



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

22 JUILLET 2020

tréosulfan

TRECONDI 1 g et 5 g, poudre pour solution pour perfusion

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association avec la fludarabine, comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients adultes et chez les enfants âgés de plus d'1 mois et les adolescents atteints de pathologies malignes.

Avis défavorable au remboursement en association avec la fludarabine, comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de CSH chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes.

► Quel progrès ?

Chez les patients adultes atteints de pathologies malignes : Pas de progrès par rapport au busulfan, en association à la fludarabine, comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de CSH.

Chez les patients pédiatriques âgés de plus de 1 mois atteints de pathologies malignes : Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique, comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de CSH.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le choix du protocole de conditionnement de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dépend de nombreux critères, notamment l'état général, l'âge du patient, les co-morbidités et le type d'hémopathies.

Deux types de conditionnements existent selon leur intensité.

Le conditionnement myéloablatif, réservé aux patients avec bon état général, fait appel à divers protocoles de chimiothérapie pouvant comporter des agents alkylants ou antimétabolites (cyclophosphamide, busulfan, melphalan, thiotépa, cytarabine), et pouvant être associé à une irradiation corporelle totale (en cas d'hémopathie maligne notamment). Les protocoles utilisés sont, notamment :

- irradiation corporelle totale (ICT) + cyclophosphamide ;
- ICT + cytarabine +/- melphalan ;
- busulfan + cyclophosphamide,...

Le conditionnement à intensité réduite est préféré chez les patients adultes âgés, porteurs de comorbidités ou avec un état général altéré dans la mesure où les conditionnements myéloablatifs s'avèrent plus toxiques. Il repose sur l'utilisation d'immunosuppresseurs puissants et notamment de la fludarabine avec une association variable avec d'autres immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire, mycophénolate mofétil), et de faibles doses de chimiothérapie (cyclophosphamide, busulfan, aracytine) ou de faibles doses d'ICT.

Place du médicament

Chez les patients adultes et les adolescents et enfants âgés de plus d'un mois atteints de pathologies malignes : TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine constitue une nouvelle option thérapeutique, comme protocole de conditionnement à intensité réduite préalable à une allogreffe de CSH. A noter que chez l'adulte, une étude a démontré la non-infériorité de l'association tréosulfan-fludarabine versus busulfan-fludarabine en termes de taux de survie sans événement à 2 ans (critère de jugement principal). Chez l'enfant, aucune donnée comparative à un autre protocole de conditionnement n'était disponible.

Chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes : Faute de donnée, TRECONDI (tréosulfan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette population.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	« TRECONDI (tréosulfan), en association avec la fludarabine, est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients adultes atteints de pathologies malignes et non malignes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes âgés de plus d'1 mois. »
SMR	- <u>Important</u>, en association avec la fludarabine, comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) <u>chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes âgés de plus d'1 mois</u> - <u>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</u> en association avec la fludarabine, comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) <u>chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes</u>
ASMR	<u>Patients adultes atteints de pathologies malignes</u> Compte tenu de : - la démonstration de la non-infériorité du tréosulfan par rapport au busulfan, tous deux en association à la fludarabine, sans démonstration de supériorité, sur le taux de survie sans évènement à 2 ans (critère de jugement principal), bien que l'étude soit associée à plusieurs limites méthodologiques, - l'absence de donnée robuste permettant de conclure à une amélioration de la survie globale, de la qualité de vie ou à une meilleure tolérance de l'association tréosulfan-fludarabine par rapport à l'association busulfan-fludarabine, la Commission considère que TRECONDI en association avec la fludarabine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au busulfan en association avec la fludarabine comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) <u>chez les patients adultes atteints de pathologies malignes</u>. <u>Patients pédiatriques âgés de plus d'1 mois atteints de pathologies malignes</u> Compte tenu de : - des données d'efficacité et de tolérance issues d'une étude de phase II descriptive non comparative ayant inclus 70 patients pédiatriques et montré un taux d'absence de mortalité à J100 après la greffe de 98,6% (IC90% = [93,4 ; 99,9]) (critère de jugement principal), - l'absence de donnée comparative et robuste sur l'amélioration de la survie globale et de donnée sur la qualité de vie, - l'absence de donnée de comparaison du tréosulfan aux protocoles de conditionnements actuellement disponibles en pédiatrie, la Commission considère que TRECONDI en association avec la fludarabine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) <u>chez les patients pédiatriques âgés de plus d'1 mois atteints de pathologies malignes</u>.
ISP	TRECONDI (tréosulfan) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Chez les patients adultes et pédiatriques âgés de plus d'un mois atteints de pathologies malignes</u> : TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine constitue une nouvelle option thérapeutique, comme protocole de conditionnement à intensité réduite préalable à une allogreffe de CSH. A noter que chez l'adulte, une étude a démontré la non-infériorité de l'association tréosulfan-fludarabine versus busulfan-fludarabine en termes de taux de survie sans évènement à 2 ans (critère de jugement principal). Chez l'enfant, aucune donnée comparative à un autre protocole de conditionnement n'était disponible. <u>Chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes</u> : Faute de donnée, TRECONDI (tréosulfan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette population.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription des spécialités TRECONDI (tréosulfan) 1 g et 5 g, poudre pour solution pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers service publics dans l'indication suivante : « *en association avec la fludarabine, comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients adultes atteints de pathologies malignes et non malignes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes âgés de plus d'1 mois.* »

TRECONDI 1 g et 5 g (tréosulfan), poudre pour solution pour perfusion a obtenu son AMM le 20 juin 2019. Il s'agit d'un agent alkylant de la famille des alkyl-sulfonates. En étant utilisé à la dose recommandée par l'AMM de 10 g/m² de surface corporelle/j chez l'adulte et de 10 à 14 g/m² de surface corporelle/j chez l'enfant en association à la fludarabine (+/- thiotépa), TRECONDI (tréosulfan) constitue un traitement de conditionnement d'intensité réduite (RIC) d'après l'EPAR.

Le laboratoire revendique l'inscription dans un périmètre restreint de l'AMM à savoir uniquement chez les patients atteints de pathologie maligne (excluant donc les patients adultes atteints de pathologies non malignes). De plus, le laboratoire précise également la restriction suivante concernant la population adulte atteinte de pathologies malignes : « *Il est souligné qu'au vu de sa posologie (dose de 10 g/m²/j en association à la fludarabine), TRECONDI (tréosulfan) s'adresse uniquement aux patients nécessitant une allogreffe de CSH et inéligibles au conditionnement myéloablatif standard* ».

Néanmoins, s'agissant d'une primo-inscription, la Commission devra se prononcer dans l'ensemble de l'indication de l'AMM.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« TRECONDI en association avec la fludarabine est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients adultes atteints de pathologies malignes et non malignes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes âgés de plus d'1 mois ».

03 POSOLOGIE

« Le tréosulfan doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des traitements de conditionnement préalable aux greffes allogéniques de CSH.

Adultes atteints de pathologies malignes

Le tréosulfan est administré en association avec la fludarabine.

La dose et le schéma d'administration recommandés sont :

- 10 g/m² de surface corporelle de tréosulfan par jour en perfusion intraveineuse de 2 heures administrée pendant trois jours consécutifs (Jours -4, -3, -2) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de tréosulfan de 30 g/m² ;
- 30 mg/m² de surface corporelle de fludarabine par jour en perfusion intraveineuse de 0,5 heure administrée pendant cinq jours consécutifs (Jours -6, -5, -4, -3, -2) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de fludarabine de 150 mg/m² ;
- Le tréosulfan doit être administré avant la fludarabine aux Jours -4, -3, -2 (protocole FT₁₀).

Adultes atteints de pathologies non malignes

Le tréosulfan est administré en association avec la fludarabine, avec ou sans thiotépa.

La dose et le schéma d'administration recommandés sont :

- 14 g/m² de surface corporelle de tréosulfan par jour en perfusion intraveineuse de 2 heures administrée pendant trois jours consécutifs (Jours -6, -5, -4) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de tréosulfan de 42 g/m² ;
- 30 mg/m² de surface corporelle de fludarabine par jour en perfusion intraveineuse de 0,5 heure administrée pendant cinq jours consécutifs (Jours -6, -5, -4, -3, -2) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de fludarabine de 150 mg/m² ;
- Le tréosulfan doit être administré avant la fludarabine aux Jours -6, -5, -4 (protocole FT₁₀) ;
- 5 mg/kg de thiotépa administré deux fois par jour, à raison de 2 perfusions intraveineuses de 2-4 heures au Jour -2 avant la perfusion de cellules souches (Jour 0).

Sujet âgé

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, quel que soit le sous-groupe concerné.

Insuffisant rénal et hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance légère à modérée ; toutefois, le tréosulfan est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance sévère (voir rubrique 4.3 du RCP).

Population pédiatrique

Le tréosulfan est administré en association avec la fludarabine, avec thiotépa (protocole d'intensification ; protocole FT₁₀₋₁₄TT) ou sans thiotépa (protocole FT₁₀₋₁₄).

La dose et le schéma d'administration recommandés sont :

- 10-14 g/m² de surface corporelle de tréosulfan par jour en perfusion intraveineuse de 2 heures administrée pendant trois jours consécutifs (Jours -6, -5, -4) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de tréosulfan de 30-42 g/m² ;
Il convient d'établir la dose de tréosulfan en fonction de la surface corporelle du patient conformément au tableau suivant (voir rubrique 5.2 du RCP) :

Surface corporelle (m ²)	Dose de tréosulfan (g/m ²)
≤ 0,5	10,0
> 0,5 – 1,0	12,0
> 1,0	14,0

- 30 mg/m² de surface corporelle de fludarabine par jour en perfusion intraveineuse de 0,5 heure administrée pendant cinq jours consécutifs (Jours -6, -5, -4, -3, -2) avant la perfusion de cellules souches (Jour 0). Soit une dose totale de fludarabine de 150 mg/m² ;
- le tréosulfan doit être administré avant la fludarabine ;
- thiotépa (protocole d'intensification de 5 mg/kg, deux fois par jour) administré à raison de deux perfusions intraveineuses de 2-4 heures au Jour -2 avant la perfusion de cellules souches (Jour 0).

La sécurité et l'efficacité du tréosulfan chez les enfants de moins d'1 mois n'ont pas encore été établies. »

04.1 Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques chez les adultes atteints de pathologies malignes et non malignes

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est indiquée dans de nombreuses hémopathies malignes (notamment leucémies et lymphomes) mais aussi des maladies hématologiques telles que l'aplasie médullaire pouvant engager le pronostic vital du patient. Selon l'Agence de Biomédecine¹, 1946 greffes de CSH allogéniques (moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire) ont été réalisées en 2018 chez 1905 patients dont la moitié (n=991 greffes, 51%) avec un donneur apparenté et la moitié (n=955 greffes, 49%) avec un donneur non apparenté. Le greffon nécessaire à l'allogreffe est constitué dans la majorité des cas de CSH issues du sang périphérique (72,8% selon l'Agence de Biomédecine).

L'âge moyen des patients allogreffés adultes a été de 53 ans en 2018¹. Il est à noter que 53% des patients adultes allogreffés avaient plus de 55 ans en 2018, contre 40,1% en 2012 ; ceci étant notamment lié à l'évolution des conditionnements avec des toxicités réduites permettant l'accès à la greffe de patients plus âgés¹.

Les principales indications de l'allogreffe sont les pathologies malignes qui représentent la grande majorité (environ 90%) des indications avec la leucémie aigüe myéloblastique, la leucémie aigüe lymphoblastique, la myélodysplasie et les lymphomes non Hodgkiniens (respectivement 39,3%, 13,9%, 11,8% et 7,7% des allogreffes en 2018)¹. Les indications restantes minoritaires correspondent à des maladies non malignes telles que l'immunodéficience primaire, les maladies enzymatiques, les hémoglobinopathies et les syndromes d'insuffisance médullaire.

Le protocole de conditionnement correspond à l'ensemble des traitements qui préparent le patient à recevoir une greffe de CSH.

Le choix du conditionnement de l'allogreffe de CSH a pour objectif de trouver le meilleur équilibre entre d'une part l'efficacité myéloablatrice et immunosuppressive recherchée, et d'autre part la toxicité engendrée. Il dépend notamment de l'âge du patient, de l'état général, des comorbidités et du type d'hémopathie^{1,2,3}. Deux types de conditionnements existent selon l'intensité :

- les conditionnements myéloablatifs (MA ou MAC), réservés aux patients présentant un bon état général ;
- les conditionnements d'intensité réduite (RIC), préférés chez les patients adultes âgés, porteurs de comorbidités ou avec un état général altéré dans la mesure où les conditionnements myéloablatifs s'avèrent plus toxiques.

En France, la HAS recommande chez l'adulte dans les leucémies aiguës que la limite d'âge pour la réalisation d'une greffe de CSH à conditionnement MAC soit de 50-55 ans, alors qu'elle atteint 65 ans pour les greffes à conditionnement RIC⁴.

Le conditionnement myéloablatif (MAC) fait appel à divers protocoles de chimiothérapie pouvant comporter des agents alkylants ou antimétabolites (cyclophosphamide, busulfan, melphalan, thiotépa, cytarabine), et pouvant être associé à une irradiation corporelle totale (en cas d'hémopathie maligne notamment). Les protocoles utilisés sont, notamment :

- irradiation corporelle totale (ICT) + cyclophosphamide ;
- ICT + cytarabine +/- melphalan ;
- busulfan + cyclophosphamide,...

¹ <https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2019-09/RAMS%202018%20Activit%C3%A9%20nationale%20de%20greffe%20de%20CSH.pdf>

² Michallet M. Allogreffes de cellules hématopoïétiques. Transfusion clinique et biologique 2011 ; 18 :235-45

³ Chen YB, Coughlin E, Kennedy KF et al. Busulfan dose intensity and outcomes reduced-intensity allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia. Biol Blood Marrow Transplant 2013 ; 19 : 981-7.

⁴ HAS-INCA, Guide ALD n°30 «Leucémies aiguës de l'adulte », novembre 2011.

Le conditionnement à intensité réduite (RIC) repose sur l'utilisation d'immunosuppresseurs puissants et notamment de la fludarabine avec une association variable avec d'autres immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire, mycophénolate mofétil), et de faibles doses de chimiothérapie (cyclophosphamide, busulfan, aracytine) ou de faibles doses d'ICT.

