

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

tréosulfan

TRECONDI 1 g et 5 g,

poudre pour solution pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024

- Hématologie, greffe
- Enfant (> 1 mois)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication : « le 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 pédiatriques atteints de pathologies non malignes âgés de plus d'1 mois »

Place dans la stratégie thérapeutique	TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine constitue une nouvelle option thérapeutique, comme protocole de conditionnement préalable à une allo-greffe de CSH chez les patients pédiatriques (âgés de plus d'un mois) atteints de pathologies non malignes comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH). En l'absence de démonstration de supériorité par rapport au busulfan, la place de TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine ne peut être définie par rapport aux autres protocoles de conditionnements utilisés en pédiatrie.
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans l'indication : « le 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 pédiatriques atteints de pathologies non malignes âgés de plus d'1 mois ».
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine fondée sur les données d'une étude descriptive de phase II ; – de l'absence de donnée 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 ;

	– de l'absence de donnée de comparaison versus les autres protocoles de conditionnement utilisés en pédiatrie ; – du besoin médical important partiellement couvert à cette ligne de traitement ; la Commission considère que TRECONDI (tréosulfan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (paragraphe 5.2).
Population cible	La population cible TRECONDI (tréosulfan) est estimée à environ 150 patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	5
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2	Prise en charge actuelle	6
2.3	Couverture du besoin médical	8
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Etude MC-FludT.16/NM	9
3.3	Profil de tolérance	14
3.4	Données d'utilisation	15
3.4.1	Données issues du registre ProMISe	15
3.4.2	Données issues de la littérature	16
3.5	Modification du parcours de soins	18
3.6	Programme d'études	18
4.	Discussion	18
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3	Service Médical Rendu	20
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5	Population cible	21
5.6	Autres recommandations de la Commission	21

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Le 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 et chez les patients pédiatriques atteints de pathologies malignes et non malignes âgé de plus d'1 mois. » Périmètre de Indication concernée par l'évaluation : « le 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 pédiatriques atteints de pathologies non malignes âgés de plus d'1 mois ». La HAS a déjà rendu un avis dans l'autre partie de l'indication d'AMM (portant sur la population adulte et les maladies malignes) lors de son évaluation du 22 juillet 2020¹.
DCI (code ATC) Présentations concernées	tréosulfan (L01AB02) TRECONDI 1 g, poudre pour solution pour perfusion – 1 flacon(s) en verre de 1 g (CIP : 34009 550 681 7 4) – 5 flacon(s) en verre de 1 g (CIP : 34009 550 681 8 1) TRECONDI 5 g, poudre pour solution pour perfusion – 1 flacon(s) en verre de 5 g (CIP : 34009 550 681 9 8) – 5 flacon(s) en verre de 5 g (CIP : 34009 550 682 0 4)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	MEDAC SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale : 20/06/2020 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : extension d'indication octroyée le 6/03/2023 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament orphelin (23/02/2004) – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Médicament à prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang – Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Posologie dans l'indication évaluée	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

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de TRECONDI du 22 juillet 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18208_TRECONDI_PIC_INS_AvisDef_CT18208.pdf

	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 La sécurité et l'efficacité du tréosulfan chez les enfants de moins d'1 mois n'ont pas encore été établies. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent alkylant.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, la prise en charge en Europe est superposable à celle de l'AMM.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué TRECONDI (tréosulfan) dans l'indication suivante « <i>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</i> » et lui a octroyé : – un SMR important 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 patients pédiatriques atteints de pathologies malignes âgés de plus d'1 mois et une 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 et chez les patients pédiatriques âgés de plus d'1 mois atteints de pathologies malignes. – un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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 non malignes (avis CT du 20/07/2020¹).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 3 juillet 2024. • Date d'adoption : 17 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Selon les données de l'Agence de Biomédecine de 2022, 328 allogreffes pédiatriques déclarées, pour 296 patients de moins de 18 ans. Selon les tranches d'âge, la part des maladies non malignes varie entre 48 et 54 %². Selon les experts, les indications des allogreffes de CSH dans les pathologies non malignes chez l'enfant sont essentiellement : des déficits immunitaires primitifs, des hémoglobinopathies, des aplasies médullaires constitutionnelles et enfin de façon très marginale des maladies héréditaires du métabolisme.

² Agence de biomédecine. Rapport médical et scientifique de l'agence de la biomédecine – Cellules souches hématopoïétiques - Activité nationale de greffe de CSH. Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/activite-regionale-1> [consulté le 19/01/2024]

Dans la plupart des cas, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le traitement de référence, représentant le seul traitement curatif. En fonction des pathologies, elle peut être recommandée le plus tôt possible après le diagnostic ou la survenue des premières complications liées à la maladie, donc parfois dès la petite enfance.

2.2 Prise en charge actuelle

Les patients ayant recours à une greffe de CSH sont préparés avec une chimiothérapie seule ou une chimiothérapie combinée à une radiothérapie, ce qu'on appelle un protocole de conditionnement avec trois objectifs : réduire la charge tumorale lorsque la maladie est néoplasique, éliminer la capacité d'auto-renouvellement de l'hématopoïèse du patient et de réduire les réactions immunitaires du receveur afin de permettre la greffe de cellules souches du donneur.

Le choix du protocole de conditionnement doit prendre en compte la balance entre d'une part l'intensité de la myéloablation et de l'immunosuppression pour permettre la prise des CSH du donneur et la correction de la maladie du receveur, tout en limitant d'autre part les toxicités à court et à long terme pouvant compromettre le pronostic vital du patient. Ainsi, le protocole de conditionnement utilisé dépend de la maladie, des caractéristiques du patient (âge, comorbidités, risque de toxicité spécifique à un organe, etc.), mais également du type de donneur et du type de greffon^{3,4}.

Trois types de conditionnements existent selon l'intensité :

Les conditionnements myéloablatifs (MA ou MAC), réservés aux patients présentant un bon état général. Les protocoles utilisés sont, notamment :

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

Ce type de conditionnement dispose d'un recul plus important et sont principalement utilisés en pédiatrie avec notamment l'association busulfan + cyclophosphamide qui est privilégiée car elle permettrait de diminuer les séquelles endocriniennes liées à l'irradiation corporelle totale⁵.

