Caucasien	6	6
Génotype		
β^+/β^0	7	6
β^E/β^0	5	5
β^+/β^+	4	4
Splénectomie	5	4
Antécédents de transfusions au cours des 2 ans précédant l'inclusion		
Volume médian de transfusion, ml/kg/an (Min-Max)	191,65 (118,7-251,3)	192,9 (152,3-251,3)
Nombre médian de transfusion, n/an (Min-Max)	17,25 (11,5-37,0)	17,5 (11,5-37,0)
Médiane de la moyenne pondérée du nadir du taux d'hémoglobine, g/dl (Min-Max)	9,58 (7,5-11,0)	9,6 (7,5-11,0)
Age médian au moment de :		

⁴⁴ L'indication AMM de ZYNTEGLO concerne uniquement les patients âgés de plus de 12 ans.

HGB-207	Patients inclus N=16	Patients traités N=15
La 1 ^{ère} transfusion, mois (Min-Max)	11,0 (4-84)	10,0 (4-84)
Début des transfusions fréquentes, mois (Min-Max)	90,0 (6-216)	84,0 (6-216)
Début de la chélation du fer, années (Min-Max)	4,5 (0,5-17,0)	4,0 (1-17)

Douze patients ont eu un seul cycle de mobilisation et 3 patients en ont eu 2. Tous les patients ont reçu du busulfan. Les patients ont reçu ZYNTGLO à la dose médiane de 7,4 x10⁶ cellules CD34+/kg (Min-Max : 5,0 - 19,4 x10⁶ cellules/kg) en une ou deux perfusions. Le VCN médian dans le produit de ZYNTGLO administré était de 3,4 c/dg [Min-Max : 2,4 - 5,6 c/dg].

La prise de greffe a été un succès pour les 15 patients traités par ZYNTGLO. La durée de suivi était d'au moins 6 mois pour la totalité des 15 patients, d'au moins 12 mois pour 11 patients et d'au moins 24 mois pour 3 patients. Le suivi médian total était de 16,9 mois (Min-Max : 6,9 – 26,3) pour les 10 patients évaluables et de 11,6 mois (Min-Max : 0,9-26,3) pour les 15 patients traités.

► Critère de jugement principal évalué par les investigateurs (Population TP)

Proportion de patients répondant aux critères définissant l'indépendance transfusionnelle

Au *cut-off* du 12/06/2019, la durée de suivi était ≥12 mois après la dernière transfusion pour l'analyse du critère de jugement principal chez 10 patients sur les 15 traités par ZYNTGLO. Parmi ces 10 patients, 9 avaient atteint l'indépendance transfusionnelle telle que définie dans le protocole (90,0%, IC95% [55,5% ; 99,7%]). Aucun des 9 patients n'avait perdu son indépendance transfusionnelle au moment du *cut-off*.

Le patient n'ayant pas atteint l'indépendance transfusionnelle au moment du *cut-off* avait le taux le plus bas d'HbA^{T87Q} à 6 mois (3,35 g/dl) en comparaison aux autres patients de l'étude, et un VCN-PB faible à 6 mois (0,19 c/dg) malgré un VCN-DP comparable à d'autres patients (2,4 c/dg).

► Critères de jugement secondaires évalués par l'investigateur (Population TP)

Sur les 3 patients ayant atteint les 24 mois de suivi de l'étude, 2 patients) répondaient aux critères définissant l'indépendance transfusionnelle.

La dernière transfusion post-traitement par ZYNTGLO avait eu lieu en médiane 1,08 mois (0,5-2,2) après son administration. En dehors du patient n'ayant pas atteint l'indépendance transfusionnelle, aucun des patients ayant reçu le traitement et faisant partie de la population TP n'a nécessité de transfusion plus de 3 mois après l'administration de ZYNTGLO.

L'indépendance transfusionnelle a été maintenue au cours du suivi dont la durée médiane était de 15,2 mois au moment du *cut-off*.

La médiane pondérée d'Hb totale pendant la période d'indépendance transfusionnelle était de 12,36 g/dl.

Tableau 6 : Caractéristiques de l'indépendance transfusionnelle (Population TP)

Patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle	N=9
Taux pondéré médian d'hémoglobine totale au cours de la période d'indépendance transfusionnelle, g/dl (Min-Max)	12,36 (11,4 – 12,8)
Délai médian entre la perfusion et la dernière transfusion post-traitement, mois (Min-Max)	1,08 (0,5 – 2,2)
Durée médiane de l'indépendance transfusionnelle*, mois (Min-Max)	15,2 (12,1 – 21,3)

ET=Ecart Type

* Etant donné qu'aucun patient n'avait perdu l'indépendance transfusionnelle au moment du *cut-off*, cette durée correspond au suivi médian disponible à partir de la confirmation de l'indépendance transfusionnelle

Il a été observé une augmentation rapide et importante du taux d'HbA^{T87Q} médian jusqu'au mois 6, suivie par une stabilisation jusqu'à la fin du suivi.

Le VCN-PB était stable pour l'ensemble des patients tout au long de l'étude, sans réduction significative de celui-ci au cours du temps.

L'évolution de la surcharge en fer au cours du temps était difficilement interprétable pour des raisons similaires à celles mentionnées pour les 2 études de phase I/II (HGB-204 et HGB-205).

Sur les 10 patients évaluable pour le critère de jugement principal, 9 patients indépendants aux transfusions avaient obtenu une réduction de 100% de la fréquence et du volume des transfusions et pour 1 patient il a été observé une réduction de 43,4% de la fréquence et de 51,5% du volume des transfusions, à la dernière visite par rapport à l'inclusion.

Dysérythroïèse⁴⁵ : à l'inclusion, un prélèvement de moelle osseuse réalisé chez 15 patients montrait un ratio des lignées myéloïde/érythroïde faible et une hypercellularité correspondant à une biopsie typique pour la β -thalassémie dépendante aux transfusions. Après le traitement par ZYNTEGLO, les biopsies réalisées chez les 10 patients avec un suivi de plus de 12 mois (dont 9 patients indépendants aux transfusions) ont montré une augmentation du ratio des lignées myéloïde/érythroïde : de 0,1-0,5 selon les patients à l'inclusion à 0,6-1,9 après 1 an post-traitement chez les 9 patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle.