A noter que selon les données du registre de l'European Group for Blood and Marrow transplantation (EBMT)⁵, 38 % de l'ensemble des greffes allogéniques ont été réalisées avec un conditionnement non myéloablatif ou à intensité réduite en 2018⁶.

Au total, chez les adultes atteints de pathologies malignes et non malignes nécessitant une allogreffe de CSH, il existe un besoin en nouveaux protocoles de conditionnement avec une meilleure efficacité myéloablative et immunosuppressive et une toxicité moindre. Le besoin thérapeutique est donc partiellement couvert.

04.2 Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes

Selon les données de l'Agence de Biomédecine de 2018, 279 allogreffes de CSH ont été réalisées pour 268 patients de moins de 18 ans, la part des maladies malignes (parmi lesquelles la leucémie aigüe myéloblastique, leucémie aigüe lymphoblastique, syndrome myélodysplasique...) représentant 49,6% des cas, soit environ 130 allogreffes par an¹. A l'inverse de l'adulte, l'origine des CSH est majoritairement issue de la moelle osseuse chez les moins de 18 ans (75,7% versus 23,5% dans la population générale).

Les conditionnements myéloablatifs (MAC), disposant d'un recul plus important, sont principalement utilisés en pédiatrie avec notamment l'association busulfan + cyclophosphamide privilégiée car elle permettrait de diminuer les séquelles endocriniennes liées à l'irradiation corporelle totale⁷.

Les conditionnements à intensité réduite (RIC) peuvent être indiqués dans certaines situations spécifiques notamment en cas de traitements antérieurs reçus ou de comorbidité associée ne permettant pas la réalisation d'un conditionnement lourd myéloablatif⁷.

Au total, chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes nécessitant une allogreffe de CSH, il existe un besoin en nouveaux protocoles de conditionnement avec une meilleure efficacité myéloablative et immunosuppressive et une toxicité moindre. Le besoin thérapeutique est donc partiellement couvert.

⁵ L'EBMT est une société savante européenne qui promeut toutes les activités visant à améliorer la greffe de cellules souches ou la thérapie cellulaire, ce qui inclut l'enregistrement de toute l'activité liée aux greffes de cellules souches. En 2018, le registre de l'EBMT répertorie l'activité de transplantation de greffe allogéniques de CSH de 701 centres, principalement en Europe avec 47 468 greffes enregistrées pour 42 901 patients.

⁶ Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. Bone Marrow Transplant. 2020 Feb 17. doi: 10.1038/s41409-020-0826-4

⁷ Carreras E., Dufour C., Mohty M. et al. The EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de TRECONDI (tréosulfan) sont les thérapeutiques indiquées comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients adultes atteints de pathologies malignes et non malignes et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes âgés de plus d'1 mois.

A noter que selon l'EPAR, l'association de la spécialité TRECONDI (tréosulfan) avec la fludarabine (+/- thiotépa) telle que proposée par l'AMM a été considérée comme un traitement de conditionnement d'intensité réduite (RIC).

05.1 Médicaments

5.1.1 Chez l'adulte

Chez l'adulte : l'étude MC-FludT14/L – Partie II appuyant l'AMM a évalué l'association tréosulfan + fludarabine par rapport à un protocole de conditionnement de type RIC busulfan + fludarabine chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ou de syndrome myélodysplasique nécessitant une allogreffe de CSH. Les patients inclus devaient de surcroît être inéligibles à un conditionnement myéloablatif standard.

Par conséquent, les comparateurs cliniquement pertinents de TRECONDI (tréosulfan) chez l'adulte sont les protocoles de conditionnement d'intensité réduite qui associent des immunosuppresseurs puissants, notamment de la fludarabine, en association éventuelle avec d'autres immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire, mycophénolate mofétil), de faibles doses de chimiothérapie (cyclophosphamide, busulfan, cytarabine) ou de faibles doses d'irradiation.

Les médicaments disposant d'une AMM sont présentés dans le tableau 1 et représentés par :

- les spécialités à base de busulfan⁸ (BUSILVEX et génériques),
- et les spécialités à base de cyclophosphamide (ENDOXAN et génériques).

D'autres chimiothérapies sont utilisées hors-AMM, la fludarabine en particulier et la cytarabine, faisant partie de nombreux protocoles de conditionnement RIC, et sont considérés comme des CCP.

⁸ Bien que la forme orale du busulfan (MYLERAN[®]) dispose d'une AMM dans le conditionnement de la greffe de CSH, cette forme est associée à une variation individuelle importante des taux plasmatiques et n'a plus de place dans la prise en charge actuelle

Tableau 1 : Comparateurs cliniquement pertinents de TRECONDI (tréosulfan) chez l'adulte

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui / Non	Indication(s) concernée(s)	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
BUSILVEX et génériques (busulfan) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Oui (Agent alkylant)	-BUSILVEX suivi par du cyclophosphamide (BuCy2) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte, lorsque cette association est considérée comme la meilleure option possible. -BUSILVEX administré à la suite de fludarabine (FB) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite (RIC).	29/06/2016 (Réévaluation SMR et ASMR)	Important	Dans les deux protocoles d'utilisation de BUSILVEX comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez l'adulte, et compte tenu : •des nouvelles données disponibles, essentiellement rétrospectives et de leur faible niveau de preuve, •de l'absence de données comparatives, méthodologiquement recevables, versus les protocoles de conditionnement actuellement utilisés, •de l'évolution de la stratégie thérapeutique avec l'exclusion de la forme orale de busulfan depuis une dizaine d'années, La Commission considère que BUSILVEX (busulfan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres protocoles de conditionnement disponibles.	Oui Coll
ENDOXAN et génériques (cyclophosphamide) <i>Baxter</i>	Oui (Agent alkylant)	A forte dose, conditionnement des allo- et autogreffes médullaires.	ND	ND (Génériques : SMR important)	ND	Oui Coll (500 mg et 1 000 mg) 19/02/2002

CPT classe pharmaco-thérapeutique ; ND, non disponible ; Coll, collectivité

Les immunoglobulines disposant d'une AMM dans le conditionnement avant greffe de CSH (THYMOGLOBULINE (immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains) et GRAFALON (immunoglobuline de lapin anti-lymphocyte T humain)) ne sont pas à même visée thérapeutique et ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents⁹

5.1.2 Chez les enfants et adolescents

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRECONDI (tréosulfan) sont ceux utilisés dans les protocoles de conditionnement myéloablatif (MA ou MAC) et les protocoles d'intensité réduite (RIC).

Les médicaments disposant d'une AMM sont présentés dans le tableau 2 et représentés par :

- les spécialités à base de busulfan⁸ (BUSILVEX et génériques), de la même famille que le tréosulfan,

⁹ Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, et al. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant. mars 2009;15(3):367-9.

- et les autres spécialités d'agents alkylants à base de cyclophosphamide (ENDOXAN et génériques), melphalan (ALKERAN) et thiotépa (TEPADINA et génériques).

La fludarabine et l'aracytine peuvent également être utilisées hors AMM dans certains protocoles. L'étoposide peut également être utilisé hors AMM en association à l'irradiation dans certains protocoles. Ces médicaments, recommandés, sont considérés comme des CCP.

Tableau 2 : Comparateurs cliniquement pertinents de TRECONDI (tréosulfan) en pédiatrie

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui / Non	Indication(s) concernée(s)	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
BUSILVEX et génériques (busulfan) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Oui (alkyl sulfonate)	-BUSILVEX suivi par du cyclophosphamide (BuCy2) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte, lorsque cette association est considérée comme la meilleure option possible. -BUSILVEX administré à la suite de fludarabine (FB) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite (RIC).	29/06/2016 (Réévaluation SMR et ASMR)	Important	Dans les deux protocoles d'utilisation de BUSILVEX comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez l'adulte, la Commission considère que BUSILVEX (busulfan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres protocoles de conditionnement disponibles.	Oui Coll
ENDOXAN et génériques (cyclophosphamide) <i>Baxter</i>	Oui (Agent alkylant)	A forte dose, conditionnement des allo- et autogreffes médullaires.	ND	ND (Génériques : SMR important)	ND	Oui Coll (500 mg et 1 000 mg) 19/02/2002
ALKERAN et génériques (melphalan) <i>HAC Pharma</i>	Oui (Agent alkylant)	Intensification thérapeutique utilisé seul ou en association avec d'autres agents cytotoxiques et/ou irradiation corporelle étendue ou totale dans le traitement de : • myélome multiple, • lymphomes malins (maladie de Hodgkin, lymphomes non Hodgkiniens), • leucémies aiguës lymphoblastique et myéloblastique, • neuroblastome de l'enfant, • adénocarcinome ovarien, adénocarcinome mammaire.	ND	ND	ND	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui / Non	Indication(s) concernée(s)	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
TEPADINA (thiotépa) <i>Riemser</i>	Oui (agent alkylant)	TEPADINA est indiqué, en association avec d'autres chimiothérapies : avec ou sans irradiation corporelle totale (TBI), comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique ou autologue de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), dans les maladies hématologiques de patients adultes et pédiatriques ; lorsqu'une chimiothérapie intensive avec support d'une GCSH est appropriée pour le traitement de tumeurs solides chez les patients adultes et pédiatriques.	14/12/2011 (Inscription)	Important	L'association de TEPADINA à d'autres cytotoxiques dans le conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques apporte une ASMR de niveau IV (mineure) dans la stratégie thérapeutique.	Oui Coll 07/02/2012

CPT : classe pharmaco-thérapeutique ; ND : non disponible ; Coll : collectivités

05.2 Comparateurs non médicamenteux

L'irradiation corporelle totale (ICT) généralement à des doses ≤ 5 Gy en dose unique ou ≤ 8 Gy en doses fractionnées fait partie des protocoles de conditionnement RIC^{10,11}.

Chez l'enfant, l'irradiation corporelle totale est peu voire pas utilisée car elle entraîne fréquemment des séquelles sur la croissance staturale, notamment au moment de la croissance péripubertaire, la thyroïde, les gonades et le cristallin^{1,12}.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRECONDI (tréosulfan) sont :

- chez les adultes atteints de pathologies malignes et non malignes : les médicaments cités dans le tableau concerné ainsi que la fludarabine et la cytarabine (hors AMM) pouvant être associés à de l'irradiation corporelle ;
- chez les patients pédiatriques > 1 mois atteints de pathologies malignes : les médicaments cités dans le tableau concerné ainsi que la fludarabine, l'aracytine et l'étoposide (hors AMM) pouvant être associés à de l'irradiation corporelle.

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
Allemagne	20/06/2019	Treosulfan in combination with fludarabine is indicated as part of conditioning treatment prior to allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) in adult patients with malignant and non-malignant diseases, and in paediatric patients older than one month with malignant diseases.	Oui	AMM
Angleterre			En cours	AMM
Autriche			Oui	AMM
Danemark			Oui	AMM
Finlande			Oui	AMM
Norvège			Oui	AMM
Pays bas			En cours	AMM
Portugal			En cours	AMM
Pologne			Oui	AMM
Suède			Oui	AMM

¹⁰ Levi M. Treosulfan induces distinctive gonadal toxicity compared with busulfan. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMC5922399>

¹¹ Shimoni A, Labopin M, Savani B, Hamladji R-M, Beelen D, Mufti G, et al. Intravenous Busulfan Compared with Treosulfan-Based Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia: A Study on Behalf of the Acute Leukemia Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. avr 2018;24(4):751-7.

¹² HAS. Avis de réévaluation de BUSILVEX du 29 juin 2016.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TRECONDI (tréosulfan) repose sur les données suivantes selon les populations :

- Chez l'adulte : deux études cliniques réalisées chez des patients atteints de pathologies malignes :
 - une étude de phase II (étude MC-FludT.6/L (non publiée)), de recherche de dose ayant évalué la tolérance des protocoles de conditionnement à base de tréosulfan avant une allogreffe de CSH chez les patients atteints de pathologies malignes présentant un risque de toxicité pour les conditionnements myéloablatifs standards. Cette étude ne sera pas détaillée compte-tenu de son objectif.
 - une étude de phase III, de non-infériorité, randomisée en ouvert, (étude MC-FludT14/L – Partie II¹³) ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité entre un conditionnement à base de tréosulfan et un conditionnement à base de busulfan, tous deux en association à de la fludarabine, chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM) ou de syndrome myélodysplasique (SMD) nécessitant une allogreffe de CSH et inéligibles à un conditionnement myéloablatif standard.
- Chez les enfants et adolescents : une étude clinique réalisée chez des patients atteints de pathologies malignes :
 - une étude de phase II (étude MC-FludT.17/M (non publiée)) non comparative ayant eu pour objectif d'évaluer la tolérance du conditionnement à base de tréosulfan en association à la fludarabine (+/- thiotépa) avant allogreffe de CSH chez les enfants et adolescents atteints de cancers hématologiques.
 - deux études concernant la préservation de la fertilité dans la population pédiatrique qui ne seront pas retenues car la dose administrée est supérieure à celle retenue dans l'AMM et aucun critère de jugement n'a été défini.
 - Faraci et al. 2019¹⁴ : étude rétrospective où un faible nombre de patients (n=19) a reçu du tréosulfan à une dose myéloablatrice forte ne correspondant pas à celle de l'AMM (36 à 42 g/m² tandis que l'AMM est de 10 à 14 g/m² en pédiatrie).
 - Leiper et al. 2020¹⁵ : étude rétrospective (à partir d'une base de données de GCSH), où aucun critère de jugement principal n'a été défini et où les patients ont reçu du tréosulfan à une dose forte ne correspondant pas à celle de l'AMM (36 à 42 g/m²).

Concernant les patients adultes atteints de pathologies non malignes, aucune étude n'a été fournie par le laboratoire ; il est à noter que le RCP ne mentionne aucune donnée dans cette population.

¹³ Beelen DW., Trensche R., Stelljes M. et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L) a randomized, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020 Jan;7(1):e28-e39. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30157-7. Epub 2019 Oct 9

¹⁴ M. Farad, T. Diesch, M. Labopin, A. Dalissier, A. Lankester, A. Gennery, M. Sundin, Duygu Uckan-Cetinkaya, M. Bierings, A. M.J. Peters et al. on behalf of the Pediatric and Transplant Complications Working Parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Gonadal Function after Busulfan Compared with Treosulfan in Children and Adolescents Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant. Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 1786-1791.

