



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
22 JANVIER 2020

cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine
ZYNTEGLO 1,2 - 20 × 10⁶ cellules/ml, dispersion pour perfusion

Prise en charge temporaire

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de prise en charge temporaire¹ de ZYNTEGLO 1,2 - 20 × 10⁶ cellules/ml, dispersion pour perfusion (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) dans l'indication du traitement des patients atteints de β thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas un génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible, en application de l'article R.163-32-1, II du code de la sécurité sociale.

Ce médicament n'a pas fait l'objet d'ATU nominative ou de cohorte dans l'indication précitée. ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) a obtenu une AMM conditionnelle, selon une procédure accélérée², le 29/05/2019. Il s'agit d'un médicament orphelin (24/01/2013).

ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) est un médicament de thérapie génique, obtenu par la transduction ex-vivo des cellules souches hématopoïétiques (CSH) du patient, par ajout aux CSH de copies fonctionnelles d'un gène β -globine modifié au moyen d'un vecteur lentiviral, permettant la production d'hémoglobine (Hb) adulte fonctionnelle (à savoir l'HbA^{T87Q}). A l'issue des différentes étapes nécessaires à sa fabrication, ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) s'administre en une seule fois. Après une prise de greffe réussie et l'obtention d'une indépendance transfusionnelle, le RCP précise que « il est attendu que les effets de ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) soient durables à vie ».

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée.

02 APPRECIATION DES 5 CRITERES PREVUS A L'ARTICLE R.163-32-1, I DU CODE DE LA SECURITE SOCIALE

L'appréciation des 5 critères prévus à l'article R.163-32-1, I du code de la sécurité sociale ne préjuge pas de l'avis de la commission de la transparence en vue de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) dans l'indication concernée qui sera rendu ultérieurement.

02.1 Gravité et rareté de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La β -thalassémie est une maladie génétique, d'expression clinique précoce dans les 1^{ers} mois de la vie, due à un défaut de synthèse de la protéine β -globine responsable d'une forte diminution de la production d'hémoglobine fonctionnelle. Les mutations du gène codant pour la β -globine peuvent être classées en 3 grands groupes^{3,4,5} :

¹ Au titre des articles L.162-16-5-2, II et R.163-32-1, II du code de la sécurité sociale.

² L'EMA a inclut ZYNTEGLO dans le programme PRIME (Priority Medicine). La procédure accélérée permet une évaluation en 150 jours au lieu de 210 jours.

³ Li CK. New trend in the epidemiology of thalassaemia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Feb;39:16-26.

⁴ Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 Feb;39:3-15.

⁵ Joly P, Pondarre C, Badens C. [Beta-thalassemsias: molecular, epidemiological, diagnostical and clinical aspects]. Ann Biol Clin (Paris). 2014 Nov-Dec;72(6):639-68.

- les mutations $\beta 0$ qui ne permettent aucune production de β -globine,
- les mutations β^+ qui diminuent fortement la production de β -globine,
- les mutations β^{++} ou mutation silencieuse affectant légèrement la production de β -globine.

La principale caractéristique clinique de cette maladie est une anémie hémolytique chronique de forme et de gravité hétérogènes, en lien avec le grand nombre de mutations possibles et la variabilité de leur expression³.

La classification des syndromes thalassémiques a évolué ces dernières années⁶, en distinguant les patients dépendants aux transfusions (TDT⁷) et les patients non transfuso-dépendants (NTDT). Les patients avec une β -thalassémie majeure (forme la plus sévère avec mutation des 2 allèles du gène de la β -globine) sont des patients TDT ; les patients avec une β -thalassémie intermédiaire (anémie modérée, voire asymptomatique pendant de nombreuses années, mutations génétiques variables avec atteinte constante des 2 allèles du gène de la β -globine) peuvent être TDT ou NTDT selon leur phénotype. Un patient avec une β -thalassémie intermédiaire peut changer de catégorie au cours du temps.