7.1.3 Etude de suivi LTF-303

Référence	Etude LTF-303
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02633943
Objectif principal de l'étude	Etude de suivi long terme multicentrique, évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme d'un traitement par ZYNTEGLO chez des patients ayant complété le suivi prévu au protocole des études HGB-204, HGB-205, HGB-207.
Type de l'étude	Etude de suivi jusqu'à 15 ans post-traitement par ZYNTEGLO.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement : 06/01/2014. Date du <i>cut-off</i> : 12/06/2019 correspondant à l'analyse la plus récente. 8 centres dans 3 pays : France (1 centre), Australie (1 centre), Etats-Unis (5 centres) et Thaïlande (1 centre).
Principaux critères d'inclusion	Patients traités par ZYNTEGLO ayant complété le suivi prévu au protocole des études HGB-204, HGB-205, HGB-207.
Principaux critères de non inclusion	Sans objet.
Traitements étudiés	Les patients ne recevaient aucun traitement à l'étude au cours du suivi. Les patients devaient continuer ou débiter un traitement chélateur de fer en accord avec les recommandations institutionnelles, pour les patients avec des taux de ferritine >500 ng/ml et/ou une concentration hépatique en fer (LIC) >5 mg/g. Une phlébotomie était préférée aux chélateurs, si possible, chez les patients nécessitant un traitement de la surcharge en fer, ayant régulièrement un taux d'Hb totale ≥ 11 g/dl et ne recevant plus de transfusions sanguines. Les transfusions devaient être évitées au cours du suivi chez les patients avec un taux d'Hb totale ≥ 9 g/dl à moins que le besoin soit justifié médicalement (par exemple en amont d'une chirurgie). Une transfusion sanguine était recommandée en cas de taux d'Hb totale <7 g/dl et en cas d'anémie symptomatique quel que soit le taux d'Hb.

⁴⁵ Les patients atteints de β -thalassémie ont une moelle osseuse hypercellulaire avec un faible ratio myéloïde/érythroïde. Ce rapport devrait augmenter lors de la normalisation de l'érythroïèse.

Critères de jugement principaux	<p>Proportion de patients répondant aux critères définissant l'indépendance transfusionnelle, i.e. taux d'Hb totale ≥ 9 g/dl (moyenne pondérée) maintenue sur une période continue ≥ 12 mois, en l'absence de transfusion sanguine ;</p> <p>Proportion de patients indépendants à la transfusion aux visites à 5 ans, 10 ans et 15 ans, ainsi que lors de leur dernière visite ;</p> <p>Caractérisation de l'indépendance transfusionnelle</p> <p>Caractérisation de la réduction des besoins transfusionnels</p> <p>Evolution du taux d'Hb totale, sans transfusion, au cours de l'étude</p> <p>Variation de la surcharge martiale au cours de l'étude, évaluée par :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ la variation de la concentration hépatique en fer (LIC) évaluée par IRM, ○ la variation du T2* cardiaque évalué par IRM, ○ la variation de la ferritinémie. <p>Utilisation de chélateur du fer ou de phlébotomie au cours du suivi,</p> <p>Evolution de la dysérythropoïèse au cours du suivi,</p> <p>Evolution de la qualité de vie évaluée à l'aide des questionnaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PedsQL chez les patients pédiatriques, ○ EQ-5D-Y et PedsQL chez les adolescents, ○ EQ-5D, FACT-BMT⁴⁶ et SF-36 chez les adultes. <p>Tolérance : survie globale, fréquence et sévérité des événements indésirables (EI) et des anomalies biologiques, détection de lentivirus compétents pour la réplication, dérivés du vecteur de ZYNTEGLO, caractérisation des événements de mutagenèse insertionnelle conduisant à une dominance clonale.</p>
Critères de jugement secondaires	Sans objet.
Taille de l'échantillon	Sans objet.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population d'analyse = population de tolérance : ensemble des patients inclus dans l'étude LTF-303 et ayant reçu ZYNTEGLO dans une étude parente (Population transplantée [TP]).</p> <p>Aucune analyse statistique n'a été effectuée.</p>

Résultats :

Effectifs

Au total, 17 patients ayant terminé les 2 ans de suivi de leur étude initiale ont été inclus dans l'étude de suivi : 10 issus de l'étude HGB-204, 4 de l'étude HGB-205 et 3 de l'étude HGB-207. A la date du *cut-off* du 12/06/2019, 14 patients avaient un suivi post-traitement par ZYNTEGLO d'au moins 3 ans, 7 un suivi d'au moins 4 ans et 3 un suivi d'au moins 5 ans. Le suivi médian total était de 40,9 mois [Min-Max : 24,0 – 61,3].

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (Population TP)

LTF-303	Patients non- $\beta 0/\beta 0$ inclus dans l'étude (Population TP)			
	Total N=17	Etude HGB-207 N=3	Etude HGB-204 N=10	Etude HGB-205 N=4
Age médian en années (Min-Max)	19,0 (16-34)	20,0 (20-22)	19,5 (16-34)	17,5 (16-19)
Groupe d'âge, n				
≥ 18 ans	13	3	8	2
≥ 12 - < 18 ans	4	0	2	2
Sexe, n				
Homme	5	0	3	2
Femme	12	3	7	2

⁴⁶ Le questionnaire FACT-BMT "Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant" évalue la qualité de vie des patients ayant reçu une GCSH avec 34 items évaluant 5 dimensions générales (bien-être physique, social/familial, émotionnel et fonctionnel ainsi les relations avec le médecin) et 12 items supplémentaires spécifiquement adaptés aux patients greffés. Chaque item est noté de 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup) sur une échelle de Likert.

LTF-303	Patients non-β0/β0 inclus dans l'étude (Population TP)			
	Total N=17	Etude HGB-207 N=3	Etude HGB-204 N=10	Etude HGB-205 N=4
Type				
<i>Asiatique</i>	13	3	8	2
<i>Caucasien</i>	4	0	2	2
Génotype				
βE/β0	11	2	6	3
β+/β0	1	0	1	0
β+/β+	4	1	2	1
Autre	1	0	1	0
Antécédents de transfusions au cours des 2 ans précédant l'inclusion				
Volume médian de transfusion, ml/kg/an (Min-Max)	158,74 (138,8-234,5)	162,50 (158,7-192,9)	151,28 (140,0-234,5)	181,85 (138,8-197,3)
Nombre médian de transfusion, n/an (Min-Max)	13,0 (10,0-22,0)	15,5 (11,5-22,0)	13,8 (10,0-16,5)	12,5 (10,5-13,0)
Médiane de la moyenne pondérée du nadir du taux d'hémoglobine, g/dl (Min-Max)	9,2 (7,0-10,8)	9,6 (8,9-10,0)	9,1 (7,0-9,8)	9,4 (8,1-10,8)

► Critères de jugement principaux, Population TP

Proportion de patients répondant aux critères définissant l'indépendance transfusionnelle

Au moment du *cut-off*, 17 patients avaient été inclus dans l'étude dont 13 patients (76,5%) avaient atteint l'indépendance transfusionnelle au cours de l'étude parente. Ces 13 patients avaient maintenu l'indépendance transfusionnelle jusqu'à la dernière visite disponible, dont 3 patients avec un suivi de plus de 5 ans.

Un total de 4 patients n'avaient pas atteint l'indépendance transfusionnelle :

- 2 continuaient de recevoir des transfusions périodiques au cours de l'étude de suivi,
- 2 n'avaient pas reçu de transfusion depuis plusieurs mois mais avaient un taux d'Hb totale <9 g/dl.

La moyenne pondérée d'Hb totale pendant la période d'indépendance transfusionnelle était de 11,35 g/dl.