¹⁵ A. Leiper, M. Houwing, E. Graham Davies, K. Rao, S. Burns, E. Morris, J. Laven, A-L. van der Kooi, M. van den Heuvel Eibrink, S. Nussey. Anti-Müllerian hormone and Inhibin B after stem cell transplant in childhood: a comparison of myeloablative, reduced intensity and treosulfan-based chemotherapy regimens. Springer Nature. Mars 2020

07.1 Efficacité

7.1.1 Adultes atteints de pathologie maligne : étude de phase III (MC-FludT.14/L-Partie II

Référence	Beelen DW., R.Trenschel R., M.Stelljes M. et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L) : a randomized, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020 Jan;7(1):e28-e39. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30157-7. Epub 2019 Oct 9
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00822393
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité d'un conditionnement à base de tréosulfan par rapport à un conditionnement à base de busulfan avant allogreffe de CSH chez des adultes atteints de leucémie myéloïde aigue (LAM) ou de syndrome myélodysplasique (SMD), inéligibles à un conditionnement myéloablatif standard en termes de survie sans évènement dans les 2 ans qui suivent la greffe.
Type de l'étude	Étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, en bras parallèle, comparative versus busulfan, stratifiée selon le type de donneur et par le niveau de risque pronostic (pour les patients atteints de LAM par groupe à risque cytogénétique et/ou moléculaire et pour les patients atteints de SMD selon l'IPSS-R Revised International Prognostic Scoring System).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 13 juin 2013 ¹⁶ Date de l'extraction de base : 19 août 2016 Étude conduite dans 31 centres dans 5 pays : Allemagne, Autriche, Italie, Pologne et France (2 centres ayant recruté 13 patients)
Principaux critères d'inclusion	- Patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM) selon la définition de l'OMS 2008¹⁷, (LAM en rémission complète au moment de la greffe, c'est-à-dire avec un taux de blastes <5% dans la moelle osseuse) ou de syndrome myélodysplasique (SMD) selon la définition de l'OMS 2008¹⁷, (i.e. avec un taux de blastes <20% dans la moelle osseuse au cours de la maladie) indiqués pour une greffe allogénique de CSH, mais considérés comme présentant un risque accru au conditionnement myéloablatif standard selon les critères suivants : - o âge ≥ 50 ans au moment de la greffe, - o et/ou score de comorbidité HCT-CI¹⁸ > 2 - Disponibilité d'un donneur apparenté (matched related donor) ou non apparenté (matched unrelated donor)¹⁹. - Âge de 18 à 70 ans - Indice de Karnofsky ≥ 60%.

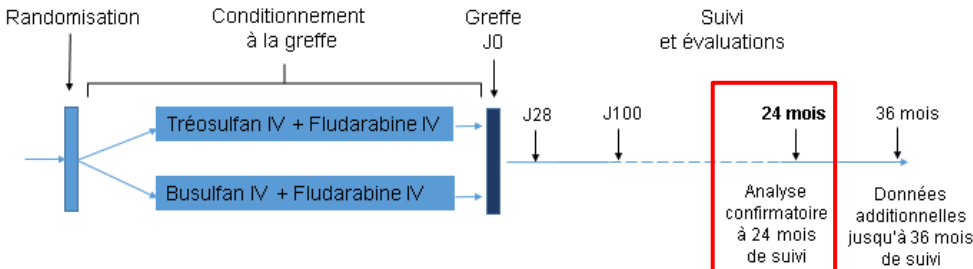
¹⁶ A noter que cette étude a initialement débuté en novembre 2008 (source : clinicaltrial.gov) à une dose de tréosulfan supérieure à celle de l'AMM actuellement validée (dose de 14 g/m²/j de J-6 à J-4 avant la greffe). En raison d'effets indésirables concernant la neutropénie prolongée et les complications infectieuses graves dans le groupe tréosulfan à cette dose, sur recommandation du comité indépendant de surveillance des données le 20 février 2012, le recrutement des patients a été interrompu avec communication des résultats au registre des essais cliniques de l'UE. Le protocole de l'étude a ainsi été modifié par amendement le 25 janvier 2013 afin d'inclure une réduction de la dose de tréosulfan (de 14 g/m² à 10 g/m²) et une modification du calendrier (perfusion les jours -4 à -2), correspondant à l'AMM actuelle. L'inclusion et la randomisation a de nouveau été poursuivie et une nouvelle planification statistique et un nouveau calcul de la taille du nombre de sujets nécessaires ont été effectués. Seuls les résultats après de l'étude après cet amendement correspondant au schéma thérapeutique de tréosulfan validé par l'AMM sont présentés ici.

¹⁷ WHO. Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues by Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. IARC Press, Lyon 2008.

¹⁸ Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index selon Sorror et al., 2005 [34].

¹⁹ La sélection des donneurs était basée sur le typage moléculaire à haute résolution (4 chiffres) des allèles de classe II des loci des gènes DRB1 et DQB1 et typage moléculaire (au moins) à basse résolution (2 chiffres) des allèles de classe I des loci des gènes HLA-A, B et C.

Dans le cas où aucun donneur complètement compatible de classe I et de classe II (10 loci de gènes sur 10) n'était identifié, une disparité d'un antigène (classe I) et/ou une disparité allélique (classe II) entre le patient et le donneur étaient acceptables. Inversement, la disparité de 2 antigènes (quel que soit le locus du gène impliqué) n'était pas acceptée. Ces définitions du degré d'histocompatibilité requis s'appliquaient à tous les donneurs (apparentés ou non).

Principaux critères de non-inclusion	- Patients atteints de leucémie promyélocytaire aiguë avec t (15;17) (q22;q12) et en première rémission complète (RC1) <i>Critères supplémentaires d'exclusion en France suite à la demande des Autorités françaises :</i> - o Patients atteints de LAM cytogénétique favorable (LAM « à faible risque ») et en RC1, qui ne présentaient pas de caractéristiques cliniques ou de maladies défavorables comme une LAM secondaire ou liée au traitement ou une réponse insuffisante au traitement d'induction. - o Patients atteints de SMD avec IPSS-R « à très faible risque » ou « à faible risque » au début de l'essai, ne présentant pas de caractéristiques cliniques défavorables au cours de la maladie, comme les cas de thrombocytopénies graves réfractaires avec complications hémorragiques graves, complications infectieuses mettant en jeu le pronostic vital en raison d'une neutropénie sévère et /ou de très nombreuses transfusions de globules rouges et de complications associées. - Contre-indication pour une allogreffe de CSH en raison de maladie concomitante grave (dans les 3 semaines avant J-6) : - o Insuffisance rénale sévère, tels que patients dialysés ou antécédents de transplantation rénale ou créatininémie > 3,0 x limite supérieure de la normale (LSN) ou Cl_{cr} calculée <60 ml / min - o Insuffisance pulmonaire sévère, DLCOSB (Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide ajusté en fonction de l'hémoglobine) / ou VEMS <50% ou dyspnée grave au repos ou nécessitant un apport en oxygène - o Insuffisance cardiaque grave diagnostiqués par ECG et FEVG <40% - o Insuffisance hépatique sévère indiquée par une hyperbilirubinémie > 3 x LSN ou ALAT / ASAT >5 x LSN. - Atteinte maligne active du SNC - Maladie infectieuse active, non contrôlée par le virus de l'immunodéficience VIH, sous traitement, y compris infection virale hépatique - Antécédent d'allogreffe de CSH - Épanchement pleural ou ascite >1,0 L
Schéma de l'étude	 L'étude était planifiée comme un essai séquentiel comprenant 3 analyses intermédiaires et 1 analyse finale : - 1^{ère} analyse intermédiaire : effectuée après 45 événements ou 220 patients afin d'évaluer les avantages et les risques de la réduction de dose et du changement du schéma thérapeutique mis en œuvre après l'amendement 3 de l'essai. - 2^{ème} analyse intermédiaire : prévues après 137 événements ou 460 patients randomisés. - 3^{ème} analyse intermédiaire : prévues après 239 événements, ou 700 patients randomisés. - Analyse finale : planifiée après 481 événements ou inclusion de 930 patients. D'après les résultats de la 2^{ème} analyse intermédiaire, le Comité de surveillance et de suivi a recommandé d'arrêter le recrutement pour cette étude car l'objectif principal (démonstration de non-infériorité du tréosulfan par rapport au busulfan) avait été atteint. Après l'arrêt du recrutement, le suivi a été poursuivi pendant 1 an après la transplantation du dernier patient randomisé.

Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio 1 : 1) pour recevoir : <u>Groupe Tréosulfan</u> : • tréosulfan à la dose de 10 g/m²/j par voie intraveineuse en perfusion IV de 2 heures, de J-4 à J-2 avant la greffe • fludarabine à la dose de 30 mg/m² en perfusion IV de 30 min de J-6 à J-2 avant la greffe. <u>Groupe Busulfan</u> : • busulfan à la dose de 0,8mg/kg/j par voie intraveineuse en perfusion IV de 2 heures toutes les 6 heures, de J-4 à J-3 avant la greffe • fludarabine à la dose de 30 mg/m² en perfusion IV de 30 min de J-6 à J-2 avant la greffe. Les patients ont également reçu les traitements immunosuppresseurs pré- et post-greffe et les traitements prophylactiques suivants : phénytoïne (uniquement dans le groupe busulfan), ATG-Thymoglobuline (en cas de donneur non apparenté), ciclosporine, méthotrexate, folinate de calcium.
Critère de jugement principal	Taux de survie sans événement à 2 ans correspond à la probabilité de ne pas présenter d'évènement tel qu'une rechute de la maladie²⁰, un rejet de greffe²¹ ou un décès (quel que soit celui qui survenait en premier). Les patients sans événement et sans information documentée sur la rechute ont été censurés. L'évaluation a été réalisée par l'investigateur.
Principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés	Aucune hiérarchisation des critères n'a été prévue au protocole rendant ces critères exploratoires. Les principaux critères de jugements secondaires ont été : - Taux de survie globale à 2 ans - Taux de rechute à 2 ans - Taux de mortalité liée à la greffe à 2 ans = taux de TRM (Transplantation-Related Mortality) - Taux de survie sans GVH et sans rechute/progression (GRFS = GvH-free and relapse/progression-free survival) à 2 ans ; il s'agit du taux de survie sans présenter de GVH aigue de grade ≥ III ou chronique extensive, ni de rechute. - Taux de survie sans GVH chronique et sans rechute/progression (CRFS = chronic GvH-free and relapse/progression-free survival) à 2 ans ; Il s'agit du taux de survie sans présenter de GVH chronique extensive, ni de rechute.
Taille de l'échantillon	La population FAS (Full Analysis Set) a été calculée sur la base des hypothèses suivantes : - une puissance de l'essai de 80% ; - un taux de survie sans événement (EFS) de 68,5% dans le groupe comparateur busulfan + fludarabine ; - un taux d'abandon de 3% ; - une marge de non-infériorité sur le ratio de risque de 1,3 entre les deux groupes de traitement ; - en supposant que 10 patients par mois en cumulé de manière uniforme soient inclus au cours des six premiers mois, 15 patients par mois jusqu'à 24 mois après le début de l'essai puis 25 patients par mois, Au total, le nombre d'événements estimés a été de 481 événements, pouvant être atteints avec un maximum de 930 patients. Le nombre d'événements nécessaires ainsi que le nombre de patients associés lors de chaque analyse intermédiaire est présenté dans le tableau ci-dessous.

²⁰ Les définitions de rechute pour la LAM et pour le SMD sont présentées en annexe.

²¹ Définition du rejet de greffe (confirmé par une biopsie médullaire) qui peut être :

- primaire : en cas de taux de neutrophiles ≤0,5 G/L et de leucocytes ≤1 G/L à J28 (sans rechute de la maladie, persistance ou prise de greffe). De plus, un chimérisme du donneur <10% doit être considéré,
- secondaire : en cas de taux de neutrophiles ≤0,5 G/L et leucocytes ≤1 G/L maintenus (après une prise de greffe initiale, mais en l'absence de rechute ou d'autres conditions favorisant comme des traitements antiviraux, antibiotiques ou anti-réaction du greffon contre l'hôte (GvH).

Tableau 3 : Caractéristiques des analyses intermédiaires et finale prévues au protocole

Analyse	Taille de l'échantillon	Nombre d'évènements	Valeurs seuils d'analyse d'efficacité*		Fraction des informations recueillies comparées aux informations totales attendues	Durée du recrutement attendu
			Valeur seuil de HR	Valeur seuil de p		
1 ^{ère} AI	220 patients	45	0,1497	0,0000	9,4%	17 mois
2 ^{ème} AI	460 patients	137	0,6518	0,000149	28,5%	30 mois
3 ^{ème} AI	700 patients	239	0,8847	0,0015	49,7%	40 mois
AF	930 patients	481	1,0864	0,0245	100%	64 mois

AI : analyse intermédiaire, AF : analyse finale

*arrêt des analyses pour efficacité, si la valeur du HR ou la valeur de p était en-dessous de la valeur seuil associée.

Méthode d'analyse des résultats

Populations d'analyse

Population FAS (Full Analysis Set) : correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant au moins un paramètre d'efficacité documenté après l'initiation.

Population PPS (Per-Protocol Set) : correspond à l'ensemble des patients de la population FAS si l'un des critères suivants était rempli :

- tous les critères d'inclusion remplis, aucun critère d'exclusion rempli,
- correction de l'attribution du groupe de traitement ;
- respect de l'administration du médicament à l'essai²² ;
- administration du méthotrexate en schéma court jusqu'à J6, sauf si une raison médicale justifiée est documentée ;
- administration d'ATG en cas de donneur MUD, sauf si une raison médicale justifiée est documentée ;
- absence de traitement prophylactique / adjuvant DLI ou de thérapie cytotoxique / radiothérapie concomitante / adjuvant après la greffe, mais en l'absence de Rechute de la maladie.

Population Safety Set : correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant été traités par au moins un des traitements de l'étude.

Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales

Analyse principale

L'objectif principal de cette étude a été de démontrer, au minimum, la non-infériorité du conditionnement à base de tréosulfan par rapport au conditionnement à base de busulfan en termes de survie sans événement. La marge de non-infériorité du hazard ratio a été fixée à 1,3 (-log HR = -0,2624).

Si une non-infériorité significative sur la population per protocole était démontrée, une approche par analyse séquentielle était menée :

- avec un test de non infériorité sur la population FAS,
- puis en cas de significativité, un test de supériorité sur la population FAS sur la base des recommandations européennes (« 'Points to Consider on Switching between Superiority and Non-inferiority » - CPMP/EWP/482/99).