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. 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 myéloablatif⁵. Ces conditionnements reposent 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.

Les conditionnements de toxicité réduite (RTC).

Cependant, la distinction entre les nombreux protocoles de conditionnements MAC, RTC et RIC utilisés en pratique clinique ne fait pas l'objet d'un consensus.

³ Michallet M. Allogreffes de cellules hématopoïétiques. Transfusion clinique et biologique 2011 ; 18 :235-45

⁴ 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

⁵ 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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

TRECONDI (tréosulfan) utilisé à la dose de 10-14 g/m²/j (selon la surface corporelle de l'enfant) en association à la fludarabine ± thiotépa, est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de CSH chez les patients pédiatriques atteints de pathologies non malignes âgés de plus d'1 mois. Aussi, les médicaments de comparaison cliniquement pertinents de TRECONDI (tréosulfan) sont ceux utilisés dans les protocoles de conditionnement d'allogreffe de CSH en pédiatrie.

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation, à savoir les médicaments utilisés dans les protocoles de conditionnement myéloablatif (MA ou MAC) et les protocoles d'intensité réduite (RIC) :

- des spécialités à base de busulfan, de la même famille que le tréosulfan,
- de la spécialité à base de cyclophosphamide (ENDOXAN et générique) et des spécialités à base de thiotépa (TEPADINA et générique), autres spécialités d'agent alkylant.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Agent alkylant				
busulfan Pierre Fabre	BUSILVEX suivi par du cyclophosphamide (BuCy4) ou du melphalan (BuMel) est indiqué comme traitement de conditionnement préalable à une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.	29/06/2016 (Réévaluation)	Important	Dans le protocole d'utilisation de BUSILVEX comme traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent [...] ASMR IV par rapport à l'irradiation corporelle totale.
ENDOXAN et génériques (cyclophosphamide) Baxter	A forte dose, conditionnement des allo- et autogreffes médullaires.	ND	ND (génériques : SMR important)	ND
TEPADINA et génériques (thiotépa) Riemser	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.

La fludarabine peut également être utilisées hors AMM dans certains protocoles⁶.

⁶ Lankester AC, et al. Inborn Errors Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the European Society for Immune Deficiencies, and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency Autoinflammatory Autoimmune diseases (RITA). EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021.

➔ Traitements 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^{7,8}. L'irradiation corporelle totale est peu voire pas utilisée chez l'enfant atteint de pathologie non maligne car elle entraîne fréquemment des séquelles sur la croissance staturale, notamment au moment de la croissance péripubertaire, la thyroïde, les gonades et le cristallin⁹. Elle ne sera donc pas retenue comme comparateur dans ce contexte

2.3 Couverture du besoin médical

Au total, chez les patients pédiatriques atteints de pathologies 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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de TRECONDI (tréosulfan) dans son extension d'indication repose principalement sur une étude clinique réalisée chez des patients pédiatriques atteints de pathologies non malignes recevant une 1^{ère} allogreffe de CSH :

- **Une étude de phase II** (MC-FludT.16/NM NCT02349906) comparative, randomisée, en ouvert, réalisée chez 101 patients pédiatriques (<18 ans) atteints de pathologies non malignes (maladies héréditaires du métabolisme, déficits immunitaires primitifs, hémoglobinopathies et syndrome d'insuffisance médullaire¹⁰) dont l'objectif principal était de comparer la survie sans toxicité létale liée à la greffe (TRM) à J+100 du conditionnement à base de tréosulfan par rapport au busulfan à dose conventionnelle myéloablative, tous deux en association à la fludarabine $\pm$ thiotépa.

La mise en place de cette étude a été sollicitée par l'EMA dans le cadre du Plan d'investigation Pédiatrique (PIP) de TRECONDI (tréosulfan).

Le laboratoire a également fourni des données issues de la littérature.

Pour rappel, 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 et la **Commission a considéré que le SMR par TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez ces patients¹.**

⁷ Levi M. Tréosulfan 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>

⁸ Shimon A, Labopin M, Savani B, Hamladji R-M, Beelen D, Mufti G, et al. Intravenous Busulfan Compared with Tréosulfan-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.

⁹ HAS. Avis de CT de TRECONDI en date du 22 juillet 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18208_TRECONDI_PIC_INS_AvisDef_CT18208.pdf.

¹⁰ Le syndrome d'insuffisance médullaire s'apparente aux aplasies médullaires constitutionnelles (AMC).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude MC-FludT.16/NM

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2 ouverte, comparative, randomisée en deux groupes parallèles, dont l'objectif était de décrire la tolérance et l'efficacité d'un conditionnement à base de tréosulfan par rapport au busulfan à dose conventionnelle myéloablative, tous deux en association à la fludarabine ± thiotépa, chez les patients pédiatriques atteints de pathologies non malignes recevant une première allogreffe de CSH, et de contribuer à un modèle pharmacocinétique.

Les patients inclus dans l'étude étaient des enfants recevant une première greffe de CSH myéloablative dans le traitement d'une pathologie non maligne, à savoir :

- une maladie héréditaire du métabolisme,
- déficits immunitaires primitifs,
- hémoglobinopathies, syndrome d'insuffisance médullaire,
- les patients ayant une anémie de Fanconi et autres maladies avec défaut de réparation de l'ADN, troubles de la radiosensibilité et dyskératose congénitale n'étaient pas inclus dans l'analyse.

Le donneur pouvait être un donneur apparenté (fratrie ou famille) ou un donneur non apparenté (MUD). Les patients pour lesquels le donneur CSH était incompatible (moins de 9/10 allèles matchés pour les greffons médullaires et les CSH issues du sang périphérique ou moins de 5/6 allèles matchés pour le sang de cordon ombilical) n'étaient pas inclus dans l'étude.

L'étude comprenait 4 phases :

- Phase de traitement : 7 jours dont 3 jours d'administration de tréosulfan ou 4 jours de busulfan,
- Phase d'observation : jusqu'à J+100 après allogreffe de CSH,
- Phase de suivi : jusqu'à 12 mois après allogreffe de CSH,
- Phase de suivi long terme : 36 mois après allogreffe de CSH.