Tableau 8 : Caractéristiques de l'indépendance transfusionnelle (Population TP)

Patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle	N=13
Taux pondéré moyen d'hémoglobine au cours de la période d'indépendance transfusionnelle, médiane g/dl (Min-Max)	11,35 (9,3-13,3)
Délai médian avant la dernière transfusion post-traitement, mois (Min-Max)	0,46 (0,2-5,8)
Délai médian entre l'administration de ZYNTEGLO et l'atteinte de l'indépendance transfusionnelle, mois (Min-Max)	15,6 (14,9-20,9)

Aucun des 13 patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle au cours des études parentes n'a nécessité de transfusion après le 6^{ème} mois post-traitement.

Le taux médian d'Hb totale, sans transfusion était de 11,10 g/dl à l'entrée dans l'étude de suivi, puis est resté stable chez les patients évaluables à 36 mois (13 patients, 10,60 g/dl), à 48 mois (7 patients, 11,10 g/dl) et à 60 mois (3 patients, 10,30 g/dl).

Il était observé une augmentation rapide et importante du taux d'HbA^{T87Q} jusqu'au mois 6 (pouvant aller jusqu'à 12 mois pour certains patients), puis une stabilisation du taux.

Le VCN-PB était stable pour l'ensemble des patients tout au long du suivi de l'étude.

Réduction des transfusions au cours de l'étude

Parmi les 17 patients inclus, 13 étaient indépendants aux transfusions tout au long du suivi de l'étude. Un patient ne répondant pas au critère de l'indépendance transfusionnelle (Taux d'Hb totale ≥ 9 g/dl pendant 12 mois minimum) n'a reçu aucune transfusion depuis le 3^{ème} mois et jusqu'à sa dernière visite disponible (soit un suivi de 42 mois post-traitement).

Un autre patient a obtenu une réduction de 78,6% du volume transfusionnel annualisé (passant de 140,0 ml/kg/an à 29,9 mg/kg/an⁴⁷), et de 65,4% de la fréquence annualisée des transfusions (passant de 14,0 /an à 4,8 /an). Une réduction du volume transfusionnel de plus de 50% a été observée pour 2 autres patients non indépendants aux transfusions.

Evolution de la surcharge martiale et des traitements chélateurs du fer

Il était observé chez les patients évaluable :

- une réduction de la concentration hépatique en fer (LIC) : avec une médiane de 10,0 mg/g, à l'inclusion dans les études parentes, de 8,93 mg/g (17 patients évaluable) à 24 mois, puis 2,00 mg/g (7 patients évaluable) à 48 mois. Pour l'ensemble des patients la variation de la LIC entre l'inclusion et la dernière visite disponible était de -17,65% (passant d'une médiane de 10,0 à 4,19 mg/g). La LIC est considérée comme normale à 1,8 mg/g;
- une diminution de la ferritinémie : avec une médiane de 3 147,0 pmol/l à l'inclusion dans les études parentes, de 2 456,0 pmol/l (17 patients évaluable) à 24 mois, puis de 937,0 pmol/l (7 patients évaluable) à 48 mois. Pour l'ensemble des patients la variation de la ferritinémie entre l'inclusion et la dernière visite disponible était de -59,98% (passant d'une médiane de 3 147,0 à 1 854,0 pmol/l).

Pour le fer cardiaque, il n'a pas été observé de variation notable du T2* cardiaque, qui était proche de la normale à l'inclusion dans les études parentes (médiane de 37 ms) versus 36,4 ms à la dernière visite disponible.

Six patients avaient arrêté les traitements chélateurs du fer lors de leur dernière visite disponible, depuis au moins 6 mois pour 5 patients. La durée du traitement chélateur avant son arrêt était variable pour ces 6 patients, allant de 0 (un patient n'a jamais repris ces traitements à la suite de leur arrêt avant la phase de conditionnement) à 49 mois.

Dysérythroïèse : les données sur l'analyse de la morphologie de la moelle osseuse n'étaient pas exploitables.

07.2 Qualité de vie

Les données de qualité de vie recueillies au cours de l'étude HGB-207 étaient difficilement interprétables en raison du faible effectif de patients. Après un retour à la normale des scores de qualité de vie au cours des 12 premiers mois post-traitement, une tendance à l'amélioration était observée, certains patients atteignant notamment des gains >10 points sur les questionnaires EQ-5D-3L et FACT-BMT.

On ne dispose pas de données de qualité de vie dans les études HGB-205 et HGB-204.

Peu de données de qualité de vie étaient disponibles au cours de l'étude LTF-303. Les quelques résultats rapportés n'indiquent pas de détérioration de la qualité de vie pendant le suivi long terme, avec plutôt une tendance à la stabilisation à partir du 24^{ème} mois.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

⁴⁷ L'évolution des paramètres de réduction des transfusions était mesurée entre la période couvrant le 6^{ème} mois post-traitement jusqu'à la dernière visite disponible et la période des 2 ans précédant l'inclusion dans l'étude parente.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Données de tolérance issues des études cliniques

Les données de tolérance portent sur 57 patients traités par ZYNTEGLO dans le cadre de son développement clinique dans l'indication β -thalassémie dépendante aux transfusions, dont 41 non- $\beta 0/\beta 0$ (conformément à l'AMM), comprenant les études HGB-205, HGB-204, HGB-207 et HGB-212, avec 2 ans de suivi.

Tableau 9 : Répartition des patients de la population de tolérance

	Données des études du développement clinique de ZYNTEGLO		
	non- $\beta 0/\beta 0$	$\beta 0/\beta 0$	Total
Nombre de patients ayant débuté la mobilisation cellulaire	41	16	57
Nombre de patients ayant débuté le conditionnement par busulfan	38	10	48
Nombre de patients ayant reçu ZYNTEGLO dans :			
- L'étude HGB-205	4	0	4
- L'étude HGB-204	10	8	18
- L'étude HGB-207	20*	0	20
- L'étude HGB-212	4	2	6
TOTAL	38	10	48

*15 patients \geq 12 ans et 5 patients $<$ 12 ans

Il n'a été rapporté aucun événement indésirable (EI) ayant conduit à l'arrêt de l'étude, aucun décès, aucun échec de prise de greffe. La majorité des patients (98,2%) a rapporté au moins 1 EI au cours de l'étude. Les EI étaient les moins fréquents entre l'inclusion et la mobilisation cellulaire avec 33 patients (57,9%) ayant rapporté un EI. Au cours de la phase de mobilisation cellulaire, les EI rapportés par plus de 15% des patients étaient des douleurs liées à la procédure (24,6%), des douleurs au site du cathéter (21,1%), une thrombopénie (19,3%), des céphalées (19,3%) et des nausées (15,8%).