Pour les valeurs seuils des niveaux de significativité selon les analyses se reporter au tableau 3 ci-avant.

L'analyse confirmatoire de non-infériorité a été réalisée avec un modèle de régression à risques proportionnels de Cox (stratifié par centre et groupe à risque) avec le type de donneur (apparenté versus non apparenté) et le traitement en tant que facteur appliqué pour la survie sans événement.

De plus, des analyses exploratoires ont été présentées, consistant en des analyses de Kaplan-Meier par type de donneur, de groupe à risque, d'association de type de donneur et de groupe à risque, de type de maladie (LAM versus SMD), de groupe d'âge (<50 ans versus ≥ 50 ans), et de score HCT-CI (≤ 2 versus > 2) pour tous les patients inclus dans l'essai.

²² Les patients avec un écart d'au plus 20% entre la quantité réellement reçue et la quantité de médicament à l'essai requise par le protocole ont été considérés comme compliant,

Des analyses de sensibilité ainsi que des analyses en sous-groupes (considérées comme exploratoires en l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha) ont également été réalisées.

Gestion des données manquantes : Toutes les analyses ont été réalisées sur les données observées. Aucune imputation des données manquantes n'a été effectuée.

Critères secondaires

Aucune hiérarchisation des critères n'ayant été réalisée, les résultats sont présentés de manière descriptive.

Pour les pourcentages de patients ayant survécu (survie globale), ayant rapporté un décès lié à la greffe (NRM), ayant survécu sans GvH aiguë de grade $\geq$ III ou chronique extensive, et sans rechute (GRFS), et sans GvH chronique et sans rechute progression (CRFS), les estimations de Kaplan-Meier ont été calculées.

Un modèle de régression Cox de hasards proportionnels stratifiés par centre et par groupe à risque en fonction du type de donneur (non apparenté versus apparenté) et du traitement a été adapté. L'estimation ajustée de l'effet du traitement selon le modèle à risques proportionnels de Cox a été exprimée en HR (tréosulfan versus busulfan) associé à un IC_{95%}.

Pour les critères de jugement concernant le pourcentage de patients ayant rapporté une rechute et la proportion de patients décédés sans rechute, la probabilité dans le temps a été estimée par des taux de survenue cumulés.

Pour la proportion de patients présentant une prise de greffe, le taux cumulé conditionnel a été estimé à l'aide de fonctions de probabilité conditionnelles.

Résultats :

Effectifs

Au total, 476 patients ont été randomisés dans l'étude : 230 dans le groupe tréosulfan et 246 dans le groupe busulfan (cf. figure 1).

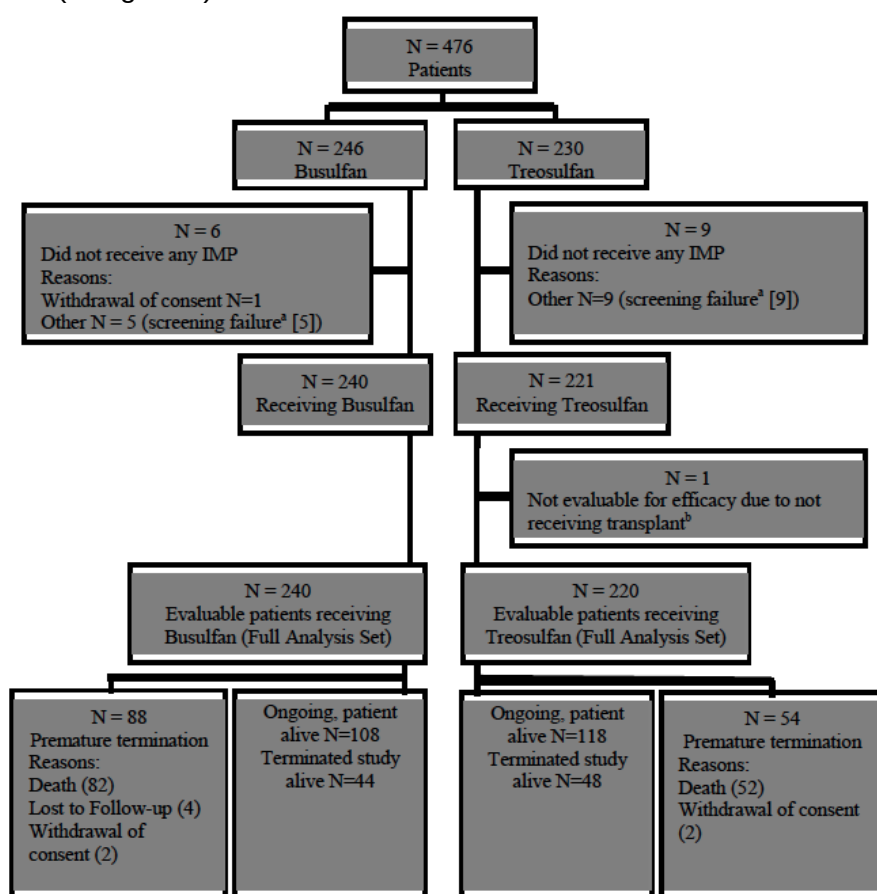


Figure 1 : Disposition des patients – Etude MC-FludT-14/L – Partie II

La population FAS a comporté 220/230 patients randomisés (95,7 %) dans le groupe tréosulfan et 240/246 patients randomisés (97,6 %) dans le groupe busulfan avec comme principale raison d'exclusion : l'absence de traitement reçu (n=9/10 patients dans le groupe tréosulfan et n=6/6 patients dans le groupe busulfan).

La population PPS a comporté 215/230 patients randomisés (93,5 %) dans le groupe tréosulfan et 234/246 patients randomisés (95,1 %) dans le groupe busulfan :

- dans le groupe tréosulfan, parmi les 15 patients exclus, 10 étaient exclus de la population FAS, 4 n'ont pas respecté l'administration du tréosulfan, 1 a reçu un traitement concomitant non autorisé et 1 n'a pas été transplanté ;
- dans le groupe busulfan, parmi les 12 patients exclus, 6 étaient exclus de la population FAS, 4 n'ont pas respecté l'administration du busulfan, 1 n'a pas reçu d'ATG et 1 n'a pas respecté les critères d'inclusion.

Tableau 4 : Populations d'analyse – Etude MC-FludT-14/L Partie II

Groupe de traitement (N patients randomisés)	Busulfan N=246	Tréosulfan N=230	Total N=476
Population de Tolérance	240 (97,6 %)	221 (96,1 %)	461 (96,8 %)
Population FAS (<i>Full Analysis Set</i>)	240 (97,6 %)	220 (95,7 %)	460 (96,7 %)
Population PPS (<i>Per Protocole Set</i>)	234 (95,1 %)	215 (93,5 %)	449 (94,3 %)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients randomisés, la majorité étaient des hommes (61%). La moyenne d'âge était de 59 ans (écart-type : 6,6 ans) dans le groupe tréosulfan et de 60 ans (écart-type : 6,1 ans) dans le groupe busulfan avec une majorité des patients âgés de plus de 50 ans (respectivement 93 % et 95 % dans chaque groupe).

En termes de diagnostic :

- 64 % des patients étaient atteints de LAM, majoritairement en 1^{ère} rémission complète (85,3 %) et 36 % à haut risque.
- 36 % étaient atteints de SMD, principalement avec étiologie de novo (78 %) et 54 % à haut risque et à très haut risque.

L'index de comorbidité relatif à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (HCT-CI²³) était > 2 pour 59 % des patients dans chaque groupe de traitement.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MC-FludT-14/L Partie II

Caractéristiques des patients	Groupe Busulfan N=240	Groupe Tréosulfan N=220	Total N=460
Hommes, n (%)	149 (62,1)	130 (59,1)	279 (60,7)
Age (années)			
Moyenne (écart type)	59,9 (6,1)	59,3 (6,6)	59,6 (6,3)
Médiane	61,0	60,0	60,0
Min, Max	31, 70	37, 70	31, 70
Groupe d'âge, n (%)			
< 50 ans	11 (4,6)	15 (6,8)	26 (5,7)
≥ 50 ans	229 (95,4)	205 (93,2)	434 (94,3)
Score HCT-CI			
Médiane (Q1 ; Q3)	3,0 (1,0 ; 4,0)	3,0 (1,0 ; 4,0)	3,0 (1,0 ; 4,0)
Patients avec score HCT-CI >2, n (%)	140 (58,3)	131 (59,5)	271 (58,9)
Patients atteints de LAM			
Nombre de patients traités, n (%)	138 (57,5)	155 (70,5)	293 (63,7)
Délai entre le diagnostic et l'allogreffe de CSH (mois)			
Moyenne (écart type)	7,7 (8,0)	8,2 (7,2)	7,9 (7,6)
Médiane	5,1	5,3	5,3

²³ L'index de comorbidités HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation – Comorbidity Index) est prédictif de la mortalité non liée à la rechute et de la survie globale d'un patient après GCSH. Il est défini de 0 (faible risque de mortalité non liée à la rechute), 1-2 (risque intermédiaire) et ≥ 3 (à haut risque de mortalité non liée à la rechute).

Min, Max	1,2 ; 56,2	1,7 ; 46,9	1,2 ; 56,2
Rémission de la LAM, n (%)			
RC1 (1 ^{ère} rémission complète)	117 (84,8%)	133 (85,8%)	250 (85,3%)
> RC1 (2 ^{ème} rémission complète et plus)	21 (15,2%)	22 (14,2%)	43 (14,7%)
Taux de blastes			
n	138	154	292
Moyenne (écart type)	2,12 (1,58)	1,97 (1,29)	2,04 (1,43)
Médiane	2,50	2,50	2,50
Min, Max	0,0 ; 11,5	0,0 ; 5,0	0,0 ; 11,5
manquant	0	1	1
Groupe à risque (critère de stratification), n (%)			
Faible risque	13 (9,4 %)	15 (9,7 %)	28 (9,6 %)
Risque intermédiaire	61 (44,2 %)	55 (35,5 %)	116 (39,6 %)
Haut risque	43 (31,2 %)	63 (40,6 %)	106 (36,2 %)
Non applicable si >RC1	21 (15,2 %)	22 (14,2 %)	43 (14,7 %)
Patients SMD			
Nombre de patients traités, n (%)	102 (42,5 %)	65 (30,0 %)	167 (36,3%)
Délai entre le diagnostic et l'allogreffe de CSH (mois)			
n	100	65	165
Moyenne (écart type)	14,2 (19,0)	15,9 (24,5)	14,9 (21,3)
Médiane	7,6	7,6	7,6
Min, Max	0,2 ; 128,3	0,5 ; 135,9	0,2 ; 135,9
manquant	2	0	2
Etiologie, n (%)			
de novo	80 (78,4 %)	51 (78,5 %)	131 (78,4 %)
lié à un traitement	22 (21,6 %)	14 (21,5 %)	36 (21,6 %)
Traitement antérieur du SMD, n (%)			
Non	42 (41,2 %)	34 (52,3 %)	76 (45,5 %)
Oui	60 (58,8 %)	31 (47,7 %)	91 (54,5 %)
Taux de blastes			
n	101	64	165
Moyenne (écart type)	6,29 (4,77)	5,94 (4,88)	6,16 (4,80)
Médiane	5,00	5,00	5,00
Min, Max	0,0 ; 19,0	0,0 ; 19,0	0,0 ; 19,0
manquant	1	1	2
Dépendance de transfusion de globules rouges, n (%)	56 (54,9 %)	42 (64,6 %)	98 (58,7 %)
Score pronostic : IPSS-R			
Médiane (Q1 ; Q3)	5,00 (3,50 ; 6,50)	5,00 (3,50 ; 6,50)	5,00 (3,50 ; 6,50)
Min, Max	1,0 ; 9,5	1,0 ; 9,0	1,0 ; 9,5
Groupe à risque (critère de stratification), n (%)			
Très faible risque	1 (1,0 %)	5 (7,7 %)	6 (3,6 %)
Faible risque	16 (15,7 %)	13 (20,0 %)	29 (17,4 %)
Risque intermédiaire	30 (29,4 %)	11 (16,9 %)	41 (24,6 %)
Haut risque	24 (23,5 %)	16 (24,6 %)	40 (24,0 %)
Très haut risque	31 (30,4 %)	20 (30,8 %)	51 (30,5 %)
Score pronostic : WPSS, n (%)			
0	1(1,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,6 %)
1	12 (11,8 %)	8 (12,3 %)	20 (12,0 %)
2	24 (23,5 %)	14 (21,5 %)	38 (22,8 %)
3 pas de différence entre les groupes de traitement	28 (27,5 %)	22 (33,8 %)	50 (29,9 %)
4	19 (18,6 %)	12 (18,5 %)	31 (18,6 %)
5	12 (11,8 %)	6 (9,2 %)	18 (10,8 %)
6	5 (4,9 %)	2 (3,1 %)	7 (4,2 %)
manquant	1 (1,0 %)	1 (1,5 %)	2 (1,2 %)

La majorité des patients (75,9 %) des patients avaient reçu une allogreffe à partir d'un donneur non apparenté (MUD) et 24,1 % à partir d'un donneur apparenté (MRD). A noter que le pourcentage de patients ayant reçu une allogreffe de donneur apparenté était plus important chez les patients atteints de LAM (27,3 %) que chez ceux atteints de SMD (18,6 %). La majorité des patients avaient reçu des allogreffes de CSH avec des complexes majeurs d'histocompatibilité HLA de classe I compatibles (86,5 %) et HLA de classe II compatibles (96,1 %) (cf tableau 5).

**Tableau 6 : Résumé des informations sur le type de donneur (population FAS) – Etude MC-FludT-14/L
Partie II**

Caractéristiques du donneur	Groupe Busulfan N=240	Groupe Tréosulfan N=220	Total N=460
Type de donneur (critère de stratification), n (%)			
MRD	59 (24,6 %)	52 (23,6 %)	111 (24,1 %)
MUD	181 (75,4 %)	168 (76,4 %)	349 (75,9 %)
HLA Classe I, n (%)			
Compatible	207 (86,3 %)	191 (86,8 %)	398 (86,5 %)
Non compatible	32 (13,3 %)	29 (13,2 %)	61 (13,3 %)
Compatible / non compatible sur un antigène	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
HLA Classe II, n (%)			
Compatible	228 (95,0%)	214 (97,3%)	442 (96,1%)
Non compatible	12 (5,0%)	6 (2,7%)	18 (3%)
Patients atteints de LAM	N=138	N=155	N=293
Type de donneur, (critère de stratification) n (%)			
MRD	41 (29,7%)	39 (25,2%)	80 (27,3%)
MUD	97 (70,3%)	116 (74,8%)	213 (72,7%)
Patients atteints de SMD	N=102	N=65	N=167
Type de donneur (critère de stratification), n (%)			
MRD	18 (17,6 %)	13 (20,0 %)	31 (18,6 %)
MUD	84 (82,4 %)	52 (80,0 %)	136 (81,4 %)

► **Critères de jugement principal : taux de survie sans évènement (analyse dans les populations PPS et FAS)**

Les résultats présentés sont ceux issus de la seconde analyse intermédiaire (31 mai 2017) de l'étude considérée comme l'analyse finale et portant sur 476 patients randomisés.