En France, environ 48,6% des patients β -thalassémiques dépendants des transfusions sont porteurs d'un génotype autre que le génotype $\beta 0/\beta 0$.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est le seul traitement curatif disponible de la β -thalassémie dépendante aux transfusions. Il est recommandé de la proposer à un âge précoce, ou avant le développement des complications dues à la surcharge en fer, pour tous les patients avec un donneur apparenté HLA identique⁸. En France, la GCSH conduit à un taux de survie globale à 15 ans de 86,7% et un taux de survie sans thalassémie de 69%⁹. La GCSH n'est discutée qu'exceptionnellement chez les patients sans donneur apparenté compatible mais disposant d'un donneur non-apparenté HLA compatible et dans l'impossibilité de poursuivre le traitement transfusionnel (allo-immunisation) ou chélateur⁵. En l'absence de donneur géno-identique, il peut éventuellement être proposé une greffe d'un donneur non apparenté HLA compatible, de sang placentaire voire d'un donneur haplo-identique⁹.

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté (75% d'après les lois de la génétique)^{10,11} ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH, le seul traitement disponible repose sur les transfusions fréquentes et régulières, à vie, de culots de globules rouges. Ces transfusions entraînent à long terme une surcharge en fer qui met en jeu le pronostic vital du fait de l'atteinte cardiaque, et cause une morbidité significative due aux dépôts de fer hépatiques et glandulaires. Les complications cardiaques (insuffisance cardiaque congestive, troubles du rythme ou mort subite) constituent actuellement la première cause de mortalité chez les patients atteints de thalassémie majeure (environ 70% des décès¹²). L'âge médian au décès est actuellement de 40,0 ans chez les patients âgés de 12 ans ou plus.

Dans le registre français des patients thalassémiques, à la fin du mois de mars 2019, 399 patients étaient TDT, tous génotypes confondus. Les patients non- $\beta 0/\beta 0$, dont les porteurs d'une mutation IVS-i-110, répertoriés étaient au nombre de 194. Considérant que 61% ont 12 ans ou plus, cela correspondrait à 119 patients de génotype non- $\beta 0/\beta 0$.

ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène $\beta^{\text{A-T87Q}}$ -globine) est destiné dans le cadre de son AMM à traiter une maladie grave et rare, à savoir la β thalassémie dépendante

⁶ Cappellini MD, Motta I. New therapeutic targets in transfusion-dependent and -independent thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):278-283.

⁷ TDT : transfusion dépendant thalassamie.

⁸ Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. Recommandations pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans les bêta-thalassémies. Septembre 2011.

⁹ Thalassaemia International Federation. Recommandations pour la prise en charge des thalassémies dépendantes des transfusions (TDT). 2014, 3^{ème} édition.

¹⁰ Marziali M, Isgrò A, Gaziev J et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia and sickle cell disease. Unicenter experience in a multi-ethnic population. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2009 Dec 26;1(1):e2009027.

¹¹ Tiercy JM. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cells? Haematologica. 2016 Jun;101(6):680-7.

¹² Pennell D.J, Udelson J.E, Arai A.E. et al. Cardiovascular Function and Treatment in β -Thalassemia Major A Consensus Statement From the American Heart Association. Circulation 2013;128:281-308

des transfusions pour des patients éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques mais sans donneur apparenté HLA compatible disponible.

02.2 Existence de comparateur pertinent au regard des connaissances médicales avérées

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) sont les thérapeutiques utilisées pour le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques, mais sans donneur apparenté HLA compatible disponible.

2.2.1 Médicaments

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH, le seul traitement disponible à visée symptomatique repose sur **les transfusions fréquentes et régulières, à vie, de culots de globules rouges associées aux médicaments chélateurs du fer** mentionnés dans le tableau ci-après.