La grande majorité des EI a été rapportée pendant le conditionnement et dans les jours suivants, en majorité des EI hématologiques attendus et nécessaires à la suite de la procédure (anémie, neutropénie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie fébrile) survenus chez la plupart des patients (97,9%) et en lien direct avec les effets du busulfan, ainsi que des EI tels que des affections gastro-intestinales (du type stomatite, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation) et des EI plus généraux (du type fièvre, réaction à la perfusion, céphalée, insomnie, épistaxis, inflammation pharyngée, alopecie, prurit). Entre la prise de la greffe et le 24^{ème} mois de suivi, les EI les plus fréquents étaient une anémie résiduelle (30,4%), une augmentation des taux d'ALAT (23,9%) et d'ASAT (17,4%), de la fièvre (17,4%), des vomissements (15,2%), des infections respiratoires hautes (15,2%) et des épistaxis (17,4%).

Un total de 7 patients (12,3%) ont rapporté au moins un EI jugé lié (3 EI) ou possiblement liés (5 EI) à ZYNTEGLO. Six des 8 EI étaient de grade 1, un était de grade 2 et un de grade 3 (un cas de thrombopénie considéré comme grave).

Tous ces EI étaient résolus au moment du *cut-off*, à l'exception d'une dysplasie révélée au mois 24 chez un patient resté dépendant des transfusions, mais aucune dysplasie cellulaire n'a été observée à la biopsie de contrôle au 30^{ème} mois. Cet EI pourrait être lié à une évolution de la dysérythropoïèse, marqueur de la β thalassémie qui progresse.

Au total, 91,2% des patients (52/57) ont eu au moins 1 EI de grade 3-4, dont la grande majorité ont eu lieu pendant ou immédiatement après la période de conditionnement par busulfan. Il s'agissait d'EI hématologiques ou gastro-intestinaux.

Trente-six EI graves (EIG) ont été rapportés chez 29 patients (50,9%) au cours du suivi. Parmi ces EIG, 1 était de grade 1, 5 de grade 2, 22 de grade 3 et 8 de grade 4. La presque totalité des EIG de grade 3 et 4 était liée à l'utilisation du busulfan.

Tous les EIG étaient résolus au moment du *cut-off* à l'exception :

- de 3 EI avec une date de début immédiatement avant la date du *cut-off* (un cas de neutropénie (grade 4), un cas de thrombopénie (grade 4) et un cas de fièvre (grade 3), en lien avec le conditionnement par busulfan),
- d'un cas d'infection asymptomatique par le VIH de grade 2 : EI non lié au traitement.

Un seul EIG de thrombopénie a été jugé possiblement lié au traitement par ZYNTGLO.

Les seuls EIG rapportés chez plus d'1 patient était une maladie hépatique veino-occlusive (5 patients [8,8%]), de la fièvre (4 patients [7,0%]), une thrombopénie (3 patients [5,3%]), une neutropénie (2 patients [3,5%]), et une dépression majeure (2 patients [3,5%]). La plupart de ces EI étant en lien avec le conditionnement par busulfan.

Aucun lentivirus compétent pour la réplication n'a été détecté au cours des études.

Une analyse des sites d'intégration du lentivirus (ISA) a été réalisée pour évaluer la possibilité d'un événement de mutagenèse liée à l'intégration du vecteur viral dans le génome des cellules transduites à proximité de gènes à potentiel oncogénétique. Les données étaient disponibles pour 33/57 patients lors d'au moins 1 visite au cours du suivi. L'ISA a démontré une reconstruction polyclonale chez tous les patients lors de toutes les mesures effectuées. Aucune dominance clonale n'a été rapportée chez les patients des études.

7.3.1.2 Données de tolérance issues de l'étude de suivi LTF-303

Les données concernent l'ensemble des patients traités par ZYNTGLO dans les études HGB-204, HGB-205 et HGB-207 inclus ensuite dans l'étude de suivi, quel que soit leur génotype (non- $\beta 0/\beta 0$ ou $\beta 0/\beta 0$) pour une durée de suivi prévue de 13 ans.

Tableau 10 : Répartition des patients de la population de tolérance

	Etude LTF-303		
	non- $\beta 0/\beta 0$	$\beta 0/\beta 0$	Total
Nombre de patients inclus dans l'étude LTF-303	17	8	25
Nombre de patients ayant reçu ZYNTGLO dans :			
- L'étude HGB-204	10	8	18
- L'étude HGB-205	4	0	4
- L'étude HGB-207	3	0	3

Au cut off disponible (durée médiane de suivi de 40,9 mois), aucun EI jugé lié à ZYNTGLO, aucun EI ayant entraîné l'arrêt de l'étude, aucun rejet de greffe, aucune maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), aucune tumeur liée au médicament ou aucun EI de saignement n'a été rapporté chez les patients traités par ZYNTGLO.

Deux patients ont eu 4 EI graves (EIG) survenus pendant ou après le 24^{ème} mois post-traitement, tous ont été résolus sans séquelle. Il s'agissait d'un événement de dépression majeure chez 1 patient, et d'événements de bactériémie à Salmonelle/bactériémie à Bacillus/Neutropénie chez 1 patient. Aucun de ces EIG n'a été jugé lié au traitement par ZYNTGLO.

Les paramètres hématologiques de tous les patients étaient dans les valeurs normales tout au long de l'étude, à l'exception d'un patient ayant rapporté une infection par le VIH au cours de l'étude HGB-204 (non lié au traitement par ZYNTGLO) et des épisodes de taux de neutrophiles et de leucocytes bas au cours du suivi. Un épisode d'élévation de la bilirubinémie (grade 2) pour 1 patient et un épisode d'élévation du taux d'ALAT (grade 2) pour 1 autre patient ont été rapportés. Aucun décès n'est survenu au cours de l'étude LTF-303.

Comme aucun lentivirus compétent pour la réplication n'a été détecté au cours des études parentes et aucun patient n'a eu de symptômes suggérant une maladie rétrovirale, ce paramètre n'a pas été évalué au cours de l'étude de suivi. L'ISA a démontré une reconstruction polyclonale chez tous les patients lors de toutes les mesures effectuées. Aucune dominance clonale n'a été détectée.

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

Il s'agit du PGR version 1.0 du 25/04/2019.

Risques importants identifiés	Prise de greffe plaquettaire retardée
Risques importants potentiels	Mutagenèse insertionnelle Perte de réponse à la thérapie génique Echec de la prise de greffe des neutrophiles Rupture splénique
Informations manquantes	Efficacité et tolérance à long terme Utilisation chez les patients âgés de plus de 35 ans

7.3.3 Données issues du RCP

« La sécurité d'emploi de ZYNTEGLO a été évaluée chez 42 patients atteints de **thalassémie dépendante des transfusions (TDT)**. L'effet indésirable le plus grave attribué à ZYNTEGLO a été la thrombocytopénie (2,4 %). »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) repose sur les résultats issus de 2 études de phase I/II et une étude de phase III, ouvertes, non comparatives. Dans ces études, ZYNTEGLO a été administré à des patients avec une β -thalassémie dépendante aux transfusions. Seuls les résultats correspondant la population validée par l'AMM dans cette indication à savoir d'âge supérieur ou égal à 12 ans et de génotype non- β^0/β^0 ont été pris en compte et ont porté sur :

- 4 patients dans l'étude HGB-205 monocentrique française,
- 10 patients dans l'étude HGB-204 multicentrique,
- 15 patients dans l'étude HGB-207 de phase III (en cours).