L'étude a débuté le 20/04/2015 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principal a eu lieu le 07/06/2021.

Traitements reçus

Un total de 106 patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe Tréosulfan (n=52 patients)** : tréosulfan, posologie selon la masse corporelle, J-6, J-5 et J-4 avant la greffe
 - associé à la fludarabine 30mg/m²/J, en IV à J-7, J-6, J-5, J-4 et J-3 avant la greffe ;
 - +/- associé à la thiotépa, 5mg/kg en deux perfusions (soit 10mg/kg en cumulé) à J-2 avant la greffe ;
 - allogreffe de CSH (J0).
- **Groupe Busulfan (n=54 patients)** : 3,2 à 4,8 mg/kg/j en une fois par jour ou fractionné en 2 ou 4 fois par jour, IV, J-7, J-6, J-5, et J-4 avant la greffe ;
 - associé à la fludarabine 30mg/m²/J, en IV à J-7, J-6, J-5, J-4 et J-3 avant la greffe ;
 - +/- associé à la thiotépa, 5mg/kg en deux perfusions (soit 10mg/kg en cumulé) à J-2 avant la greffe ;
 - allogreffe de CSH (J0).

L'étude étant stratifiée selon l'ajout ou non de thiotépa au conditionnement.

Les seuils posologiques de surface corporelle ont été abaissés afin d'obtenir des doses plus élevées. En effet, le 17 avril 2019, la posologie du tréosulfan a été modifiée suite aux résultats intermédiaires actualisés du modèle de pharmacocinétique et la survenue de deux cas consécutifs de rejets de greffe chez les enfants ayant une surface corporelle (SC) < 1,0 m². Cette modification posologique correspond à une intensification du traitement par tréosulfan. A noter que les posologies de l'AMM ne sont pas entièrement superposables.

Dose de tréosulfan (g/m2/jour)	Surface corporelle (m2)		
	Jusqu'au 16 avril 2019 (correspondant à la posologie AMM initiale en pathologie maligne)	A partir du 17 avril 2019 (seuils décrits dans l'amen- dement)	Seuils décrits dans la posologie d'AMM
10	≤0,5	≤0,3	<0,4
12	< 0,5- 1,0	>0,3-0,8	≥0,4 - <0,9
14	>1,0	>0,8	≥0,9

Population de l'étude

Au total, 106 patients ont été inclus dans l'étude et randomisés : 52 dans le groupe tréosulfan et 54 dans le groupe busulfan. Parmi eux, 5 patients (un dans le groupe tréosulfan et 4 dans le groupe Busulfan) n'ont pas reçu le traitement à l'étude et ont été exclus des analyses d'efficacité et de tolérance. Les populations « *full analysis set* » (FAS) et de tolérance correspondent aux patients ayant reçu le traitement de l'étude, à savoir : 51 patients dans le groupe tréosulfan et 50 patients dans le groupe busulfan.

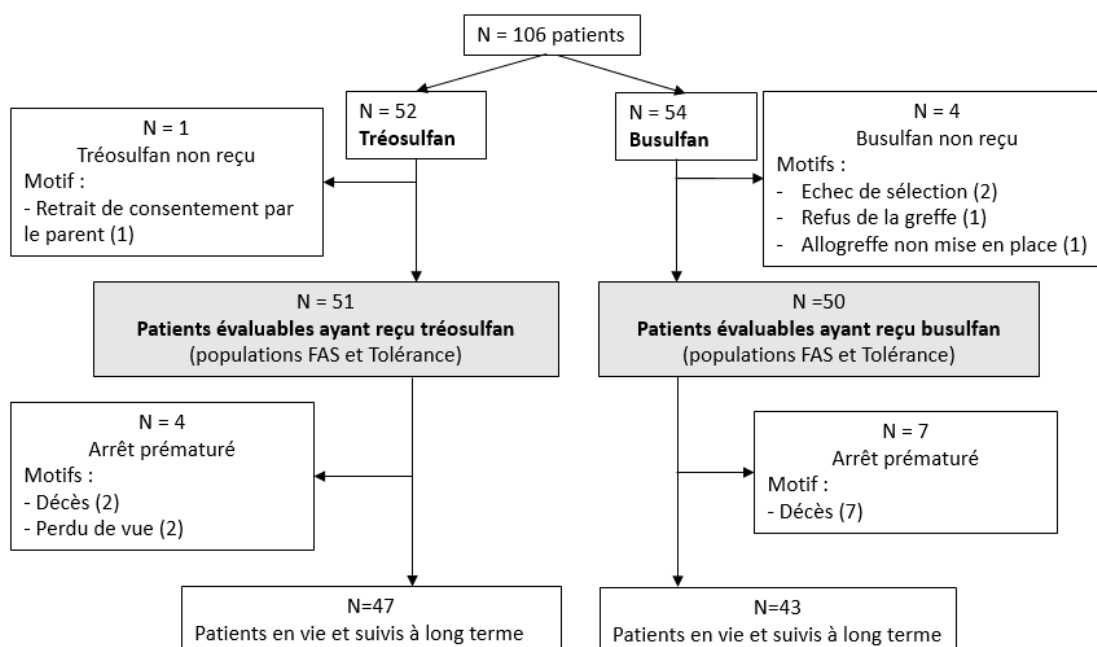


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude MC-FludT.16/NM

A la date de l'extraction des données au 7 juin 2021, la durée médiane de suivi des patients était de 25 mois.

La majorité des patients inclus était des garçons (66,3 %) avec un peu plus de garçon dans le groupe tréosulfan (70,6 %) par rapport au groupe busulfan (62,0 %). L'âge médian (min – max) était de 4,0 ans (1 – 9 ans). Le poids corporel moyen (écart-type(ET)) des patients était de 23,6 (15,9) kg dans le groupe

busulfan et de 19,7 (11,3) kg dans le groupe tréosulfan. L'IMC moyen (ET) des patients était de 16,97 (3,07) kg/m² dans le groupe busulfan et 16,77 (2,20) kg/m² dans le groupe tréosulfan.