Les transfusions associées aux médicaments chélateurs du fer **sont un comparateur cliniquement pertinent de ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine)** qui a l'AMM chez les patients n'ayant pas de donneur apparenté HLA compatible disponible.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
DESFERAL (déféroxamine) Novartis Pharma	Non	Hémosidérose secondaire	06/04/2016 (RI)	Important	Sans objet.	Oui
EXJADE (déférasirox) Novartis Pharma	Non	<p>Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (>7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus.</p> <p>Traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patients présentant d'autres anémies, - patients âgés de 2 à 5 ans, - patients présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires). <p>Traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes</p>	<p>07/05/2014 (RI)</p> <p>22/01/2014 (EI)</p>	Important	<p>Amélioration du service médical rendu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mineure (ASMR IV) par rapport à déféroxamine (DESFERAL) dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (>7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez les patients qui présentent une bêta-thalassémie majeure, âgés de 6 ans et plus et - modérée (ASMR III) dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par déféroxamine (DESFERAL) est contre-indiqué ou inadapté chez les patients suivants : <ul style="list-style-type: none"> · présentant d'autres anémies, · âgés de 2 à 5 ans, · présentant une bêta-thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (<7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires). <p>Dans la situation où FERRIPROX peut être utilisé (surcharge en fer chez les patients qui présentent une thalassémie majeure pour lesquels un traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté), la Commission de la transparence ne peut se prononcer sur les performances respectives des deux médicaments faute de données comparatives.</p> <p>Dans le traitement de la surcharge en fer chronique nécessitant un traitement chélateur du fer chez les patients de 10 ans et plus présentant des syndromes thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté : Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV).</p>	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge (Oui/Non)
		thalassémiques non dépendants des transfusions, lorsque le traitement par déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté.				
FERRIPROX (défériprone) <i>Swedish Orphan Biovitrum</i>	Non	FERRIPROX associé à un autre chélateur est indiqué chez les patients présentant une thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace.	12/04/2000 (INS) 4/04/2018 (EI)	Important Important en association à DESFERAL (déféroxamine) Insuffisant en association à EXJADE (déférasirox)	12/04/2000 : Amélioration du service médical rendu majeure (niveau I) par rapport à l'absence de traitement de recours lorsque la déféroxamine est contre-indiquée ou s'accompagne d'une toxicité sévère chez les patients présentant une thalassémie majeure. 4/04/2018 : en association à la déféroxamine (DESFERAL) : Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la déféroxamine en monothérapie dans la thalassémie majeure lorsque la monothérapie avec un autre chélateur du fer est inefficace ou lorsque la prévention ou le traitement des conséquences de la surcharge en fer menaçant le pronostic vital (surcharge cardiaque principalement) justifie qu'on y remédie de manière rapide et efficace. En association au déférasirox (EXJADE) : Sans objet	Oui

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

2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

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

Pour les patients sans donneur HLA géno-identique apparenté ne pouvant pas bénéficier d'une allogreffe de CSH, le seul traitement disponible à visée symptomatique repose sur **les transfusions fréquentes et régulières, à vie, de culots de globules rouges associées aux chélateurs du fer, qui sont un comparateur cliniquement pertinent de ZYNTEGLO** (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine).

Il peut éventuellement être proposé une greffe d'un donneur non apparenté HLA compatible, de sang placentaire voire d'un donneur haplo-identique. Ces situations qui restent rares, ne sont pas considérées comme un comparateur cliniquement pertinent de ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine).

► Conclusion

Il existe un comparateur pertinent, au regard des connaissances médicales avérées, à ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine), dans l'indication concernée, à savoir les transfusions sanguines associées aux chélateurs de fer.

02.3 Risque pour la santé des patients résultant d'un éventuel report de la mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où il existe un comparateur cliniquement pertinent donc une alternative disponible pour ces patients, la mise en œuvre du traitement par ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^A -T87Q-globine) peut être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients.

02.4 Caractère innovant que la spécialité est susceptible d'apporter

La demande de prise en charge temporaire de ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^A -T87Q-globine) repose sur 2 études de phase I/II et une étude pivot de phase III, qui sont des études ouvertes, non comparatives (une étude comparative n'était pas réalisable) :

- Etude HGB-205¹³ de phase I/II monocentrique française, qui a inclus 4 patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions de génotype non- β^0/β^0 traités par ZYNTEGLO.
- Etude HGB-204¹⁴ de phase I/II multicentrique, qui a inclus 18 patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions, dont 10 avec un génotype non- β^0/β^0 traités par ZYNTEGLO.
- Etude HGB-207¹⁵ de phase III, multicentrique, toujours en cours, chez des patients atteints de β -thalassémie dépendante aux transfusions de génotype non- β^0/β^0 . Au *cut-off* le plus récent (12/06/2019), 15 patients âgés de 12 ans et plus ont été traités par ZYNTEGLO.