A la date d'analyse du 31 mai 2017 (2^{ème} analyse intermédiaire prévue au protocole), à l'issue d'un suivi médian de 15,4 mois dans le groupe tréosulfan et de 17,4 mois dans le groupe busulfan :

- la non infériorité a été démontrée dans la population PPS entre le groupe tréosulfan et le groupe busulfan avec des taux de survie sans événement à 2 ans respectifs de 63,5% versus 51,1% ; HR=0,67 IC_{95%}[0,48 ; 0,93], soit inférieur à la marge de non-infériorité de 1,3 ($p_{\text{unilatéral}} = 4,24 \cdot 10^{-5}$ < au seuil de risque alpha pré-spécifié de 0,000149). La non-infériorité ayant été démontrée sur la population PPS, l'analyse hiérarchisée s'est poursuivie ;
- la non-infériorité a été démontrée dans la population FAS entre le groupe tréosulfan et le groupe busulfan avec des taux de survie sans événement à 2 ans respectifs de 64,0% versus 50,4% ; HR=0,65 IC_{95%}[0,36 ; 1,20] soit inférieur à la marge de non-infériorité de 1,3 ($p_{\text{unilatéral}} = 1,64 \cdot 10^{-5}$ < au seuil de risque alpha pré-spécifié de 0,000149). La non-infériorité ayant été démontrée sur la population FAS, l'analyse hiérarchisée s'est poursuivie (cf tableau 6).

La supériorité n'a en revanche pas été démontrée dans la population FAS entre le groupe tréosulfan et le groupe busulfan avec une valeur de test p ajustée de 0,0051268 > au seuil de risque alpha pré-spécifié de 0,000149 (NS).

L'objectif de démonstration de non-infériorité du tréosulfan par rapport au busulfan ayant été atteint lors de cette 2^{ème} analyse intermédiaire le Comité de surveillance et de suivi a recommandé d'arrêter le recrutement pour cette étude et cette analyse a été considérée comme l'analyse finale de l'étude.

Tableau 7 : Résultat du taux de survie sans évènement (populations PPS et FAS) – Etude MC-FludT-14/L Partie II

Population PPS	Busulfan N=234	Tréosulfan N=215
Patients avec un évènement à 24 mois, n (%)	97 (41,5 %)	67 (31,2 %)
Décès ^b	38 (16,2 %)	22 (10,2 %)
Rechute ^b	51 (21,8 %)	45 (20,9 %)
Rejet de greffe primaire ^b	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Rejet de greffe secondaire ^b	7 (3,0 %)	0 (0,0 %)
Patients sans évènement à 24 mois (censurés), n (%)	137 (58,5 %)	148 (68,8 %)
Survie sans évènement à 24 mois^b, % [IC_{95%}]	51,1 [43,4 ; 58,2]	63,5 [55,4 ; 70,5]
HR ^c (tréosulfan versus busulfan) (IC _{95%})	0,67 [0,48 ; 0,93]	
p _{non inf} ^{cd} (test de non infériorité tréosulfan versus busulfan)	0,0000424	
p _{sup} ^{cd} (test de supériorité tréosulfan versus busulfan)	0,0090454	
p ^c (différence de test)	0,0180908	
Population FAS	Busulfan N=240	Tréosulfan N=220
Patients avec un évènement à 24 mois, n (%)	100 (41,7 %)	68 (30,9 %)
Décès ^b	41 (17,1 %)	23 (10,5 %)
Rechute ^b	51 (21,3 %)	45 (20,5 %)
Rejet de greffe primaire ^b	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)
Rejet de greffe secondaire ^b	7 (2,9 %)	0 (0,0 %)
Patients sans évènement à 24 mois (censurés), n (%)	140 (58,3 %)	152 (69,1 %)
Survie sans évènement à 24 mois^b, % [IC_{95%}]	50,4 [42,8 ; 57,5]	64,0 [56,0 ; 70,9]
HR ^c (tréosulfan versus busulfan) [IC _{95%}]	0,65 [0,47 ; 0,90]	
p _{non inf} ^{cd} (test de non infériorité tréosulfan versus busulfan)	0,0000164	
p _{sup} ^{cd} (test de supériorité tréosulfan versus busulfan)	0,0051268	
p ^c (différence de test)	0,0102535	

^a basé sur les estimations Kaplan Meier en sens inverse de la survie globale (OS)

^b basé sur les estimation Kaplan Meier

^c modèle de régression de Cox ajusté selon le type de donneur, et stratifié selon le groupe à risque et le centre

^d Le niveau de signification unilatéral nominal résultant d'une limite d'arrêt de l'efficacité séquentielle de groupe de type O'Brien-Fleming est de 0,000149

^e la marge de non infériorité pour le HR est de 1,3

► Critères de jugement secondaires

Compte-tenu de l'absence de hiérarchisation des critères de jugement secondaires, les résultats ci-après sont considérés comme exploratoires et sont présentés à titre descriptif.

- **Taux de survie globale à 2 ans** : la survie globale a été de 56,4 % dans le groupe busulfan *versus* 71,3 % dans le groupe tréosulfan.
- **Taux de rechute à 2 ans** : le taux de rechute à 2 ans a été de 24,6 % dans le groupe busulfan *versus* 23,3 % dans le groupe tréosulfan.
- **Taux de mortalité liée à la greffe à 2 ans =** : le taux de mortalité liée à la greffe à 2 ans a été de 28,2 % dans le groupe busulfan *versus* 12,1 % dans le groupe tréosulfan.
- **Taux de survie sans GVH et sans rechute/progression à 2 ans** : le taux de survie sans GVH et sans rechute/progression à 2 ans a été de 38,4 % dans le groupe busulfan *versus* 51,4 % dans le groupe tréosulfan.
- **Taux de survie sans GVH chronique et sans rechute/progression à 2 ans** : le taux de survie sans GVH chronique et sans rechute/progression a été de 38,5 % dans le groupe busulfan *versus* 52,3 % dans le groupe tréosulfan.

► Analyse exploratoire complémentaire à un suivi médian d'environ 29 mois (date de gel des données du 18 juillet 2018)

Suite à l'arrêt du recrutement dans l'étude concernée, le suivi a été poursuivi pendant 1 an après la transplantation du dernier patient randomisé. Le laboratoire a transmis des données complémentaires de suivi à la date de gel des données du 18 juillet 2018 ayant inclus 570 patients adultes randomisés après un suivi plus long (suivi médian de 29,4 mois dans le groupe busulfan et 29,7 mois dans le groupe tréosulfan avec des valeurs maximales de suivi respectives de 54,3 mois et 52,1 mois dans chaque groupe). Les résultats des critères évalués à 24 et 36 mois sont présentés

à titre exploratoire et ont été de même ordre que ceux observés lors de l'analyse finale au 31 mai 2017 (cf. tableau 7).

Tableau 8 : Résultat du taux de survie sans évènement (populations PPS et FAS) à 36 mois de suivi (date de gel des données du 18 juillet 2018) – Etude MC-FludT-14/L Partie II

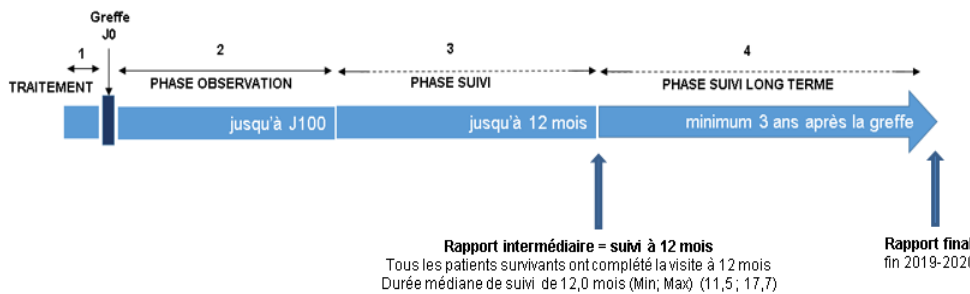
Population PPS	Busulfan N=275	Tréosulfan N=262
Patients avec un évènement à 24 mois, n (%)	134 (48,7%)	96 (36,6%)
Décès	53 (19,3%)	34 (13,0%)
Rechute	72 (26,2%)	61 (23,3%)
Rejet de greffe primaire	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Rejet de greffe secondaire	8 (2,9%)	0 (0,0%)
Patients sans évènement à 24 mois (censurés), n (%)	141 (51,3%)	166 (63,4%)
EFS à 24 mois, % [IC_{95%}]	51,1 [44,8 ; 57,0]	65,3 [59,0 ; 70,9]
HR (tréosulfan versus busulfan) (IC _{95%})	0,64 [0,48 ; 0,84]	
EFS à 36 mois, % [IC _{95%}]	49,6 [43,1 ; 55,7]	58,9 [51,5 ; 65,6]
Population FAS	Busulfan N=283	Tréosulfan N=268
Patients avec un évènement à 24 mois, n (%)	137 (48,4%)	97 (36,2%)
Décès	56 (19,8%)	35 (13,1%)
Rechute	72 (25,4%)	61 (22,8%)
Rejet de greffe primaire	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Rejet de greffe secondaire	8 (2,8%)	0 (0,0%)
Patients sans évènement à 24 mois (censurés), n (%)	146 (51,6%)	171 (63,8%)
EFS à 24 mois, % [IC_{95%}]	51,2 [45,0 ; 57,0]	65,7 [59,5 ; 71,2]
HR ^d (tréosulfan versus busulfan) [IC _{95%}]	0,64 [0,49 ; 0,84]	
EFS à 36 mois, % [IC _{95%}]	49,7 [43,3 ; 55,7]	59,5 [52,2 ; 66,1]

Déviations majeures au protocole

Le pourcentage de patients ayant eu une déviation majeure au protocole a été de 37,0 % dans le groupe busulfan et 30,4 % dans le groupe tréosulfan. Les motifs les plus fréquents ont été les suivants : « évaluation manquante à l'inclusion » (respectivement 11,0% versus 8,3%), « erreur de stratification » (7,7 % versus 5,7 %) « évaluation manquante entre J+100 et mois +24 (7,3% versus 4,8%), « non-conformité concernant le consentement éclairé » (5,3 % versus 4,3 %), et « déviation de traitement tréosulfan/busulfan » (4,5 % versus 3,5 %).

7.1.2 Étude chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes (étude MC-FludT.17/M)

Référence	Etude MC-FludT.17/M (non publiée)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02333058
Objectif principal de l'étude	Evaluer le critère de tolérance d'absence de mortalité liée à la greffe, définie par le décès quelle que soit la cause en lien avec la greffe entre le 1 ^{er} jour d'administration du traitement (J-6) et jusqu'à J100 après la greffe.
Type de l'étude	Etude descriptive de phase II prospective, simple bras, en ouvert, multicentrique, non comparative ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité du conditionnement à base de tréosulfan avant allogreffe de CSH chez les patients pédiatriques atteints de cancers hématologiques.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 21 novembre 2014 Date de l'extraction de base (rapport intermédiaire) : 1 ^{er} novembre 2017 Cette étude est toujours en cours de réalisation. Etude conduite dans 18 centres dans 5 pays en Allemagne, Pologne, Italie, Royaume-Uni et République Tchèque

Principaux critères d'inclusion	- Patients atteints de maladie maligne éligibles à une allogreffe de CSH : Leucémie Aigue Lymphoblastique (LAL), Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM), Syndrome Myélodysplasique (SMD), Leucémie Myéломonocytaire Juvénile (LMMJ), - Indication pour une 1^{ère} allogreffe de CSH ou une 2^{ème} allogreffe de CSH suite à une rechute, un rejet de greffe, ou un cancer secondaire après une précédente greffe de CSH, - Disponibilité d'un donneur apparenté, soit issu de la fratrie (MSD <i>matched sibling donor</i>) ; ou soit de la famille (MFD <i>matched family donor</i>), ou donneur non apparenté (MUD), - Patients avec une LAL ou LAM en rémission complète morphologique (blastés < 5% dans la moelle osseuse), et patients atteints de SMD ou LMMJ avec des taux de blastés < 20% dans la moelle osseuse à l'inclusion dans l'étude, - Age de 28 jours à moins de 18 ans, - Indice de performance de Lansky (patients < 16 ans) ou de Karnofsky (≥ 16 ans) ≥ 70%.
Principaux critères de non-inclusion	- ≥ 3 allogreffes de CSH, - Greffe de CSH issue de donneur de sang de cordon ombilical ou haplo identique, - Atteinte concomitante du système nerveux central - Traitement par des médicaments cytotoxiques dans les 10 jours avant J-7, - Obésité avec IMC > 30 kg/m², - Tumeurs solides concomitantes, - Anémie de Fanconi et autres troubles de de la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) ; leucémie secondaire développée à partir de l'anémie de Fanconi ou d'autres troubles de la réparation de la rupture de l'ADN, - Atteinte hépatique, avec une bilirubine >3xLSN, ou ASAT/ALAT>10xLSN ou une coagulopathie cliniquement significative, ou une hépatite infectieuse active avec preuves cliniques, - Altération de la fonction rénale avec un débit de filtration glomérulaire estimé (selon la formule de Schwartz) <60 mL /min/1,73 m², - Insuffisance cardiaque e grave avec une FEVG ≤35%, - Nécessité d'oxygénothérapie supplémentaire en continu, - Infection active sévère nécessitant de différer le conditionnement, - Positivité du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
Schéma de l'étude	 Trois phases successives : - une phase de traitement de 7 jours (dont 3 jours de traitement par tréosulfan) pré-greffe ; - une phase d'observation jusqu'à J100 après la greffe ; - une phase de suivi jusqu'à 3 ans après la greffe (avec un rapport intermédiaire à l'issu de 12 mois de suivi).
Traitements étudiés	Deux traitements étaient envisageables, selon la décision de l'investigateur au cas par cas pour chaque patient : - Un traitement standard A : conditionnement à base de tréosulfan et fludarabine • tréosulfan à la dose de 10, 12 ou 14 g/m²/jour par voie intraveineuse en perfusion de 2 heures, de J-6 à J-4 avant la greffe • fludarabine à la dose de 30 mg/m² en perfusion IV de J-7 à J-3 avant la greffe. - Un traitement intensifié B : correspondant au traitement standard A avec ajout du thiotépa (5 mg/kg deux fois par jour en 2 perfusions IV à J-2 avec un intervalle de 24h avec le tréosulfan)