Les résultats issus d'une étude de suivi au long cours (13 ans, étude LTF-303, en cours) des patients des études HGB-205 et HGB- 204 et HGB-207 ayant terminé les 2 ans de suivi ont aussi été pris en compte, les données ont porté sur 17 patients.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans les 2 études de phase I/II, 14 patients β -thalassémiques non- β^0/β^0 ont été traités par ZYNTEGLO. Ils étaient âgés de 18,5 ans en médiane au moment de l'inclusion [Min 16 ans- Max 34 ans], avec une majorité de femmes (n= 9/14). La prise de greffe par ZYNTEGLO a été un succès pour la totalité des patients. Au cours des 2 ans précédant l'inclusion, les patients avaient reçu une médiane de 154,8 ml/kg/an de concentré de globules rouges, avec un nombre médian de transfusions par an de 13,0 (soit plus d'une transfusion par mois). Parmi les 14 patients traités par ZYNTEGLO, 11 patients (78,5%) ont atteint l'indépendance transfusionnelle. Au moment du *cut-off* du 13/12/2018, tous les patients ont maintenu cette indépendance transfusionnelle.

La dernière transfusion post-traitement par ZYNTEGLO avait eu lieu en moyenne 1,78 mois après son administration. L'indépendance transfusionnelle a été maintenue durant tout le suivi, avec une durée moyenne de 47,43 mois au moment du *cut-off*. La moyenne pondérée d'hémoglobine totale pendant la période d'indépendance transfusionnelle était de 10,97 g/dl.

L'étude de phase III a inclus 16 patients âgés de plus de 12 ans qui ont débuté la procédure de mobilisation, dont 15 ont été traités par ZYNTEGLO (une patiente n'a pas reçu le traitement en raison d'une grossesse). Les patients traités étaient âgés de 20,0 ans en médiane au moment de l'inclusion [Min 12 ans- Max 34 ans], avec une majorité de femmes (n= 8/15). Le génotype le plus fréquent était β^+/β^0 (6/15).

Au cours des 2 ans précédant l'inclusion, les patients avaient reçu une médiane de 192,9 ml/kg/an de concentré de globules rouges, avec un nombre médian de transfusions par an de 17,5 (soit une transfusion toutes les 3 semaines). La prise de greffe a été un succès pour les 15 patients traités.

Une majorité de patients, 15/16 avaient une durée de suivi d'au moins 6 mois, 11/16 d'au moins 12 mois et 3/16 d'au moins 24 mois. Le suivi médian total était de 16,9 mois (Min-Max : 6,9 – 26,3) pour les 10 patients évaluables et de 11,6 mois (Min-Max : 0,9-26,3) pour la totalité des patients traités. Au dernier *cut-off* de juin 2019, la durée de suivi était ≥ 12 mois après la dernière transfusion pour l'analyse du critère de jugement principal chez 10 patients sur les 15 traités par ZYNTEGLO. Parmi ces 10 patients, 9 patients avaient atteint l'indépendance transfusionnelle telle que définie dans le protocole. Aucun des 9 patients n'avait perdu son indépendance transfusionnelle au moment du *cut-off*. Le patient n'ayant pas atteint l'indépendance transfusionnelle au moment du *cut-off* avait le taux le plus bas d'HbA^{T87Q} à 6 mois en comparaison aux autres patients de l'étude (3,35 g/dl, notamment en lien avec un VCN-PB faible à 6 mois (0,19 c/dg) malgré un VCN-DP comparable à d'autres patients (2,4 c/dg). Ce patient avait obtenu une réduction de 51,5% du volume de transfusion nécessaire à la dernière visite par rapport à l'inclusion.

La dernière transfusion post-traitement par ZYNTEGLO avait eu lieu en médiane 1,08 mois après l'administration du traitement. L'indépendance transfusionnelle a été maintenue durant tout le reste du suivi, avec une durée médiane de 15,2 mois au moment du *cut-off*.

La médiane pondérée d'Hb totale pendant la période d'indépendance transfusionnelle était de 12,36 g/dl.

L'étude de suivi au long cours a inclus 17 patients. A la date du *cut-off* de juin 2019, tous les patients disposaient d'au moins 2 ans de suivi post-traitement, 14 patients d'au moins 3 ans, 7 patients d'au moins 4 ans et 3 patients d'au moins 5 ans. Le suivi médian total était de 40,9 mois [Min-Max : 24,0 – 61,3].

Sur les 17 patients inclus dans l'étude, 13 avaient atteint l'indépendance transfusionnelle au cours de l'étude parente. Au moment du *cut-off*, ces 13 patients avaient maintenu l'indépendance transfusionnelle jusqu'à la dernière visite disponible.

Un total de 4 patients n'avaient pas atteint l'indépendance transfusionnelle :

- 2 avaient continué de recevoir des transfusions périodiques au cours du suivi de l'étude LTF-303,
- 2 n'avaient pas reçu de transfusion depuis plusieurs mois mais avaient un taux d'Hb totale <9 g/dl.

La moyenne pondérée d'Hb totale pendant la période d'indépendance transfusionnelle était de 11,35 g/dl.

► Tolérance

Les données de tolérance recueillies au cours du développement clinique de ZYNTEGLO portent sur un maximum de 57 patients, dont 41 non- $\beta 0/\beta 0$ (qui correspondent à son AMM).

Il n'a été rapporté aucun événement indésirable (EI) ayant conduit à l'arrêt de l'étude, aucun décès, aucun échec de prise de greffe. La majorité des patients (98,2%) a rapporté au moins 1 EI au cours d'au moins une des phases des études. La phase où les EI étaient les moins fréquents était celle entre l'inclusion et la mobilisation cellulaire avec 33 patients (57,9%) ayant rapporté un EI. Au cours de la phase de mobilisation cellulaire, les EI rapportés par plus de 15% des patients étaient des douleurs liées à la procédure (24,6%), des douleurs au site du cathéter (21,1%), une thrombopénie (19,3%), des céphalées (19,3%) et des nausées (15,8%).

La grande majorité des EI a été rapportée pendant le conditionnement et dans les jours suivants, en majorité des EI hématologiques attendus et nécessaires à la suite de la procédure (anémie, neutropénie, thrombopénie, leucopénie, neutropénie fébrile) survenus chez la plupart des patients (97,9%) et en lien avec les effets du busulfan, ainsi que des EI tels que des affections gastro-intestinales (notamment stomatite, nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée, constipation) et des EI plus généraux (notamment fièvre, réaction à la perfusion, céphalée, insomnie, épistaxis, inflammation pharyngée, alopecie, prurit). Entre la prise de la greffe et le 24^{ème} mois de suivi, les EI les plus fréquents étaient une anémie résiduelle (30,4%), une augmentation des taux d'ALAT (23,9%) et d'ASAT (17,4%), de la fièvre (17,4%), des vomissements (15,2%), des infections respiratoires hautes (15,2%) et des épistaxis (17,4%).