A l'issue de chacune des 3 études, le suivi au long cours des patients inclus était prévu dans l'étude LTF-303 (durée de suivi de 13 ans). Au *cut-off* le plus récent (12/06/2019), 17 patients de génotype non- β^0/β^0 avaient été inclus dans cette étude.

Le critère de jugement principal des études était l'indépendance aux transfusions (soit un taux d'hémoglobine totale ≥ 9 g/dl (moyenne pondérée) maintenu sur une période continue ≥ 12 mois, en l'absence de transfusion sanguine). Les résultats montrent une efficacité de ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^A -T87Q-globine) sur ce critère, avec un profil de tolérance qui apparaît acceptable.

Critères présumant le caractère Innovant	<ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="checkbox"/> Nouveau mécanisme d'action dans l'indication concernée<input checked="" type="checkbox"/> - Résultats conclusifs sur le critère de jugement principal issus d'une étude pivot comparative de supériorité ayant permis l'obtention de l'AMM, OU<ul style="list-style-type: none">- Résultats issus d'une étude non comparative ayant permis l'obtention de l'AMM et jugée acceptable par la Commission au regard de la gravité ou de la rareté de la maladie,<input checked="" type="checkbox"/> Absence de données s'appuyant uniquement sur une étude de non infériorité et/ou sur des études non conclusives.
---	---

Compte tenu notamment :

- de son nouveau mécanisme d'action dans l'indication concernée,
- des résultats issus d'études non comparatives ayant permis l'obtention de l'AMM et jugées acceptables par la Commission au regard de la gravité ou de la rareté de la maladie,

ZYNTEGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^A -T87Q-globine) est susceptible d'être innovant.

¹³ A phase 1/2 open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy of the β -hemoglobinopathies (sickle cell anemia and β -thalassemia major) by transplantation of autologous CD34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β^A -T87Q-globin vector (lentiglobin BB305 drug product. Rapport final du 28/02/2018.

¹⁴ A Phase 1/2, Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Subjects with β -Thalassemia Major by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral β^A -T87Q-Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Product). Rapport intermédiaire Avril 2018.

¹⁵ A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent β -Thalassemia, who do not have a β^0/β^0 Genotype, by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral β^A -T87Q-Globin Vector in Subjects ≤ 50 Years of Age. Rapport intermédiaire en date du 20/06/2018.

02.5 Efficacité et effets indésirables de la spécialité

Au vu des résultats des essais cliniques ayant fondé l'AMM (octroyée en date du 29/05/2019), ZYNTGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) est susceptible de présenter, dans l'indication considérée, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

► ZYNTGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) est destiné dans le cadre de son AMM à traiter une maladie grave et rare, à savoir la β thalassémie dépendante des transfusions pour des patients éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques mais sans donneur apparenté HLA compatible disponible.

► Il existe un comparateur pertinent, au regard des connaissances médicales avérées, à cette spécialité, dans l'indication considérée à savoir les transfusions sanguines associées aux chélateurs de fer.

► La mise en œuvre du traitement par ZYNTGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) peut être différée sans présenter un risque grave et immédiat pour la santé des patients dans la mesure où il existe un comparateur cliniquement pertinent donc une alternative disponible pour ces patients,

► Compte tenu notamment :

- de son mécanisme d'action nouveau dans l'indication concernée,
- des résultats conclusifs sur le critère de jugement principal issus d'une étude pivot ayant permis l'obtention de l'AMM,

ZYNTGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) est susceptible d'être innovant.

► Au vu des résultats des essais cliniques ayant fondé l'AMM (octroyée en date du 29/05/2019), ZYNTGLO (cellules CD34+ autologues encodant le gène β^{A-T87Q} -globine) est susceptible de présenter, dans l'indication considérée, une efficacité cliniquement pertinente et un effet important, au regard desquels ses effets indésirables sont acceptables.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Présentation concernée	ZYNTEGLO 1,2 - 20 x 10 ⁶ cellules/ml, dispersion pour perfusion. Poche (FEP) – 20 ml B/1 poche (ou plus) (CIP : 34009 550 681 3 6)
Demandeur	Laboratoire BLUEBIRDBIO
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament orphelin (24 janvier 2013) Médicament de thérapie génique Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)