	<u>Traitements concomitants</u> : Les patients ont également reçu des traitements immunosuppresseurs pré- et post-greffe et traitements prophylactiques selon les pratiques des centres.
Critère de jugement principal	Critère de tolérance : Taux d'absence de décès lié à la greffe (quelle que soit la cause) évalué à J100 après la greffe.
Principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés	Aucune hiérarchisation des critères n'a été prévue au protocole. Les principaux critères de jugements secondaires ont été : - Taux de survie globale à 1 an - Taux de rechute à 1 an - Taux de mortalité liée à la greffe à 1 an - Taux de rejet de greffe à 1 an - Taux de survie sans événement à 1 an - Taux de survie sans progression à 1 an - Taux de survie sans GVH et sans rechute/progression (à 1 an ; il s'agit du taux de survie sans présenter de GvH aiguë de grade $\geq$ III, ni de rechute. - Taux de survie sans GVH chronique et sans rechute/progression à 1 an ; Il s'agit du taux de survie sans présenter de GvH chronique modérée ou sévère, ni de rechute.
Taille de l'échantillon	Aucun calcul statistique du nombre de sujets nécessaires n'a été réalisé. Dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique convenu, le Comité Pédiatrique de l'Agence Européenne (PDCO) a demandé d'inclure au moins 70 patients pédiatriques évaluable, dont au moins 30 patients âgés de 28 jours à moins de 10 ans, 30 patients âgés de 10 à 18 ans, et 50 patients recevant une 1 ^{ère} greffe de CSH. Un maximum de 30 patients recevant une 2 ^{ème} allogreffe de CSH ont été inclus dans l'essai. Le recrutement pour un groupe d'âge spécifique a été terminé lorsqu'un maximum de 40 patients étaient inclus dans ce groupe d'âge.
Méthode d'analyse des résultats	Cette étude étant de nature descriptive, en conséquent aucune hypothèse n'a été pré-spécifiée au protocole. <u>Critère principal</u> Le taux d'absence de décès lié à la greffe (quelle que soit la cause) à J100 après la greffe est présenté avec des intervalles de confiance de Clopper-Pearson à 90% et 95%. <u>Critères secondaires</u> Pour les critères de jugement secondaires des estimations de Kaplan-Meier ont été calculées. Pour les critères de jugement secondaires à savoir des taux de rechute, de décès liés à la greffe, de GvH aiguë et chronique, la probabilité dans le temps a été estimée par les taux de survenue de l'événement en cumulé. <u>Population d'analyse</u> Population de tolérance (SAF) et Population Full Analysis Set (FAS) : correspond aux patients randomisés ayant été inclus et traités par au moins une dose de tréosulfan.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 70 patients ont été inclus et traités dans l'étude. Parmi ces patients, 11 % (n=7 patients) ont arrêté l'étude prématurément pour cause de décès.

Au total, 10,9 % des patients (n=9/70) ont présenté une déviation majeure du protocole. Les motifs les plus fréquents de déviation majeure au protocole ont été les suivants : « non observance » (5,7 %) et « violation des critères d'inclusion / exclusion » (2,9 %).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients inclus, la majorité étaient des garçons (63 %). La médiane d'âge était de 9,5 ans et la répartition des patients selon les classes d'âge étaient de 13 %, 40 % et 47 % chez les enfants âgés respectivement de 28 jours à 23 mois, de 2 à 10 ans et de 11 à 17 ans.

Le diagnostic à l'inclusion était une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) pour 41 % des patients (n=29/70), une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) pour 39 % des patients (n=27/70), un

syndrome myélodysplasique (SMD) pour 14 % des patients (n=10/70) et une leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) pour 6 % des patients (n=4/70). Le délai médian entre le diagnostic et l'allogreffe était de 6 mois (1 mois - 109 mois). La majorité des patients n'avait pas de cancer d'origine secondaire (90 %) et 93 % des patients recevaient une greffe de CSH pour la 1^{ère} fois.

Les CSH provenaient pour la moitié des patients de la moelle osseuse (51 %) et pour la moitié des patients du sang périphérique (49 %). La majorité des patients (80%) ont reçu une allogreffe issue de donneurs non apparentés, et 19% ont reçu un greffon issu de leur fratrie. Au total, la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur a été de 10/10 pour 77 % des patients et 9/10 pour 23 % des patients.

En termes de traitement du conditionnement, la majorité des patients (92,9 %) ont reçu un traitement intensifié avec du thiotépa en association avec le tréosulfan et la fludarabine. Pour rappel, ce choix de l'intensification du conditionnement était à la discrétion de l'investigateur.

► Critère de jugement principal de tolérance : absence de mortalité liée à la greffe jusqu'à J100 post-greffe (population FAS)

A la date d'analyse du 14 septembre 2017, à l'issue d'un suivi médian de 12 mois, un seul décès lié à la greffe est survenu à l'issue des 100 jours post-greffe parmi les 70 patients, soit un taux d'absence de mortalité de 98,6% (IC_{90%} = [93,4 ; 99,9]).

► Critères de jugement secondaires

Compte-tenu de la nature descriptive de l'étude et de l'absence de hiérarchisation des critères de jugement secondaires, les résultats sont présentés à titre descriptif :

- **Taux de survie globale à 1 an** : la survie globale a été de 91,4 % dans le groupe traité.
- **Taux de rechute à 1 an** : le taux de rechute à 12 mois a été de 15,7 % dans le groupe traité.
- **Taux de mortalité liée à la greffe à 1 an** : le taux de mortalité liée à la greffe à 12 mois a été de 2,9 % dans le groupe traité.
- **Taux de survie sans événement à 1 an** : le taux de survie sans événement a été de 81,4 % dans le groupe traité.
- **Taux de survie sans progression à 1 an** : le taux de survie sans progression a été de 82,7 % dans le groupe traité.
- **Taux de survie sans GVH et sans rechute/progression à 1 an** : le taux de GRFS à 12 mois a été de 64,7 % ce qui représente 64,3 % des patients dans le groupe traité.
- **Taux de survie sans GVH chronique et sans rechute/progression à 1 an** : le taux de CRFS a été de 66,0 % ce qui représente 65,7 % des patients dans le groupe traité.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude chez l'adulte MC-FludT.14/L Partie II et dans l'étude pédiatrique MC-FludT.17/M dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude chez l'adulte (MC-FludT.14/L Partie II)

Les résultats sont présentés selon la population de tolérance à la date d'analyse du 31 mai 2017 (2^{ème} analyse intermédiaire prévue au protocole et considérée comme l'analyse finale). La population de tolérance excluant 15 patients n'ayant pas reçu de tréosulfan ou de busulfan a inclus 461 (96,8 % des patients randomisés) patients, soit 221 (96,1 %) dans le groupe tréosulfan et 240 (97,6%) dans le groupe busulfan. Les événements indésirables ont été documentés du jour -6 au jour +28

après la greffe. A noter qu'après le jour +28, seuls les EI graves suspectés d'être liés au tréosulfan ont été documentés.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un évènement indésirable (EI) a été de 93,2 % (n=206/221) dans le groupe tréosulfan *versus* 95,4 % (n=229/240) dans le groupe busulfan. Le pourcentage de patients rapportant au moins un EI lié au traitement a été respectivement de 63,0 % (n=170/270) *versus* 67,8 % (n=192/283). Les plus fréquents ont été :

- les troubles gastro-intestinaux : 67,9 % dans le groupe tréosulfan *versus* 74,6 % dans le groupe busulfan et notamment des mucites (34,8 % *versus* 47,1 %) et des nausées (30,3 % *versus* 41,3 %)
- les troubles généraux et anomalies au site d'injection : 54,3 % *versus* 53,3 % et notamment de la fièvre (32,1 % *versus* 33,8 %)
- les troubles musculosquelettiques et connectivites : 37,1 % *versus* 27,9 % et notamment des douleurs dorsales (14,0 % *versus* 14,2 %)

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un évènement indésirable grave (EIG) a été de 8,1 % (n=18/221) dans le groupe tréosulfan *versus* 7,1 % (n=17/240) dans le groupe busulfan. Les EIG les plus fréquents ont été les suivants :

- les sepsis : 2,3 % (n=5/221) dans le groupe tréosulfan *versus* 2,1 % (n=5/240) dans le groupe busulfan ;
- les infections pulmonaires : 2,7 % (n=6/221) *versus* 1,3 % (n=3/240).

Les taux cumulés de patients ayant rapporté une GvH aigue (entre J0 et J100) ou chronique (de J100 à J+2 ans) ont été les suivants :

- **Taux cumulé de patients ayant rapporté une GvH aigue à J100** : le taux de GvH aigue a été de 52,1 % dans le groupe tréosulfan *versus* 58,8 % dans le groupe busulfan.
- **Taux cumulé de patients ayant rapporté une GvH chronique à 2 ans** : le taux de GvH chronique a été de 60,1 % dans le groupe tréosulfan *versus* 60,7 % dans le groupe busulfan.

Concernant les évènements indésirables d'intérêt :

- les mucites de grade III-IV : le pourcentage de patients rapportant cet EI a été de 4,5 % (n=10/221) dans le groupe tréosulfan *versus* 7,5 % (n=18/240) dans le groupe busulfan ;
- le syndrome d'obstruction sinusoïdale hépatique de grade III-IV : aucun cas n'a été rapporté dans le groupe tréosulfan et un cas (0,4 %) dans le groupe busulfan ;
- les convulsions de grade III-IV : un cas (0,5 %) a été rapporté dans le groupe tréosulfan et aucun cas dans le groupe busulfan,
- l'hyperbilirubinémie de grade III-IV : le pourcentage de patients rapportant cet EI a été de 3,6 % (n=8/221) dans le groupe tréosulfan *versus* 2,9 % (n=7/240) dans le groupe busulfan.

Concernant les valeurs biologiques hématologiques et le recours aux transfusions, les taux médians des leucocytes, neutrophiles, plaquettes et hémoglobininémie ont été de même ordre entre les deux groupes de traitement au cours de l'étude. Les taux de leucocytes, neutrophiles, plaquettes ont atteint leur plus basse valeur à J10, et l'hémoglobininémie à J6.

Ainsi, le recours aux transfusions de globules rouges et aux transfusions plaquettaires nécessaires a été évalué :

- concernant les transfusions globulaires : le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion de globules rouge a été de 93,2 % dans le groupe tréosulfan *versus* 91,3 % dans le groupe busulfan. Le nombre d'unités transfusées a été de 6,0 en médiane dans les deux groupes, administrés durant respectivement 11,0 et 8,0 jours en médiane ;
- concernant les transfusions plaquettaires : le pourcentage de patients ayant reçu une transfusion de plaquettes a été de 92,3 % dans le groupe tréosulfan *versus* 66,7 % dans le groupe busulfan. Le nombre d'unités transfusées a été de 5,0 unités *versus* 4,0 unités en médiane, administrés durant respectivement 9,0 jours *versus* 8,0 jours.

Au total, 23,5 % (n=52/221) des patients sont décédés dans le groupe tréosulfan *versus* 34,2 % (n=82/240) dans le groupe busulfan, la majorité des décès étant liés à l'allogreffe (respectivement

10,4 % *versus* 18,8 %) ou à la rechute/progression (respectivement 11,8 % *versus* 15,0 %). Les patients décédaient en médiane respectivement dans les 4,7 et 5,4 mois post-allogreffe.

7.3.1.2 Étude chez les patients pédiatriques (MC-FludT.17/M)

Outre les résultats sur le critère de jugement principal de tolérance montrant un taux d'absence de mortalité liées à la greffe jusqu'à J100 post-greffe de 98,6% (IC_{90%} = [93,4 ; 99,9]) parmi les 70 patients, les résultats ci-dessous présentent les événements indésirables documentés du jour -7 au jour +100 après la greffe selon la population de tolérance.

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 97,1 % (n=68/70). Le pourcentage de patients rapportant au moins un EI lié au traitement a été de 90,0 % (n=63/70). Les plus fréquents ont été :

- les troubles gastro-intestinaux : 92,9 % (n=65/70) et notamment des mucites (77,1 %), des vomissements (68,6 %) et des diarrhées (65,7 %)
- les troubles généraux et anomalies au site d'injection : 78,6 % (n=55/70) et notamment de la fièvre (72,9 %)
- les infections et infestations : 71,4 % (n=50/70)

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 32,9 % (n=23/70). Les EIG les plus fréquents ont été essentiellement des infections chez 21,4 % des patients.

- Les taux cumulés de patients ayant rapporté une GvH aigue (entre J0 et J100 après la greffe) ou chronique (après J100 post-greffe) ont été respectivement de 43,5 % et 24,8 %.

D'autres événements d'intérêt ont été analysés dans la population de tolérance :

- la toxicité précoce (toxicité survenue jusqu'à J28), rapportée chez 68 patients (97,1 %),
- les infections, rapportées chez 50 patients (71,4%),
- les syndromes d'obstruction sinusoïdale hépatique, avec un cas (1,4%) rapporté au cours de l'étude,
- la toxicité hépatique rapportée chez 24 patients (34,3%), sachant qu'aucun EIG hépatique n'était rapporté
- la toxicité pulmonaire, sans cas rapporté au cours de l'étude.

Au total, 10,0 % (n=7/70) des patients sont décédés durant l'étude, les causes étant la rechute de la maladie (n=2/70), la greffe (n=3/70) ou une autre cause (n=2/70). Les patients décédaient en médiane dans les 9,5 mois post-allogreffe.