Trente-six EI graves (EIG) ont été rapportés chez 29 patients (50,9%) au cours du suivi. Les seuls EIG rapportés chez plus d'1 patient étaient une maladie hépatique veino-occlusive (5 patients [8,8%]), de la fièvre (4 patients [7,0%]), une thrombopénie (3 patients [5,3%]), une neutropénie (2 patients [3,5%]), et une dépression majeure (2 patients [3,5%]).

Les résultats de l'étude de suivi au long cours ne mettent pas en évidence de signal particulier.

Discussion

Il ressort de l'analyse des données cliniques les éléments suivants :

- Les 3 études cliniques sont des études mono-bras. La réalisation d'un suivi en parallèle de patients traités avec le traitement standard actuel aurait présenté un intérêt, notamment pour davantage étayer l'impact sur la qualité de vie et l'organisation des soins, pour lesquelles les données disponibles avec ZYNTEGLO sont très limitées.
- Aucun patient d'âge supérieur à 35 ans n'a été inclus dans l'étude de phase III, alors que la limite d'âge pour inclure les patients était de 50 ans. Dans la mesure où l'âge est un facteur connu de plus grande toxicité après greffe géno-identique, des données sont nécessaires chez les patients d'âge ≥ 35 ans. L'utilisation de ZYNTEGLO chez les patients âgés de plus de 35 ans fait partie des informations manquantes mentionnées dans le PGR.
- Tous les patients inclus dans les études étaient traités et suivis depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé et être cliniquement stables. De ce fait, ZYNTEGLO n'est pas destiné à être administré d'emblée à tout patient nouvellement diagnostiqué atteint de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais sans donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.
- Le recul maximal de suivi sous ZYNTEGLO est de 5 ans, mais seulement pour 3 patients,
- Les taux d'hémoglobine observés dans les études après traitement par ZYNTEGLO apparaissent cliniquement pertinents, et stables dans le temps, ce qui représente un avantage par rapport aux transfusions mensuelles qui induisent une augmentation après la transfusion, puis une baisse progressive jusqu'au nadir en prétransfusionnel, impactant l'état de santé du patient. Le maintien des taux d'hémoglobine au cours du temps doit être confirmé par la mise en place d'un suivi exhaustif et rigoureux des patients traités.
- Bien que la portée des résultats en termes de réduction de la surcharge en fer soit limitée par le caractère exploratoire des données disponibles, il a été observé une baisse de la surcharge martiale permettant un arrêt des chélateurs pour 6 patients sur les 13 patients ayant atteint l'indépendance transfusionnelle et suivis dans l'étude d'extension. On ne dispose pas de données permettant d'établir l'impact de cette réduction de la surcharge martiale sur la survenue de certaines complications d'organes.
- La diminution constatée de la dysérythropoïèse dans l'étude de phase III est aussi de portée limitée en raison du caractère exploratoire des données et nécessite confirmation.
- Les données disponibles ne mettent pas en évidence d'élément en faveur d'un risque potentiel de mutagenèse insertionnelle, conduisant à une dominance clonale et une leucémie. Toutefois, compte tenu du recul limité à 5 ans au maximum et seulement pour 3 patients, la mise en place d'un suivi exhaustif et rigoureux des patients traités s'avèrera primordial pour lever les incertitudes.
- Les complications liées à la greffe avec ZYNTEGLO apparaissent moindres qu'avec la greffe de CSH en situation géno-identique (notamment absence d'infection virale lié au sérum anti-lymphocytaire, conditionnement avec du busulfan seul avec ZYNTEGLO versus busulfan + endoxan inducteur de toxicité cardiaque, vésicale, gonadique). Toutefois, la reconstitution plaquettaire est plus longue avec ZYNTEGLO qu'avec la greffe de moelle osseuse en situation géno-identique, bien que gérable par transfusion plaquettaire, cela peut exposer à un saignement grave.
- L'administration de busulfan à l'étape de conditionnement induit une atteinte gonadique avec risque d'infertilité, dont les répercussions ne sont pas neutres s'agissant de patients jeunes (≥ 12 ans selon l'AMM et < 35 ans dans les études). Aussi, la question de la préservation de la fertilité ou d'une éventuelle grossesse doit être abordée avec le patient ou sa famille (selon l'âge du patient). Selon le RCP, il est conseillé de cryoconserver le sperme ou les ovocytes avant le traitement, si possible.

Compte tenu des données disponibles d'efficacité en termes d'indépendance transfusionnelle et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de ZYNTEGLO sur la morbi-mortalité. Toutefois, cet impact est restreint aux seuls patients âgés de plus de 12 ans et de moins de 35 ans et n'est pas transposable aux patients âgés de plus de 35 ans. Il est également limité aux patients traités et

suivis depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé et cliniquement stables et n'est pas transposable aux patients ayant d'autres types d'antécédent. Les données sur l'impact de ZYNTGLO sur la qualité de vie liée à la toxicité et à la lourdeur de la procédure (mobilisation, hospitalisation en secteur protégé, impact sur la fertilité...) sont très limitées et n'ont pas été comparées à la stratégie habituelle basée sur la transfusion associée à une chélation du fer. On ne dispose pas de données sur un éventuel impact de ZYNTGLO sur l'organisation des soins. En conséquence, ZYNTGLO apporte une réponse partielle au besoin de santé médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

Dans l'indication actuelle de ZYNTGLO, l'étude LTF 303 de suivi à long terme prévu sur une période de 13 ans est toujours en cours.

L'étude REG-501 est un registre international, recueillant les données cliniques des patients TDT traités par ZYNTGLO à partir de la date d'AMM. Ses objectifs sont d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme, ainsi que la qualité de vie des patients TDT, durant 15 ans suivant le traitement par ZYNTGLO. Les critères de suivi de l'efficacité sont l'expression de l'HbA^{T87Q}, de l'Hb totale et les besoins transfusionnels chez ces patients. Il est prévu d'évaluer la diminution de la surcharge en fer et les impacts positifs de l'arrêt des transfusions sur l'amélioration de la qualité de vie. Il est prévu de surveiller l'incidence de cancers hématologiques (leucémie ou lymphome), et de documenter le profil de tolérance à long terme. Les évaluations seront faites au cours du suivi clinique habituel des patients. Après consentement du patient, le personnel soignant renseignera les données nécessaires à l'inclusion dans le registre (données démographiques, cliniques et de traitement). Des données rétrospectives pourront être collectées lors de l'inclusion.

Dans la β -thalassémie en pédiatrie, les données de l'étude HGB 207 concernant les patients pédiatriques du *cut off* de décembre 2018 ont été présentées à l'EHA en juin 2019.

Autres indications : Les données de l'étude HGB 212 de phase III des patients TDT avec une mutation IVS-i-110 et les patients pédiatriques (âgés de 2 ans ou plus), non β^0/β^0 ou β^0/β^0 devraient permettre de compléter les indications de ZYNTGLO pour la population TDT ≥ 2 ans, quel que soit le génotype.