En termes de pathologies non malignes, les patients étaient atteints de :

- déficits immunitaires primitifs pour près de la moitié des patients, avec une proportion plus importante de patients dans le groupe busulfan (respectivement tréosulfan : 45,1 % et busulfan : 56,0 %) ;
- d'hémoglobinopathies avec une proportion plus importante de patients dans le groupe tréosulfan (respectivement 41,2 % et 26,0 %) ;
- de syndrome d'insuffisance médullaire (respectivement 9,8 % et 10,0 %) ;
- de maladies héréditaires du métabolisme (respectivement 3,9 % et 8,0 %).

Concernant le profil des donneurs, 72,5 % des donneurs étaient des donneurs non apparentés HLA identiques (MUD) dans le groupe tréosulfan contre 66,0 % dans le groupe busulfan.

La majeure partie des patients ont eu une intensification du conditionnement, 84 % des patients ont eu du thiotepa associé à la fludarabine et à un agent alkylant.

Environ 40 % des patients ont été randomisés au cours des années 2015 à 2017, 29,7 % ont été randomisés en 2018 et 25,7 % en 2019. Au total, 84,3 % des patients ont été traités avec l'ancienne posologie initialement prévue au protocole (correspondant à la posologie chez l'enfant de l'AMM initiale en pathologie maligne).

Critère de jugements

L'analyse des critères de jugement était uniquement descriptive, en conséquent aucune hypothèse n'a été pré-spécifiée au protocole.

Le critère de jugement principal était l'absence de mortalité liée à la greffe/conditionnement à J+100 définie comme tout décès lié à la greffe survenant entre J-7 (date du début du conditionnement) et J+100 après l'allogreffe de CSH (Population FAS¹¹).

Ce critère composite correspond aux délais :

- de la mortalité liée à la greffe TRM [Transplantation (treatment)-related Mortality]¹² ;
- et de la mortalité liée au conditionnement¹³.

Les principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés étaient les suivants :

- Pourcentage de survie globale à 12 mois et au cours de la phase de suivi long terme ;
- Pourcentage de reconstitution hématologique à J+100 : pourcentage cumulé de patients à J+100 rapportant une reconstitution des :
 - leucocytes : 1^{er} de 3 jours consécutifs avec un pourcentage de leucocytes >1 G/L,
 - neutrophiles : 1^{er} de 3 jours consécutifs avec un pourcentage de neutrophiles >0,5 G/L,
 - plaquettes : 1^{er} de 3 jours consécutifs avec un pourcentage de plaquettes a) >20 G/L et b) >50 G/L, en l'absence de transfusion plaquettaire ;

¹¹ Ce critère de jugement est un paramètre de tolérance de l'absence de mortalité liée à la transplantation (traitement) jusqu'au jour +100 après l'HSCT, il est donc calculé sur l'effectif tolérance à savoir : les patients ayant eu le traitement de conditionnement (N= 51 patients dans le groupe tréosulfan et N=50 patients dans le groupe busulfan), pour rappel, la population FAS correspond à la population tolérance pour cette étude.

¹² Les principales causes de mortalité liée à la greffe (TRM), étaient les suivantes : GvHD, pneumopathie interstitielle, toxicité pulmonaire, infections, maladies lymphoprolifératives liées à EBV (virus Epstein-Barr), perte de fonction de la greffe/rejet, syndrome d'obstruction sinusoïdale hépatique, hémorragie, toxicité cardiaque, toxicité du système nerveux central, toxicité gastro-intestinale, toxicité cutanée, insuffisance rénale, défaillance d'organes multiple, et autres causes liées aux GCSH.

¹³ Les décès non attribuables à la pathologie non maligne étaient considérés comme liés au conditionnement (tous les décès documentés « autre » entre le début du traitement de conditionnement et la fin de la GCSH).

- Pourcentage de TRM (taux de mortalité lié à la greffe) à 12 mois et au cours de la phase de suivi long terme ;
- Pourcentage de survie sans évènement ;
- Pourcentage de rejet de greffe primaire ou secondaire à 12 mois et au cours de la phase de suivi long terme :
 - rejet de greffe primaire était défini par la non atteinte d'un pourcentage de neutrophiles $>0,5$ G/L et de leucocytes >1 G/L après transplantation, sans prise de greffe préalable ou maladie persistante, associée à un chimérisme du donneur $<10\%$;
 - rejet de greffe secondaire : défini par un pourcentage de neutrophiles $\leq 0,5$ G/L et de 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 (GvHD) ;
- Survie sans réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) définie comme le délai entre la GCSH et la survenue d'une GvHD aiguë de grade $\geq$ III, ou d'une GvHD chronique modérée ou sévère, ni du décès.

Résultats sur le critère de jugement principal (données descriptives)

A la date d'analyse du 7 juin 2021, dans le groupe tréosulfan aucun décès lié à la greffe / conditionnement est survenu à l'issue des 100 jours post-greffe parmi les 51 patients, soit un pourcentage d'absence de mortalité de 100,0 % et dans le groupe busulfan 5 décès lié à la greffe / conditionnement sont survenus à l'issue des 100 jours post-greffe parmi les 50 patients, soit un pourcentage d'absence de mortalité de 90,0 %.

Résultats sur les critères de jugement secondaires (données descriptives)

La TRM (pourcentage de mortalité lié à la greffe) à 12 mois a été de 3,9 % dans le groupe tréosulfan et de 12,0 % dans le groupe busulfan.

La SG (survie globale) à 12 mois a été de 96,1 % dans le groupe tréosulfan et de 88,0 % dans le groupe busulfan.

Le pourcentage de rejet de greffe a été de 21,6 % dans le groupe tréosulfan et de 4,0 % dans le groupe busulfan:

- Le pourcentage de rejet de greffe primaire a été de 3,9 % dans le groupe tréosulfan et 4,0 % dans le groupe busulfan,
- Le pourcentage de rejet de greffe secondaire a été de 18,4 % dans le groupe tréosulfan et aucun dans le groupe busulfan.