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

TRECONDI (tréosulfan) fait l'objet d'un PGR européen (dernière version 0.2 du 01/08/2018) définissant les risques liés à l'utilisation du tréosulfan. Ils sont identifiés dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Pathologie maligne secondaire liée au traitement
Risques importants potentiels	- Convulsion chez les petits enfants
Informations manquantes	- Effets sur la fertilité - Utilisation chez les patients précédemment allogreffés

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 01/09/2012 au 31/08/2017. Au cours de la période d'étude :

- deux signaux ont été classés comme risques identifiés non importants, à savoir la « constipation » et la « fatigue » ;
- aucun signal n'a été classé comme risque potentiel ;
- aucun risque identifié n'a vu sa fréquence augmenter ;
- la septicémie a été rajoutée dans la liste des effets indésirables avec une fréquence très rare.

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

L'effet thérapeutique recherché d'un traitement de conditionnement à base de tréosulfan est une myélosuppression profonde accompagnée d'une pancytopenie apparaissant chez tous les patients. Un retour à la normale des résultats de l'hémogramme est généralement observé après la greffe de CSH.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (patients adultes/population pédiatrique) suite à un traitement de conditionnement à base de tréosulfan préalable à une greffe allogénique de CSH comprennent : infections (13,1 %/11,4 %), affections gastro-intestinales (nausées [39,5 %/30,7 %], stomatite [36,0 %/69,3 %], vomissements [22,5 %/43,2 %], diarrhée [15,6 %/33,0 %], douleurs abdominales [10,4 %/17 %]), fatigue (15,1 %/2,3 %), neutropénie fébrile (11,3 %/1,1 %), œdème (7,8 %/0 %), rash (7,2 %/12,5 %) et élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT [5,1 %/9,1 %]), de l'aspartate aminotransférase (ASAT [4,4 %/8,0 %]), des gamma-glutamyl transférases (γGT [3,7 %/2,3 %]) et de la bilirubine (18,8 %/5,7 %).

Patients adultes

[...] *Description de certains effets indésirables*

Infections

L'incidence globale des infections était de 13,1 % (74/564). Le type d'infection le plus fréquent était une infection pulmonaire (12/74 [16,2 %]). Les pathogènes incluaient des bactéries (ex. *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*), des virus (ex. cytomégalovirus [CMV], virus d'Epstein-Barr [EBV], herpès), ainsi que des champignons (ex. *candida*). Le taux d'infection était plus faible chez les patients traités avec le régime posologique de 10 g/m² de tréosulfan par jour, du Jour -4 au Jour -2 (7,7 %).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

Un adulte sur les 564 patients étudiés (0,2 %) a développé une tumeur maligne secondaire (cancer du sein). Quelques autres cas de tumeur maligne secondaire suite à un traitement de conditionnement à base de tréosulfan ont été décrits par d'autres médecins investigateurs. Une leucémie myéloblastique aiguë a été observée chez 1,4 % des 533 patients atteints de tumeurs solides après un traitement au long cours par doses conventionnelles de tréosulfan *per os*.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des affections hématologiques ont été observées chez 67 des 564 patients adultes (11,9 %). L'effet indésirable le plus fréquent était une neutropénie fébrile (11,3 %). L'incidence la plus faible a été décrite avec le régime posologique de 10 g/m²/jour, administré du Jour -4 au Jour -2 (4,1 %). La durée médiane (25^{ème}/75^{ème} percentiles) de la neutropénie était de 14 (12,20) jours avec la dose de tréosulfan à 10 g/m² et de 17,5 (14, 21) jours avec la dose de tréosulfan de 14 g/m².

Affections cardiaques

Des affections cardiaques ont été observées chez 25 patients (4,4 %). Les effets indésirables les plus fréquents étaient des arythmies cardiaques, ex. fibrillation auriculaire (1,2 %), tachycardie sinusale (0,9 %), tachycardie supraventriculaire (0,4 %) et extrasystole ventriculaire (0,4 %). Des cas isolés d'arrêt cardiaque, d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde ont été décrits. La fréquence la plus basse d'affections cardiaques a été observée avec le régime posologique de 10 g/m²/jour, administré du Jour -4 au Jour -2 (2,7 %).

Affections gastro-intestinales

Des troubles gastro-intestinaux ont été observés chez 357 patients (63,3 %). Les effets indésirables les plus fréquemment décrits étaient : nausée (39,5 %), stomatite (36 %), vomissement (22,5 %), diarrhée (15,6 %) et douleur abdominale (10,4 %). Les fréquences les plus faibles de ces effets indésirables ont été observées avec le régime posologique de 10 g/m²/jour, administré du Jour -4 au Jour -2 (20,4 %, 30,3 %, 13,1 %, 5,0 % et 5,5 %, respectivement).

Affections hépatobiliaires

L'incidence globale de la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique était de 0,9 % (5/564). Les MVO sont survenues uniquement avec le régime posologique de 14 g/m²/jour de tréosulfan. Aucun de ces cas n'a été d'issue fatale ou n'a menacé le pronostic vital des patients.

Population pédiatrique

[...] *Description de certains effets indésirables*

Infections

L'incidence globale des infections chez les 88 patients pédiatriques était de 11,4 % (10/88) et était donc comparable à celle observée dans le groupe de patients adultes. La fréquence était plus élevée dans la tranche d'âge pédiatrique de 12-17 ans (6/35 [17,1 %]) par rapport aux enfants plus jeunes (4/53 [7,5 %]).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

Cinq cas de tumeur maligne secondaire (syndrome myélodysplasique, leucémie lymphoblastique aiguë, sarcome d'Ewing) ont été décrits par d'autres médecins investigateurs suite à un traitement de conditionnement à base de tréosulfan. Les cinq patients pédiatriques ont reçu une greffe allogénique de CSH en raison de déficits immunitaires primitifs, à savoir, des pathologies comportant *per se* un risque augmenté de néoplasmes.

Affections hématologiques et du système lymphatique

La durée médiane (25e/75e percentiles) de la neutropénie était de 21 (16, 26) jours chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes et de 24 (17, 26) jours chez les patients atteints de pathologies non malignes.

Affections du système nerveux

Des convulsions survenues dans un contexte d'infection du cerveau ont été décrites chez un des 88 patients pédiatriques. Un rapport émanant d'une étude à l'initiative d'un investigateur réalisée chez des enfants atteints de déficits immunitaires primitifs décrit quatre cas de convulsions survenues suite à d'autres protocoles thérapeutiques de conditionnement à base de tréosulfan (voir rubrique 4.4 du RCP). »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TRECONDI (tréosulfan) repose principalement sur les données suivantes selon les populations :

- Chez les adultes atteints de pathologie maligne : une étude de phase III, de non-infériorité, randomisée en ouvert, (étude MC-FludT14/L – Partie II) ayant eu pour objectif d'évaluer l'efficacité entre un conditionnement à base de tréosulfan et un conditionnement à base de busulfan, tous deux en association à de la fludarabine, chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM) ou de syndrome myélodysplasique (SMD) nécessitant une allogreffe de CSH et inéligibles à un conditionnement myéloablatif standard.
- Chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes : une étude de phase II (étude MC-FludT.17/M (non publiée)) non comparative ayant eu pour objectif d'évaluer la tolérance du conditionnement à base de tréosulfan en association à la fludarabine (+/- thiotépa) avant allogreffe de CSH chez les patients pédiatriques atteints de cancers hématologiques.

Concernant les patients adultes atteints de pathologies non malignes, aucune étude n'a été fournie par le laboratoire ; à noter que le RCP précise également l'absence de donnée disponible dans cette indication.

► Chez les patients adultes atteints de pathologies malignes

Le critère de jugement principal évalué en ouvert dans l'étude de phase III de non-infériorité a été le taux de survie sans événement dans les 2 ans qui suivent la greffe, correspondant à la probabilité de ne pas présenter d'événement de type rechute de la maladie, rejet de greffe ou décès.

Au total, lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire de l'étude, 476 patients ont été randomisés dont 230 dans le groupe tréosulfan et 246 dans le groupe busulfan. Parmi les patients randomisés, la majorité étaient des hommes (61%). La moyenne d'âge était de 60 ans dans les deux groupes avec une majorité des patients âgés de plus de 50 ans (respectivement 93 % et 95 % dans chaque groupe). En termes de diagnostic, 64 % des patients étaient atteints de LAM, majoritairement en 1^{ère} rémission complète, et avec 36 % de LAM à haut risque, tandis que 36 % étaient atteints de SMD, principalement avec étiologie de novo et avec 54 % de SMD à haut et très haut risque. L'index de comorbidité relatif à la greffe de cellules souches hématopoïétiques était supérieur à 2 pour 59 % des patients dans chaque groupe de traitement.

A l'issue d'un suivi médian de 15,4 mois dans le groupe tréosulfan et de 17,4 mois dans le groupe busulfan :

- la non infériorité a été démontrée dans la population PPS entre le groupe tréosulfan et le groupe busulfan avec des taux de survie sans événement à 2 ans respectifs de 63,5% versus 51,1% ; $HR=0,67$ $IC_{95\%}$ [0,48 ; 0,93], soit inférieur à la marge de non-infériorité de 1,3 ($p_{unilatéral}= 4,24. 10^{-5}$ < au seuil de risque alpha pré-spécifié de 0,000149). La non-infériorité ayant été démontrée dans la population PPS, l'analyse hiérarchisée s'est poursuivie.
- la non infériorité a été démontrée dans la population FAS entre le groupe tréosulfan et le groupe busulfan avec des taux de survie sans événement à 2 ans respectifs de 64,0% versus 50,4% ; $HR=0,65$ $IC_{95\%}$ [0,36 ; 1,20], soit inférieur à la marge de non-infériorité de 1,3 ($p_{unilatéral}= 1,64. 10^{-5}$ < au seuil de risque alpha pré-spécifié de 0,000149). La non-infériorité ayant été démontrée dans la population FAS, l'analyse hiérarchisée s'est poursuivie.

A noter que la non-infériorité n'a pas été démontrée dans la population ITT.

La supériorité n'a en revanche pas été démontrée dans la population FAS entre le groupe tréosulfan et le groupe busulfan avec une valeur de test p ajustée de 0,0051268 > au seuil de risque alpha pré-spécifié de 0,000149 (NS).

En termes de tolérance, parmi les événements indésirables (EI) rapportés entre J-6 et J+28 post-greffe, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 93 % dans le groupe tréosulfan versus 95 % dans le groupe busulfan.

Les pourcentages de patients rapportant au moins un EI lié au traitement étaient respectivement de 63 % versus 68 % dans chaque groupe avec comme EI les plus fréquents :

- les troubles gastro-intestinaux : 68 % dans le groupe tréosulfan versus 75 % dans le groupe busulfan et notamment les mucites (35 % versus 47 %) et les nausées (30 % versus 41 %)
- les troubles généraux et anomalies au site d'injection : 54% environ dans les 2 groupes avec notamment la fièvre (33 % environ dans les 2 groupes)
- les troubles musculosquelettiques et connectivites : 37 % versus 28 % et notamment les douleurs dorsales (14% dans les 2 groupes)

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été de 8,1 % dans le groupe tréosulfan versus 7,1% dans le groupe busulfan avec comme EIG les plus fréquents : les sepsis : 2,3 % dans le groupe tréosulfan versus 2,1 % dans le groupe busulfan et les infections pulmonaires : 2,7 % versus 1,3 %.

Le taux cumulé de patients ayant rapporté une GvH aigue (entre J0 et J100) a été de 52% dans le groupe tréosulfan versus 59% dans le groupe busulfan) et le taux cumulé de patients ayant rapporté une GvH chronique (de J100 à J+2 ans) a été respectivement de 60 % versus 61 %.

Au total, 24% des patients sont décédés dans le groupe tréosulfan versus 34 % dans le groupe busulfan, la majorité des décès étant liés à l'allogreffe (respectivement 11% versus 19 %) ou à la rechute/progression (respectivement 12 % versus 15 %). Les patients sont décédés en médiane respectivement dans les 4,7 et 5,4 mois post-allogreffe.

Les pathologies malignes secondaires liées au traitement ont été identifiées comme risque important dans le cadre du PGR.

► Chez l'enfant et l'adolescent atteint de pathologies malignes

Les données fournies reposent sur une étude descriptive de phase II (étude MC-FludT.17/M (non publiée)) non comparative ayant évalué la tolérance du tréosulfan en tant que critère principal en association à la fludarabine (+/- thiotépa) chez les patients pédiatriques âgés de plus d'un mois.

Ce critère de jugement principal de tolérance évalué a été l'absence de mortalité liée à la greffe, définie par le décès quelle que soit la cause en lien avec la greffe entre le 1^{er} jour d'administration du traitement (J-6) et jusqu'à J100 après la greffe.

Au total, 70 patients pédiatriques ont été inclus et traités dans l'étude, parmi lesquels, 11 % (n=7 patients) ont arrêté l'étude prématurément pour cause de décès. Le diagnostic à l'inclusion était une LAM pour 41 % des patients, une LAL pour 39 % des patients, un SMD pour 14 % des patients et une leucémie myélomonocytaire juvénile pour 6 % des patients.

A l'issue d'un suivi médian de 12 mois, un seul décès lié à la greffe est survenu à l'issue des 100 jours post-greffe parmi les 70 patients, soit un taux d'absence de mortalité de 98,6% (IC_{90%} = [93,4 ; 99,9]).

Les critères secondaires d'efficacité étaient de nature exploratoire en l'absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha dans les analyses.

Le profil de tolérance observé au cours de l'étude pédiatrique a été cohérent avec le profil de tolérance évalué chez l'adulte.

Discussion : Chez l'adulte, la non-infériorité du tréosulfan a été démontrée par rapport au busulfan, tous deux en association à la fludarabine, au cours d'une étude randomisée en ouvert en termes de taux de survie sans événement à 2 ans sur la population PPS et sur la population FAS. Aucune supériorité de TRECONDI (tréosulfan) par rapport au busulfan n'a en revanche été démontrée sur ce même critère.