Les résultats intermédiaires d'un *cut-off* effectué en mars 2019 ont été présentés à l'EMA en juin 2019. Un nouveau *cut-off* a été effectué en juin 2019.

L'évaluation du potentiel du vecteur lentiviral pour la drépanocytose est en cours.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté (75% d'après les lois de la génétique) ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH, le seul traitement disponible repose sur les transfusions fréquentes et régulières, à vie, de culots de globules rouges.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est le seul traitement curatif disponible de la β -thalassémie dépendante aux transfusions pour les patients avec un donneur apparenté HLA compatible. En France, la GCSH n'est discutée qu'exceptionnellement chez les patients sans donneur apparenté compatible mais disposant d'un donneur non-apparenté HLA compatible et dans l'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel (allo-immunisation) ou chélateur du fer.

Place de ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel) dans la stratégie thérapeutique :

ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel) constitue une alternative au traitement conventionnel symptomatique administré à vie par transfusions sanguines associées aux chélateurs uniquement pour les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans dépendants aux transfusions, qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais sans donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.

Compte tenu des critères d'inclusion des études, ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel) a été évalué chez des patients ayant notamment les caractéristiques cliniques suivantes :

- l'absence de surcharge martiale importante,
- l'absence d'hépatopathie,
- patient cliniquement stable, avec un score de performance de Karnofsky ≥ 80 pour les adultes et un score de Lansky ≥ 80 pour les enfants et adolescents (< 16 ans),

ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel) peut être prescrit sous 2 conditions cumulatives :

1) d'âge : dans la mesure où ZYNTGLO a été évalué uniquement chez des patients âgés de moins de 35 ans, compte tenu des incertitudes en termes d'efficacité et de tolérance chez les patients plus âgés, seuls les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans peuvent relever d'un traitement par ZYNTGLO. En l'absence d'évaluation du bénéfice clinique chez les patients âgés de plus de 35 ans, ces patients ne doivent pas être traités par ZYNTGLO.

2) d'antécédent de traitement : ZYNTGLO a uniquement été évalué chez des patients traités et suivis depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé et cliniquement stables. ZYNTGLO n'est donc pas destiné à être administré d'emblée chez un patient nouvellement diagnostiqué ou nouvellement pris en charge, mais s'adresse uniquement à des patients ayant eu une prise en charge conventionnelle optimale en termes de transfusion et de chélation, et ce depuis au moins 2 ans, dans un centre spécialisé.

Le respect de toutes les étapes de la procédure, y compris de l'absence de contre-indications à la greffe (éligibilité à la greffe), de mobilisation et d'aphérèse, de conditionnement pré-traitement doivent être strictement respectées, pour maximiser la prise de greffe. Le conditionnement myéloablatif complet à base de busulfan induit une atteinte gonadique avec risque d'infertilité, dont les répercussions ne sont pas neutres. La question de la préservation de la fertilité ou d'une éventuelle grossesse avec le patient et sa famille (le cas échéant) doit être discutée avec le prescripteur. Selon le RCP, il est conseillé de cryoconserver le sperme ou les ovocytes avant le traitement, si possible. Il pourra être envisager de différer le traitement en cas de désir de grossesse.

Considérant les incertitudes (en termes de maintien de l'efficacité et de tolérance) ainsi que la complexité de mise en œuvre du traitement :

- La décision de traitement par ZYNTGLO doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire thalassémie/greffe thalassémie, en présence de professionnels du centre de référence « Syndromes drépanocytaires majeurs et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse », ayant l'expérience de l'allogreffe et de la thérapie génique dans les thalassémies.

- ZYNTEGLO doit être administré dans un centre de traitement qualifié, par un/des médecin(s) expérimenté(s) dans la greffe de CSH et dans le traitement des patients atteints de TDT, conformément au RCP.

Tous les patients traités par ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) devront être inclus dans un registre et seront suivis à long terme afin de mieux connaître son profil de tolérance et d'efficacité à long terme (cf. paragraphe 07.5 Programme d'études et 010 Demande de données).

Selon le RCP, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance annuelle de la leucémie ou du lymphome (notamment par hémogramme complet) pendant 15 ans après le traitement par ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel).

Par ailleurs, la Commission souligne l'importance de la bonne information des patients et de leur famille (selon l'âge du patient) et en particulier sur :

- les incertitudes sur le maintien de l'efficacité à moyen et long terme,
- les incertitudes sur la tolérance dont le risque potentiel de mutagénèse insertionnelle (le gène β -globine étant modifié au moyen d'un vecteur lentiviral) dans un contexte où le recul maximal de suivi sous ZYNTEGLO est de 5 ans, mais seulement pour 3 patients,
- l'impact sur la fertilité du traitement par ZYNTEGLO en lien avec l'administration de busulfan à l'étape du conditionnement.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

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

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La β -thalassémie est particulièrement grave avec une mise en jeu rapide du pronostic vital en l'absence de traitement. L'âge au décès des patients β -thalassémiques avec la prise en charge actuelle est très inférieur à celui de la population générale avec une qualité de vie fortement dégradée.

► ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) est un traitement à visée curative.

► Son rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans. Il n'a pas été évalué chez les patients âgés de plus de 35 ans.

► Il existe une alternative thérapeutique qui est un traitement symptomatique administré à vie (les transfusions sanguines associées aux chélateurs du fer).

► ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) constitue une alternative au traitement conventionnel symptomatique administré à vie par transfusions sanguines associées aux chélateurs du fer, uniquement pour les patients âgés de 12 ans à moins de 35 ans, dépendants aux transfusions, qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais sans donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible (Cf. rubrique 08).

ZYNTEGLO peut être prescrit sous 2 conditions cumulatives :

1) d'âge : dans la mesure où ZYNTEGLO a été évalué uniquement chez des patients âgés de moins de 35 ans, compte tenu des incertitudes en termes d'efficacité et de tolérance chez les patients plus âgés, seuls les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans peuvent relever d'un traitement par ZYNTEGLO. En l'absence d'évaluation du bénéfice clinique chez les patients âgés de plus de 35 ans, ces patients ne doivent pas être traités par ZYNTEGLO.

2) d'antécédent de traitement : ZYNTEGLO a uniquement été évalué chez des patients traités et suivis depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé et cliniquement stables. ZYNTEGLO n'est donc pas destiné à être administré d'emblée chez un patient nouvellement diagnostiqué, mais s'adresse uniquement à des patients traités et suivis depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé et cliniquement stables. ZYNTEGLO n'est pas destiné à être administré d'emblée chez un patient nouvellement diagnostiqué.

ZYNTEGLO n'a donc pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients âgés de 35 ans et plus ainsi qu'en première ligne de traitement.