Pourcentage de reconstitution hématologique à J+100 a été de: 97,3 % des patients dans le groupe tréosulfan versus 100,0 % dans le groupe busulfan pour la granulopoïèse ; respectivement 96,8 % versus 100,0 % pour la leucopoïèse ; et respectivement 94,8 % versus 97,1 % des patients pour la thrombopoïèse quel que soit le seuil de plaquettes (>50 G/L).

Le pourcentage cumulé de patients avec un chimérisme complet a été de :

- à J+28 : 84,3 % dans le groupe tréosulfan versus 82,0 % dans le groupe busulfan,
- à J+100 : respectivement 66,7 % versus 84,8 %,
- à 12 mois : respectivement 49,0 % versus 76,7 %.

Le pourcentage cumulé de patients avec un chimérisme partiel (avec un pourcentage d'au moins 20 % de cellules circulants issues du patient receveur) a été de:

- à J+28 : 94,1 % dans le groupe tréosulfan versus 98,0 % dans le groupe busulfan,
- à J+100 : respectivement 90,2 % versus 95,7 %
- à 12 mois : respectivement 75,5 % versus 97,7 %.

La SSE (survie sans événement) à 12 mois a été de 80,3 % dans le groupe tréosulfan et de 86,0 % dans le groupe busulfan.

Tableau 2 : Résumé des événements de la survie sans événement (population FAS) – Etude MC-FludT.16/NM

	Groupe tréosulfan (N=51)	Groupe busulfan (N=50)
Patients avec un événement		
Patients avec un événement, n (%)	13 (25,5)	9 (18,0)
- décès	2 (3,9)	6 (12,0)
- rejet de greffe primaire	2 (3,9)	2 (4,0)
- rejet de greffe secondaire	9 (17,6)	0 (0,0)
- deuxième greffe allogénique	0 (0)	1 (2,0)

La survie sans réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) à 12 mois a été de 82,9 % dans le groupe tréosulfan et de 69,4 % dans le groupe busulfan.

Tableau 3 : Survie sans GvHD (population FAS) – Etude MC-FludT.16/NM

	Groupe tréosulfan (N=51)	Groupe busulfan (N=50)
Survie sans GvHD		
Patients avec un événement (considérant le 1er événement survenu), n (%)	8 (15,7)	15 (30,0)
Décès	0	4 (8,0)
GvHD aiguë grade ≥ III	7 (13,7)	4 (8,0)
GvHD chronique modérée / sévère	1 (2,0)	7 (14,0)

Données actualisées

Les résultats actualisés avec une extraction au 13 mars 2023 ont également été fournis par la laboratoire.

Après un suivi médian des patients de 49 mois, les résultats de l'analyse actualisée sont semblables avec ceux de l'analyse principale.

A noter que :

- Concernant la survie sans événement, une deuxième greffe allogénique a été observée dans le groupe tréosulfan depuis la première analyse ;
- Le taux de rejet de greffe (primaire ou secondaire) reste également inchangé ;
- A la fin du suivi, 3 patients (5,9 %) sont décédés dans le groupe tréosulfan versus 7 (14,0 %) dans le groupe busulfan.

Tableau 4 : Survie sans GvHD (population FAS) – Etude MC-FludT.16/NM - Analyse actualisée

	Groupe tréosulfan (N=51)	Groupe busulfan (N=50)
Survie sans GvHD		
Patients avec un événement (considérant le 1er événement survenu), n (%)	10 (19,6)	15 (30,0)
Décès	1 (2,0)	4 (8,0)

GvHD aiguë grade $\geq$ III	7 (13,7)	4 (8,0)
GvHD chronique modérée / sévère	2 (3,9)	7 (14,0)

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude MC-FludT.16/NM.

3.3 Profil de tolérance

La population de tolérance a inclus les patients ayant reçu du tréosulfan (n=51 patients) ou busulfan (n=50 patients).

- Les événements indésirables ont été documentés de J-7 (début du conditionnement) **jusqu'à J+100 post-allogreffe de CSH**.
- Les événements de GvHD chronique étaient également collectés tout au long de l'étude. Une GvHD était considérée comme aiguë si elle survenait jusqu'à J+100 et comme chronique si elle survenait après J+100.

Au total, 84,3% des patients ont été traités avec l'ancienne posologie initialement prévue au protocole (correspondant à la posologie chez l'enfant de l'AMM initiale en pathologie maligne).

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un évènement indésirable (EI) a été de 96,1 % (n=49/51) dans le groupe tréosulfan versus 96,0 % (n=48/50) dans le groupe busulfan. Le pourcentage de patients rapportant au moins un EI lié au traitement a été respectivement de 80,4 % (n=41/51) versus 74,0 % (n=37/50).

Les EI les plus fréquemment rapportés (>50% des patients d'un groupe) ont été de type : mucites orales, fièvre, vomissements, affections hépatobiliaires non spécifiées, diarrhées et troubles cutanés.

Les fréquences des EI rapportés étaient similaires entre les groupes hormis pour les EI suivants :

- EI rapportés plus fréquemment dans le groupe tréosulfan que dans le groupe busulfan avec une différence $\geq 10\%$ entre les groupes : diarrhée (58,8 % versus 46,0 %), douleur abdominale (45,1 % versus 30,0 %), rash maculopapulaire (25,5 % versus 14,0 %),
- A l'inverse, les EI suivants ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe busulfan : infection pulmonaire (2,0 % versus 12,0 %), sécheresse cutanée (aucun versus 10,0 %).

Les proportions de patients rapportant au moins un EIG ont été de 35,3 % dans le groupe tréosulfan versus 32,0 % dans le groupe busulfan. Les EIG les plus fréquents ont été les suivants :

- les sepsis : 3,9 % (n=2/51) dans le groupe tréosulfan versus 4,0 % (n=2/50) dans le groupe busulfan ;
- les infections pulmonaires : aucune versus 6,0 % (n=3/51) ;
- la fièvre : 11,8 % (6/51) versus aucune.