Cette étude comporte toutefois plusieurs limites :

- l'étude a été réalisée en ouvert alors qu'une randomisation en double-aveugle était réalisable ;
- l'évaluation du critère de jugement principal composite de survie sans événement (rechute de la maladie, rejet de greffe ou décès) dans les 2 ans qui suivent la greffe par l'investigateur et non par un comité de relecture indépendant, dans le cadre d'une étude réalisée en ouvert, pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet du traitement ;
- le critère de jugement principal évalué étant un critère composite (survie sans événement de rechute de la maladie, rejet de greffe ou décès dans les 2 ans post-greffe) ne permettant pas de retenir de conclusions robustes sur l'un des événements seul, notamment sur le critère d'intérêt de survie globale, dont l'évaluation est seulement exploratoire (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) ;
- une large marge de non-infériorité fixée pour ce critère de jugement principal (marge du hazard ratio fixée à 1,3 correspondant à une possibilité d'augmenter le risque d'événement sur les 2 premières années de 30 %) favorisant la démonstration de non-infériorité ;
- un pourcentage important de déviations au protocole avec un déséquilibre marqué dans le groupe busulfan par rapport au groupe tréosulfan (37% versus 30%) pouvant induire un biais dans l'estimation de l'effet réel du traitement ;
- une analyse dans la population FAS (correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant au moins un paramètre d'efficacité documenté après l'initiation) et non dans la population ITT pouvant également induire un biais supplémentaire dans l'estimation de l'effet réel du traitement

Chez l'enfant, seules des données descriptives et non comparatives issues d'une étude de phase 2 ont été fournies. Celle-ci a montré un taux d'absence de mortalité de 98,6% (IC_{90%} = [93,4 ; 99,9]) à J100 après la greffe avec l'association, et un profil de tolérance similaire à celui de l'adulte.

S'agissant de l'adulte et l'enfant, aucune donnée robuste sur la survie globale n'est disponible. Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée.

Au total, compte tenu de ces données, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TRECONDI (tréosulfan) sur la morbi-mortalité.

L'impact éventuel de TRECONDI (tréosulfan) sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins n'a pas été évalué au cours des études.

En conséquence, TRECONDI (tréosulfan) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Population adulte

Aucune étude n'est en cours.

7.5.2 Population pédiatrique

Deux études prospectives sont en cours :

- Etude de tolérance MC-FludT17/M non comparative menée chez les patients pédiatriques atteints de pathologie maligne présentée dans cet avis ;
- Etude MC-FludT16/NM comparative versus busulfan menée chez les patients pédiatriques atteints de pathologie non maligne qui fera l'objet d'une extension d'indication.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le conditionnement a pour objectif d'assurer une immunosuppression du receveur suffisante pour permettre à la fois la prise de greffe et prévenir le rejet du greffon. Il doit aussi, à un degré variable, détruire les cellules tumorales. Le conditionnement est donc à la fois immunosuppresseur et myélotoxique.

Le choix du protocole de conditionnement dépend de nombreux critères, notamment l'état général, l'âge du patient, les co-morbidités et le type d'hémopathies^{1,2,3}.

Deux types de conditionnements existent selon l'intensité :

- les conditionnements myéloablatifs (MA ou MAC), réservés aux patients présentant un bon état général ;
- les conditionnements d'intensité réduite (RIC), préférés chez les patients adultes âgés, porteurs de comorbidités ou avec un état général altéré dans la mesure où les conditionnements myéloablatifs s'avèrent plus toxiques.

En France, la HAS recommande chez l'adulte dans les leucémies aiguës que la limite d'âge pour la réalisation d'une greffe de CSH à conditionnement MAC soit de 50-55 ans, alors qu'elle atteint 65 ans pour les greffes à conditionnement RIC²⁴.

Le conditionnement myéloablatif fait appel à divers protocoles de chimiothérapie pouvant comporter des agents alkylants ou antimétabolites (cyclophosphamide, busulfan, melphalan, thiotépa, cytarabine), et pouvant être associé à une irradiation corporelle totale (en cas d'hémopathie maligne notamment). Les protocoles utilisés sont, notamment :

- irradiation corporelle totale (ICT) + cyclophosphamide ;
- ICT + cytarabine +/- melphalan ;
- busulfan + cyclophosphamide,...

Le conditionnement à intensité réduite repose sur l'utilisation d'immunosuppresseurs puissants et notamment de la fludarabine avec une association variable avec d'autres immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytaire, mycophénolate mofétil), et de faibles doses de chimiothérapie (cyclophosphamide, busulfan, aracytine) ou de faibles doses d'ICT.

²⁴ HAS-INCA, Guide ALD n°30 "Leucémies aiguës de l'adulte », novembre 2011.

A noter que les conditionnements myéloablatifs, disposant d'un recul plus important, sont principalement utilisés chez l'enfant avec notamment l'association busulfan + cyclophosphamide car elle permettrait de diminuer les séquelles endocriniennes liées à l'irradiation corporelle totale²⁵.

Place de TRECONDI (tréosulfan) dans la stratégie thérapeutique :

Chez les patients adultes et pédiatriques âgés de plus d'un mois atteints de pathologies malignes : TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine constitue une nouvelle option thérapeutique, comme protocole de conditionnement à intensité réduite préalable à une allogreffe de CSH. A noter que chez l'adulte, une étude a démontré la non-infériorité de l'association tréosulfan-fludarabine versus busulfan-fludarabine en termes de taux de survie sans événement à 2 ans (critère de jugement principal). Chez l'enfant, aucune donnée comparative à un autre protocole de conditionnement n'était disponible.

Chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes : Faute de donnée, TRECONDI (tréosulfan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette population.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Chez les patients adultes atteints de pathologies malignes

- ▶ Les pathologies malignes relevant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques engagent le pronostic vital.
- ▶ TRECONDI (tréosulfan) est un traitement préparatoire (conditionnement) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de TRECONDI (tréosulfan) est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses (irradiation corporelle totale).
- ▶ TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine constitue une nouvelle option thérapeutique, au même titre que le conditionnement à intensité réduite busulfan IV-fludarabine, comme traitement de première intention chez les patients non éligibles à un conditionnement myéloablatif, conformément aux critères d'inclusion de l'étude réalisée chez l'adulte.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert
- de l'absence d'impact supplémentaire de TRECONDI (tréosulfan) sur la morbi-mortalité
- de l'absence de donnée sur un éventuel impact sur l'organisation des soins
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié

TRECONDI (tréosulfan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRECONDI (tréosulfan) en association avec la fludarabine est important chez les patients adultes atteints de pathologies malignes comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

²⁵ Carreras E., Dufour C., Mohty M. et al. The EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients adultes atteints de pathologies malignes comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

9.1.2 Chez les patients pédiatriques (âgés de plus d'un mois) atteints de pathologies malignes

- ▮ Les pathologies malignes relevant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques engagent le pronostic vital.
- ▮ TRECONDI (tréosulfan) est un traitement préparatoire (conditionnement) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de TRECONDI (tréosulfan) est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses (irradiation corporelle totale).
- ▮ En l'absence de donnée comparative, la place de TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine ne peut être définie par rapport aux autres protocoles de conditionnements utilisés en pédiatrie. L'association tréosulfan-fludarabine constitue une nouvelle option thérapeutique comme protocole de conditionnement préalable à une allogreffe de CSH chez les patients pédiatriques âgés de plus d'un mois atteints de pathologies malignes.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert
- de l'absence d'impact supplémentaire de TRECONDI (tréosulfan) sur la morbi-mortalité,
- de l'absence de donnée sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié,

TRECONDI (tréosulfan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine est important chez les patients pédiatriques (âgés de plus d'un mois) atteints de pathologies malignes comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients pédiatriques (âgés de plus d'un mois) atteints de pathologies malignes comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

9.1.3 Chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes

- ▮ Les pathologies non malignes relevant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peuvent engager le pronostic vital.
- ▮ TRECONDI (tréosulfan) est un traitement préparatoire (conditionnement) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques à visée curative.
- ▮ En l'absence de donnée chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes, le rapport efficacité/effets indésirables de TRECONDI (tréosulfan) est mal établi.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses (irradiation corporelle totale).
- ▮ En l'absence de donnée chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes, TRECONDI (tréosulfan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette population.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence d'impact supplémentaire de TRECONDI (tréosulfan) sur la morbi-mortalité,
- de l'absence de donnée sur un éventuel impact sur l'organisation des soins ,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié,

TRECONDI (tréosulfan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Patients adultes atteints de pathologies malignes

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité du tréosulfan par rapport au busulfan, tous deux en association à la fludarabine, sans démonstration de supériorité, sur le taux de survie sans événement à 2 ans (critère de jugement principal), bien que l'étude soit associée à plusieurs limites méthodologiques,
- de l'absence de donnée robuste permettant de conclure à une amélioration de la survie globale, de la qualité de vie ou à une meilleure tolérance de l'association tréosulfan-fludarabine par rapport à l'association busulfan-fludarabine,

la Commission considère que TRECONDI en association avec la fludarabine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au busulfan en association avec la fludarabine comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez les patients adultes atteints de pathologies malignes.

9.2.2 Patients pédiatriques âgés de plus d'1 mois atteints de pathologies malignes

Compte tenu :

- des données d'efficacité et de tolérance issues d'une étude de phase II descriptive non comparative ayant inclus 70 patients pédiatriques et montré un taux d'absence de mortalité à J100 après la greffe de 98,6% (IC90% = [93,4 ; 99,9]) (critère de jugement principal),
- de l'absence de donnée comparative et robuste sur l'amélioration de la survie globale et de donnée sur la qualité de vie,
- de l'absence de donnée de comparaison du tréosulfan aux protocoles de conditionnements actuellement disponibles en pédiatrie,

la Commission considère que TRECONDI en association avec la fludarabine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches

hématopoïétiques (CSH) chez les patients pédiatriques âgés de plus d'1 mois atteints de pathologies malignes.

09.3 Population cible

9.3.1 Population adulte

La population cible de TRECONDI (tréosulfan) dans l'indication demandée concerne l'ensemble des patients adultes atteints de pathologies malignes ou non nécessitant une allogreffe de CSH. Au vu de sa posologie (dose de 10 g/m²/j en association à la fludarabine), TRECONDI (tréosulfan) s'adresse uniquement aux patients adultes inéligibles au conditionnement myéloablatif standard.

Cette population est approchée par des données de population rejointe. Selon les données de l'Agence de Biomédecine de 2017, le nombre de patients adultes allogreffés peut être estimé :

- en retirant la population pédiatrique du nombre total de patients allogreffés en France, soit parmi les 1 872 patients allogreffés en 2017, en déduisant la population pédiatrique de 224 enfants, un total de 1 648 adultes allogreffés ;
- parmi ces patients adultes, 93,2% sont traités pour des pathologies malignes et environ 850-900 patients seraient susceptibles d'être inéligibles à un conditionnement myéloablatif (MAC) standard (avis d'experts de la SFGM-TC Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire).
- Environ 7 % des patients allogreffés soit 112 patients seraient traités pour des pathologies non malignes.

La population cible de TRECONDI dans le conditionnement préalable à une allogreffe de CSH chez les patients adultes atteints de pathologies malignes (non éligibles à un conditionnement myéloablatif) ou non, peut être estimée à environ 960-1000 patients adultes par an.

9.3.2 Population pédiatrique

La population cible de TRECONDI (tréosulfan) dans l'indication demandée concerne l'ensemble des patients pédiatriques âgés de plus d'1 mois nécessitant une allogreffe de CSH dans un contexte de pathologies malignes.

Cette population est approchée par des données de population rejointe. Selon les données de l'Agence de Biomédecine de 2017, 224 patients de moins de 18 ans ont eu recours en France à une allogreffe de CSH, et la part des maladies malignes représenterait 67,8% des cas, soit près de 150 enfants.

La population cible de TRECONDI (tréosulfan) dans le conditionnement préalable à une allogreffe de CSH chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes, peut être estimée au maximum à 150 enfants par an.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 3 juin 2020 Date d'adoption : 10 juin 2020 Date d'audition du laboratoire : 22 juillet 2020
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>TRECONDI 1 g, poudre pour solution pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 1 g (CIP : 34009 550 681 7 4) 5 flacons en verre de 1 g (CIP : 34009 550 681 8 1) <u>TRECONDI 5 g, poudre pour solution pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 5 g (CIP : 34009 550 681 9 8) 5 flacons en verre de 5 g (CIP : 34009 550 681 0 4)
Demandeur	MEDAC
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 juin 2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01A Agents alkylants L01AB Alkylsulfonates L01AB02 Tréosulfan

Annexe 1. Définition de la rechute pour la LAM et pour le SMD au cours de l'étude MC-FludT.14/L Partie II

Définition de la rechute pour la LAM :

- Rechute morphologique : La réapparition de blastes leucémiques dans le sang ou $\geq 5\%$ dans la moelle osseuse après rémission complète (RC), mais ne pouvant être attribuée à aucune autre cause ; la réapparition ou le développement d'une maladie extramédullaire cytologiquement prouvée également indiquait une rechute,
- Rechute cytogénétique : Réapparition d'une anomalie cytogénétique, qui devait être confirmée par une analyse diagnostique avant le début de toute intervention thérapeutique **et** par une diminution absolue du chimérisme de $\geq 5\%$,
- Rechute moléculaire (si et seulement si un marqueur cytogénétique n'était pas détectable) : Augmentation cliniquement significative des marqueurs moléculaires (prouvée par au moins 2 évaluations documentées) qui avait déjà été détectée avant l'inclusion du patient et qui nécessitait une intervention thérapeutique d'immunosuppression, traitement DLI, cytotoxique ou radiothérapeutique).

Définition de la rechute/ progression pour le SMD :

- Augmentation du nombre de blastes $> 5\%$ dans la moelle osseuse ou le sang (si les blastes $> 5\%$ au début de l'essai et chez le patient ayant une RC après greffe allogénique, mais non attribuable à d'autres causes (ex. régénération de la moelle osseuse),
- Réapparition d'une anomalie cytogénétique (par exemple, dans le cas d'un sous-type de SMD sans blaste dans la moelle osseuse), qui devait être confirmé par un diagnostic répété avant le début de toute intervention thérapeutique et par une diminution absolue du chimérisme de $\geq 5\%$,
- Au moins une de ces conditions :
 - o diminution de $\geq 50\%$ en termes de granulocytes ou plaquettes à partir du taux de réponse maximal (après la prise de greffe) en l'absence d'autres conditions / raisons (ex. traitements antiviraux, antibiotique ou anti-GvH)
et une diminution absolue du chimérisme de $\geq 5\%$.
 - o diminution de $\geq 1,5$ g / dL de la concentration en hémoglobine à partir du taux de réponse maximal (après la prise de greffe) ou dépendance à la transfusion,
et absence d'autres conditions / raisons (ex. traitements concomitants antiviraux, antibiotique ou anti-GvH ou hémolyse due à une incompatibilité ABO),
et une diminution absolue du chimérisme de $\geq 5\%$.