► **Intérêt de santé publique :**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie tout particulièrement chez les patients dépendants aux transfusions et éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques,
- de sa rareté,
- du besoin médical actuellement partiellement couvert par les transfusions sanguines associées aux chélateurs du fer ,
- de l'impact de ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) sur la qualité de vie non démontré au vu des données limitées disponibles,
- de l'impact de ZYNTEGLO (bétibéglogène autotemcel) sur l'organisation des soins et donc le parcours de soins et de vie du fait :
 - o des différentes étapes nécessaires à l'administration du traitement (mobilisation et aphérèse, conditionnement),
 - o de l'hospitalisation nécessaire en secteur protégé,

- de l'administration du traitement uniquement dans des centres spécialisés,
 - de la nécessité d'une coordination renforcée entre différents services des centres autorisés à traiter par ZYNTGLO (laboratoires, pharmacie à usage intérieur, services cliniques ...),
- qui doivent être mis en regard de la stratégie habituelle basée sur les transfusions sanguines (associées à une chélation du fer) à vie, fréquentes et régulières (mensuelles).
- de la réponse partielle apportée par ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel) au besoin médical partiellement couvert, en termes d'indépendance aux transfusions, bénéfique cliniquement pertinent, évalué dans 3 études cliniques ouvertes, non comparatives, chez des patients âgés de 12 à 35 ans, avec un recul maximal de 5 ans pour 3 patients seulement, ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel) est 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 ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel) est :

- **important uniquement chez les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans, dans le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM chez les patients âgés de 35 ans et plus.**

La Commission donne :

- **un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement chez les patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans, dans le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible et aux posologies de l'AMM.**
- **un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM chez les patients âgés de 35 ans et plus.**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **des résultats, considérés comme cliniquement pertinents, démontrant l'efficacité de ZYNTGLO en termes d'indépendance aux transfusions (critère de jugement principal), évaluée dans 3 études cliniques ouvertes, non comparatives, uniquement chez des patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans, mais,**
- **de nombreuses incertitudes portant tout particulièrement :**
 - **sur le maintien de l'efficacité à moyen et long terme au regard du recul maximal de traitement par ZYNTGLO limité à ce jour à 5 ans, pour un effectif de 3 patients seulement,**
 - **sur la tolérance au long cours de ZYNTGLO, notamment au regard du risque potentiel de mutagénèse insertionnelle,**

la Commission considère que ZYNTGLO (bétibéglogène autotemcel) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans, atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, non- $\beta 0/\beta 0$, pour lesquels une GCSH est indiquée mais ne disposant pas de donneur apparenté géno-identique.

09.3 Population cible

La population cible de ZYNTÉGLO (bétibéglogène autotemcel) dans son indication de l'AMM correspond à l'ensemble des patients âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans, atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, non- β^0/β^0 , pour lesquels une GCSH est indiquée mais ne disposant pas de donneur apparenté géno-identique. ZYNTÉGLO s'adresse uniquement à des patients traités et suivis depuis au moins 2 ans dans un centre spécialisé et cliniquement stables.

Une analyse menée à partir du SNDS¹⁶ a permis d'identifier 383 patients correspondant aux critères de β -thalassémie dépendante aux transfusions (patients ayant un code CIM10 et une ALD de β -thalassémie et ayant reçu au moins 8 transfusions par an sur les 2 dernières années). Parmi ceux-ci, 234 étaient âgés de plus de 12 ans (61%), dont 154 âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans (susceptible de relever d'un traitement par ZYNTÉGLO) ; et 5 avaient bénéficié d'une greffe de cellules souches.

Sur le plan génétique d'après les données du registre, 48,6% des patients dépendants aux transfusions sont non- β^0/β^0 . Cela représenterait 75 patients TDT de génotype non- β^0/β^0 âgés de plus de 12 ans à moins de 35 ans.

Dans le registre français, à la fin du mois de mars 2019, 399 patients étaient TDT, tous génotypes confondus. Les patients non- β^0/β^0 , dont les porteurs d'une mutation IVS-i-110, répertoriés étaient au nombre de 194. Considérant que 40% ont plus de 12 ans et moins de 35 ans, cela correspondrait à 77 patients de génotype non- β^0/β^0 . D'après le registre français, en décembre 2018, 2,8% des patients avaient un T2*cardiaque <10ms. Pour ces patients un traitement par ZYNTÉGLO ne serait pas approprié.

En 2019, le nombre de patients prévalents âgés de plus de 12 ans éligibles à ZYNTÉGLO serait estimé à un maximum de 75 patients.

Selon avis d'expert, la population cible de ZYNTÉGLO serait plus proche de 50 patients.

En termes d'incidence, le registre recueille depuis 4 ans, 25 nouveaux patients thalassémiques. En déduisant de ces patients ceux qui pourront bénéficier d'une allogreffe grâce à un donneur HLA compatible géno-identique issu de la fratrie, en ne prenant en compte que ceux qui seront transfusion-dépendants, ceux qui seront porteurs d'un génotype non- β^0/β^0 et entreront dans la catégorie des 12 ans ou plus, l'incidence de la population cible de ZYNTÉGLO serait de 3 à 5 patients/an.

La population cible de ZYNTÉGLO (bétibéglogène autotemcel) serait donc estimée à un maximum de 75 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

La commission de la Transparence recommande la mise en place d'un suivi exhaustif des patients traités par ZYNTÉGLO en France permettant de décrire leurs caractéristiques, d'évaluer l'efficacité (notamment sa persistance dans le temps, l'évolution de la surcharge en fer et la survenue de complications d'organes) et la tolérance à long terme du traitement. La Commission recommande que ce recueil soit défini en collaboration avec le registre français des patients thalassémiques et contribue à l'étude non interventionnelle européenne qui devra être réalisée dans le cadre de l'AMM conditionnelle. La Commission procédera à la réévaluation de ZYNTÉGLO dans un délai maximal de trois ans à la lumière des données du registre, des résultats des études demandées par l'agence européenne du médicament et de l'ensemble des données d'utilisation, d'efficacité et de tolérance disponibles.

► Autres demandes

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance de ZYNTGLO au long cours, l'information des patients et de leur famille (selon l'âge du patient) est primordiale. En particulier, le risque sur la fertilité du traitement par ZYNTGLO en lien avec l'administration de busulfan à l'étape du conditionnement, implique d'aborder la question de la préservation de la fertilité ou d'une éventuelle grossesse avec le patient et sa famille (selon l'âge du patient). Selon le RCP, il est conseillé de cryoconserver le sperme ou les ovocytes avant le traitement, si possible.

La Commission réévaluera ZYNTGLO, à la lumière des données de suivi disponibles, dans le délai maximal de 3 ans.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 22 janvier 2020 Date d'adoption : 5 février 2020 Date d'audition du laboratoire : 18 mars 2020
Parties prenantes / expertise externe	Fédération nationale des associations de malades drépanocytaires et thalassémiques SOS GLOBI Expertise externe : oui
Présentations concernées	<u>ZYNTGLO 1,2 - 20 x 10⁶ cellules/ml, dispersion pour perfusion</u> 1 poche(s) FEP : fluoroéthylènepropylène suremballée(s)/surpochée(s) de 20 ml (CIP : 34009 550 681 3 6)
Demandeur	BLUEBIRD BIO
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 29 mai 2019 AMM conditionnelle ¹ Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (24 janvier 2013) Médicament de thérapie génique Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	En attente