Concernant les évènements indésirables d'intérêt :

- La proportion cumulée de GvHD aiguë de grade I à IV à J+100 a été de 54,9 % dans le groupe tréosulfan versus 42,0 % dans le groupe busulfan. La part de GvHD aiguë de grade III ou IV était respectivement de 13,7 % versus 8,0 %. Le pourcentage cumulé de GvHD chronique modérée ou sévère à 12 mois était de 10,6 % dans le groupe tréosulfan et de 22,7 % dans le groupe busulfan. Lors de l'analyse actualisée, le pourcentage cumulé de GvHD chronique modérée ou sévère a été de 12,8 % dans le groupe tréosulfan et de 22,7 % dans le groupe busulfan.

- Un syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique (HSOS) a été rapporté chez 2,0 % des patients dans le groupe tréosulfan versus 10,0 % des patients dans le groupe busulfan (HSOS de grade III : respectivement 0 % versus 4,0 %).
- Une toxicité précoce a été rapportée chez 94,1 % des patients dans le groupe tréosulfan versus 96,0 % dans le groupe busulfan et une toxicité hépatique (selon les critères de Bearman) chez 51,0 % des patients versus 54,0 % respectivement.
- Les infections ont été rapportées chez 60,8 % dans le groupe tréosulfan versus 70,0 % dans le groupe busulfan.

Au total, 5,9 % (3/49) des patients sont décédés dans le groupe tréosulfan et 14,0 % (7/50) dans le groupe busulfan. Dans le groupe tréosulfan, les 2 décès étaient dus à une GvHD associée à plusieurs autres affections (défaillance d'organes...), le décès non relié à une GvHD faisait suite à une pneumonie bilatérale. Dans le groupe busulfan, les causes les plus fréquentes étaient : infection (10 %) et GvHD (4,0 %).

Le résumé des risques du PGR de TRECONDI (tréosulfan) (version 1.5, 19/01/2023) est présenté 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

Au cours de la période couverte par le dernier PSUR (20/06/2022 au 19/06/2023), un nouveau signal potentiel a été ouvert en décembre 2022 en lien avec une augmentation de toxicité cutanée suite à une réhydratation par bicarbonate de sodium. Ce signal a été confirmé et clos en juin 2023 avec une mise à jour proposée de l'information du produit en rubrique Précaution d'emploi.

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Données issues du registre ProMiSe

Le laboratoire a fourni dans son dossier des données d'utilisation du tréosulfan dans les conditionnements d'allogreffe pour une pathologie non maligne chez les patients de moins de 18 ans dans les centres français rapportées dans le registre ProMiSe de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) depuis sa disponibilité en octobre 2020.

Les données ci-dessous concernant l'utilisation du tréosulfan en pédiatrie dans les pathologies non malignes ont été recueillies entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2022.

Au total, 467 allogreffes ont été réalisées entre le 1^{er} janvier 2020 et le 31 décembre 2022 dans 17 centres pédiatriques de greffes de Cellules Souches Hématopoïétiques en France. Parmi ces 467 allogreffes, 44 allogreffes de CSH (soit 9,4 % des allogreffes) ont été réalisées en utilisant un conditionnement à base de par tréosulfan, dont 7 en 2020, 12 en 2021 et 25 en 2022.

Parmi ces 44 allogreffes, 38 ont été réalisées pour une 1^{ère} allogreffe, et 6 pour une 2^{ème} allogreffe. L'âge médian était de 8 ans chez les enfants ayant eu une allogreffe en 2020 ou 2021, et de 10 ans chez ceux ayant eu une allogreffe en 2022.

Au total, parmi les 44 allogreffes, un décès (2,3 %) a été rapporté en 2022 et 4 rejets aigus de greffe ont été rapportés (9,1 %) : 1 en 2021 et 3 en 2022 ; sachant que le suivi médian était de 11,1 mois pour les patients allogreffés en 2020, 5,9 mois pour ceux en 2021 et 3,3 mois pour ceux en 2022.

Au cours de la période de l'analyse, 41 % des patients ont eu une GvHD aigüe. Il a été rapporté des GvHD aigües de grade I chez 9 % des patients, de grade II chez 21 %, de grade III chez 9 % et des grades IV chez 2 % des patients.

Ces résultats sont à interpréter avec prudence aucun rapport d'analyse n'a été fourni.

3.4.2 Données issues de la littérature

En complément le laboratoire a déposé des études issues de la littérature :

L'étude menée par Roswitha Lüftinger en 2021¹⁴ est une étude rétrospective de registre multicentrique.

Les patients inclus dans cette étude étaient des enfants âgés de moins de 18 ans au moment de la greffe, ayant reçu une première greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre d'un thalassémie transfuso-dépendante entre janvier 2010 et décembre 2018.

Au total, 772 patients atteints de thalassémie transfuso-dépendante traités soit par une association à base de tréosulfan + fludarabine (n=362 patients), soit par une association à base de busulfan + fludarabine (n=410 patients).

A noter que l'âge médian au moment de la greffe était de 8,6 ans (intervalle : 0,5, 17,9 ans) dans le groupe de conditionnement à base de busulfan et de 5,7 ans (intervalle : 0,5, 17,9 ans) dans le groupe tréosulfan

Après un suivi médian de 2,4 ans, on observe :

- La survie globale à deux ans a été de 92,7 % (IC_{95%} : [89,3-95,1%]) dans le groupe de conditionnement à base de busulfan et de 94,7 % (IC_{95%} : [91,7-96,6 %]) dans le groupe tréosulfan. Dans l'analyse multivariée, le HR a été estimé à 0,87 (IC_{95%} : [0,45-1,69]) ;
- L'incidence à 2 ans d'une seconde GCSH a été de 4,6 % (IC_{95%} : [2,6-7,5 %]) dans le groupe de conditionnement à base de busulfan contre 9 % (IC_{95%} : [6,2-12,4 %]) dans le groupe ayant reçu le conditionnement à base de tréosulfan. Dans l'analyse multivariée, le HR a été estimé à 2,24 (IC_{95%} : [1,21-4,13]).

La portée de ces résultats sont limitées compte tenu que :

- seuls des patients ayant une thalassémie transfuso-dépendante ont été inclus dans l'analyse ;
- l'hétérogénéité des populations comparées notamment illustrée par un déséquilibre concernant l'âge des patients à l'inclusion ;
- ces données sont issues d'une étude de nature rétrospective ; des biais méthodologiques tel qu'un biais de confusion, *reporting* des données, de sélection ne peuvent être exclus.

L'étude menée par Messina et al. 2018¹⁵ est une étude de cohorte rétrospective multicentrique chez 109 patients atteints de lymphohistiocytose hémophagocytaire ayant eu une greffe dans des centres affiliés à l'Association italienne d'hématologie oncologique pédiatrique entre 2000 et 2014.

Au total, 21 patients avaient reçu un conditionnement à base de tréosulfan et 61 patients avaient reçu un conditionnement à base de busulfan, 36 patients avaient reçu un conditionnement à base de fludarabine et 1 patient avait reçu un autre conditionnement.

On observe :

¹⁴ Lüftinger R, Zubarovskaya N, Galimard JE, et al. Busulfan-fludarabine- or tréosulfan-fludarabine-based myeloablative conditioning for children with thalassemia major. *Ann Hematol.* 2022 Mar;101(3):655-665.

¹⁵ Messina C, Zecca M, Fagioli F, et al. Outcomes of Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Given Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Italy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Jun;24(6):1223-1231.

- un nombre très limité de rejets de greffe observés avec 1 (5 %) rejet dans le groupe tréosulfan, versus 7 (11 %) dans le groupe busulfan et 6 (22 %) dans le groupe fludarabine ;
- un pourcentage de TRM de 14 % dans le groupe tréosulfan et de 26 % dans les autres groupes ;
- aucune différence d'efficacité n'a été rapportée entre les différents groupes.

La portée de ces résultats est limitée compte tenu du fait que :

- seuls des patients atteints de lymphohistiocytose hémophagocytaire ont été inclus dans l'analyse ;
- les données proviennent d'un seul pays, l'Italie ;
- les résultats disponibles ne permettent pas de vérifier l'homogénéité des populations comparées ;
- ces données sont issues d'une étude de nature rétrospective des biais méthodologiques tel qu'un biais de confusion, reporting des données, de sélection ne peuvent être exclus.

D'autres études^{16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33} ont été fournies par le laboratoire mais ne seront pas présentées dans le présent d'avis en raison de limites méthodologiques notamment du fait du caractère monocentrique, des objectifs (exemple : recherche de facteurs de risque, études d'ajustement de dose), posologie non conforme à l'AMM ou de comparaisons non ajustées ne permettant pas de conclure à l'effet propre du tréosulfan aux posologies de l'AMM.

¹⁶ Strocchio L, Zecca M, Comoli P, et al. Tréosulfan-based conditioning regimen for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with sickle cell disease. *Brit J Haematol*. 2015 Jun;169(5):726 - 736.

¹⁷ Marzollo A, Calore E, Tumino M, et al. Tréosulfan-Based Conditioning Regimen in Sibling and Alternative Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Sickle Cell Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017 Feb 15;9(1):e2017014.

¹⁸ Ali S, Wall DA, Ali M, et al. Effect of different conditioning regimens on survival and engraftment for children with hemophagocytic lymphohistiocytosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single institution experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Sep;67(9):e28477.

¹⁹ Slatter MA, Boztug H, Pötschger U, et al. Tréosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Dec;50(12):1536-41.

²⁰ van der Stoep MYEC, Bertaina A, Moes DJAR, et al. Impact of Tréosulfan Exposure on Early and Long-Term Clinical Outcomes in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Prospective Multicenter Study. *Transplant Cell Ther*. 2022 Feb;28(2):99.e1-99.e7.

²¹ Chiesa R, Standing JF, Winter R, et al. Proposed Therapeutic Range of Tréosulfan in Reduced Toxicity Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Conditioning: Results From a Prospective Trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug;108(2):264-273.

²² Beier R, Schulz A, Hönig M, et al. Long-term follow-up of children conditioned with Tréosulfan: German and Austrian experience. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Apr;48:491-501.

²³ Dinur-Schejter Y, Krauss AC, Erlich O, et al. Bone marrow transplantation for non-malignant diseases using tréosulfan-based conditioning. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Feb;62(2):299-304.

²⁴ Burroughs LM, Nemecek ER, Torgerson TR, et al. Tréosulfan-based conditioning and hematopoietic cell transplantation for non-malignant diseases: a prospective multicenter trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Dec;20:1996-2003.

²⁵ Slatter MA, Rao K, Abd Hamid IJ, et al. Tréosulfan and Fludarabine Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Primary Immunodeficiency: UK Experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Mar;24(3):529-536

²⁶ Albert MH, Slatter MA, Gennery AR, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: an EBMT Inborn Errors Working Party analysis. *Blood*. 2022 Mar 31;139(13):2066-2079.

²⁷ Morillo-Gutierrez B, Beier R, Rao K, et al. Tréosulfan-based conditioning for allogeneic HSCT in children with chronic granulomatous disease: a multicenter experience. *Blood*. 2016 Jul 21;128(3):440-8.

²⁸ Lehmborg K, Albert MH, Beier R, et al. Tréosulfan-based conditioning regimen for children and adolescents with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica*. 2014 Jan;99(1):180-4.

²⁹ Oostenbrink LVE, Pool ES, Jol-van der Zijde CM, et al. Successful mismatched hematopoietic stem cell transplantation for pediatric hemoglobinopathy by using ATG and post-transplant cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant*. 2021 May 3.

³⁰ Gluckman E, de la Fuente J, Cappelli B, et al. The role of HLA matching in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease in Europe. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Oct;55(10):1946-1954.

³¹ Oevermann L, Schulte JH, Hundsdoerfer P, et al. HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with hemoglobinopathies: current practice and new approaches. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Aug;54(Suppl 2):743-748.

³² Markiewicz M, Drozd-Sokolowska J, Biecek P, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Multicenter Analysis by the Polish Adult Leukemia Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Jun 6;S1083-8791(20)30347-5.

³³ Fagioli F, Quarello P, Zecca M, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. *Brit J Haematol*. 2014 Jun;165:673-681.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucun programme d'études n'a été communiqué.

4. Discussion

→ Validité interne

La demande de remboursement de cette extension d'indication repose principalement sur les résultats d'une étude de phase II ouverte, comparative, randomisée en groupe parallèle, dont l'objectif était de décrire la tolérance et l'efficacité d'un conditionnement à base de tréosulfan par rapport au busulfan à dose conventionnelle myéloablative, tous deux en association à la fludarabine ± thiotépa, chez les patients pédiatriques atteints de pathologies non malignes recevant une première allogreffe de CSH. Le pourcentage d'absence de décès lié à la greffe / conditionnement à J+100 (critère de jugement principal) numériquement plus élevé avec le tréosulfan qu'avec le busulfan (respectivement 100 % versus 90,0 %).

La portée des résultats de cette étude **de phase II** sur laquelle repose cette demande d'inscription est essentiellement limitée par son faible niveau de preuve, du fait que cette étude, bien que randomisée, soit une **étude purement descriptive, sans aucun test statistique avec des hypothèses pré-spécifiées afin de comparer les 2 groupes de traitement. Aucune conclusion sur l'efficacité clinique du traitement ne peut en être tirée.**

D'autres réserves sur la qualité des données disponibles reposent sur par les points suivants :

- l'étude a été réalisée en ouvert alors qu'une randomisation en double-aveugle était réalisable ;
- le critère de jugement principal (l'absence de mortalité liée à la greffe/conditionnement à J+100) est jugé non pertinent ;
- la population de l'étude est très hétérogène mais représentative de la population d'AMM bien que les patients ayant une anémie de Fanconi et autres maladies avec défaut de réparation de l'ADN, troubles de la radiosensibilité et dyskératose congénitale n'étaient pas inclus dans l'étude ;
- le comparateur de l'étude busulfan a été administré à une posologie différente de celle de son AMM (3,2 mg/kg de busulfan sur 2 ou 3 jours consécutifs versus 3,2 à 4,8 mg/kg/j en une fois par jour ou fractionné en 2 ou 4 fois par jour dans l'étude). De plus, l'extension d'indication de BUSILVEX (busulfan), administré à la suite de fludarabine, dans le traitement de conditionnement préalable à une greffe de CSH chez l'adulte éligible à un conditionnement à intensité réduite, n'a jamais été évaluée par la Commission³⁴. Il est à noter que certaines recommandations préconisent d'adapter la posologie selon le dosage du produit dans le sang⁶ ;
- l'absence de donnée de comparaison par rapport aux autres protocoles de conditionnements utilisés en pédiatrie.

Par ailleurs, il convient de noter les points suivants :

³⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence du 29 juin 2016 de Busilvex. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14429_BUSILVEX_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15040&14429.pdf

- aucune évaluation de la qualité de vie n'a été réalisée ;
- on a observé un pourcentage de chimérisme complet à 12 mois numériquement plus faible dans le groupe tréosulfan (49,0 % dans le groupe tréosulfan versus 76,7 % dans le groupe busulfan) ;
- on a noté un pourcentage de rejet de greffe numériquement plus élevé dans le groupe tréosulfan (21,6 % dans le groupe tréosulfan et de 4,0 % dans le groupe busulfan).

→ Validité externe

De plus, la transposabilité de la population d'analyse à celle de l'entière de l'AMM est discutable du fait que les seuils posologiques de surface corporelle ont été abaissés en cours d'étude afin d'obtenir des doses plus élevées. Les posologies de l'AMM ne sont pas entièrement superposables à celles de l'étude pivot.

Des données de la littérature suggèrent des résultats d'efficacité du tréosulfan semblables à ceux du busulfan. Cependant, aucune conclusion ne peut en être tirée en raison de nombreuses limites méthodologiques (cf partie 3.4.2).

Par ailleurs, il convient de rappeler que 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 population¹.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire de TRECONDI (tréosulfan) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

→ Dans le périmètre du remboursement :

TRECONDI (tréosulfan) en association à la 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 non malignes comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

En l'absence de démonstration de supériorité par rapport au busulfan, la place de TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine ne peut être définie par rapport aux autres protocoles de conditionnements utilisés en pédiatrie.

Pour rappel¹, faute de donnée, TRECONDI (tréosulfan) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients adultes atteints de pathologies non malignes.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ 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.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est faible dans la population pédiatrique atteinte de pathologies non malignes en raison :
 - de la faiblesse de la démonstration de son efficacité issues d'une étude descriptive dont le critère de jugement principal, l'absence de mortalité liée à la greffe/conditionnement à J+100 n'est pas le plus adapté pour appréhender un bénéfice clinique ;
 - d'un nombre de rejet de greffe numériquement plus élevé dans le groupe tréosulfan ;
 - de l'absence de démonstration formelle d'une moindre toxicité versus le busulfan.
- ➔ En l'absence de donnée comparative suffisamment robuste, 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 et atteints de pathologies non malignes.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence
- du besoin médical partiellement couvert,
- l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie
 - de l'absence d'un éventuel impact sur l'organisation des soins,

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 faible chez les patients pédiatriques (âgés de plus d'un mois) atteints de pathologies non malignes comme traitement de conditionnement préalable à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

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

Pour rappel¹, la Commission a octroyé un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale 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 non malignes (avis CT du 20/07/2020).

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la qualité peu robuste de la démonstration de l'efficacité de TRECONDI (tréosulfan) en association à la fludarabine fondée sur les données d'une étude descriptive de phase II ;
- de l'absence de donnée 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 ;
- de l'absence de donnée de comparaison versus les protocoles de conditionnement utilisés en pédiatrie ;
- du besoin médical important partiellement couvert à cette indication ;

la Commission considère que TRECONDI (tréosulfan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (paragraphe 5.2).

5.5 Population cible

La population cible de TRECONDI (tréosulfan) correspond aux enfants de plus d'1 mois et nécessitant une allogreffe de CSH dans un contexte de pathologies non malignes (périmètre du remboursement).

En France, selon les données de l'Agence de Biomédecine de 2022, 328 allogreffes pédiatriques ont été déclarées, pour 296 patients de moins de 18 ans. Selon les tranches d'âge, la part des maladies non malignes varie entre 48 et 54 %².

La population cible est estimée à environ 150 patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

TRECONDI 1 g et 5 g, 17 juillet 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr