

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 janvier 2019

Date d'examen par la Commission : 11 juillet 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 25 juillet 2018
a fait l'objet d'une audition le 12 décembre 2018.
L'avis définitif a été adopté le 9 janvier 2019.*

lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés avec un vecteur rétroviral codant une forme tronquée du récepteur du facteur de croissance nerveuse à faible affinité humain (Δ LNGFR) et la thymidine kinase du virus herpès simplex I (HSV-TK Mut2).

ZALMOXIS 5-20 × 10⁶ cellules/ml, dispersion pour perfusion

B/1, poche de congélation en éthylène acétate de vinyle (EVA) – 10-100 ml
(CIP : 34009 550 472 4 7)

Laboratoire MOLMED SPA

Code ATC	L01 (Antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ZALMOXIS est indiqué en traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haplo-identiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque. »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet
ISP	ZALMOXIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité limitées issues d'une étude de phase I/II non comparative et l'absence de données comparatives recevables par rapport à la stratégie de référence utilisée dans les greffes haplo-identiques, - des incertitudes qui persistent sur l'effet de ZALMOXIS dans la reconstitution immunitaire après une greffe haplo-identique, - du besoin médical, partiellement couvert dans la greffe et la reconstitution immunitaire lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haplo-identiques, - et dans l'attente de données comparatives par rapport à la stratégie de référence utilisée dans les greffes haplo-identiques, <p>la Commission considère que ZALMOXIS n'a pas de place dans la stratégie de prise en charge des greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haplo-identiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18/08/2016 AMM conditionnelle avec obligation de mener à son terme l'étude TK008 (cf. rubrique 08.4 Programme d'études). Etude post-autorisation : étude TK011 (cf. rubrique 08.4 Programme d'études). L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Médicament de thérapie cellulaire somatique Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité ZALMOXIS 5-20 × 10⁶ cellules/ml, dispersion pour perfusion, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

ZALMOXIS est un médicament de thérapie cellulaire somatique qui a obtenu une AMM conditionnelle le 18 août 2016 en traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haplo-identiques¹ chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque. L'AMM est conditionnée à la soumission des résultats de l'étude TK008, étude de phase III comparant l'efficacité de ZALMOXIS par rapport à une stratégie de traitement standard chez des adultes atteints de leucémie aigüe à haut risque après GCSH haplo-identiques.

ZALMOXIS est utilisé en traitement adjuvant post-greffe et dont l'objectif serait de favoriser la prise de la greffe et la reconstitution immunitaire. Il est administré par perfusion intraveineuse 21 à 49 jours après la greffe dans les cas suivants : en l'absence de reconstitution immunitaire spontanée et/ou d'apparition d'une maladie du greffon contre l'hôte (*Graft versus Host Disease*, GvHD).

La production de ZALMOXIS est réalisée à partir de lymphocytes T du donneur isolés du reste des cellules du greffon suite à une aphérèse puis génétiquement modifiés *ex-vivo* par transduction avec un vecteur rétroviral qui exprime un gène suicide HSV-TKMut2 (thymidine kinase du virus herpès simplex I). Ce gène suicide rend les lymphocytes T transduits sensibles au ganciclovir². En cas de GvHD, du ganciclovir/valganciclovir³ sera administré au patient. Les lymphocytes T transduits activés causant la GvHD vont convertir le ganciclovir en sa forme toxique active triphosphatée par un procédé enzymatique par la HSV-TK. Le ganciclovir triphosphate inhibe de

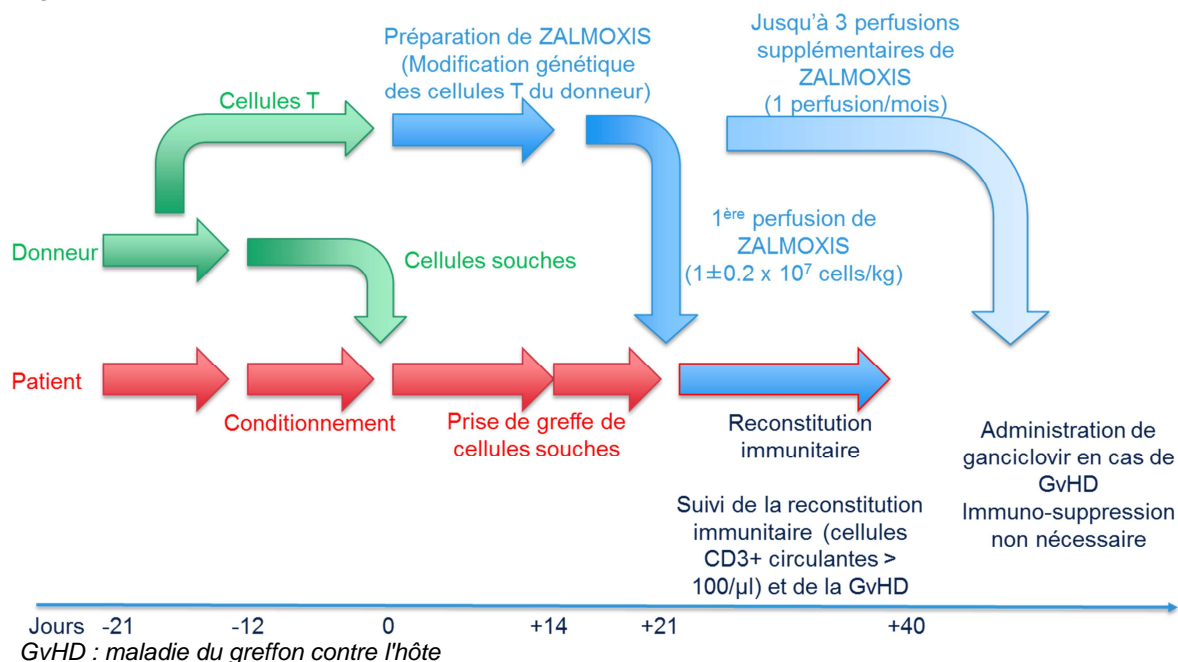
¹La greffe haplo-identique est une greffe allogénique pour laquelle le donneur est un membre de la famille et la compatibilité HLA avec le receveur est de 50%.

² Le ganciclovir, administré par voie injectable, est un analogue de synthèse de la 2'-désoxyguanosine qui inhibe la réplication du virus herpétique in vitro et in vivo.

³ Le valganciclovir est la prodrogue du ganciclovir. Après administration orale, le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir par des estérases intestinales et hépatiques. La biodisponibilité du ganciclovir après administration unique de 900 mg de valganciclovir est d'environ 60 %.

façon compétitive l'incorporation de la désoxyguanosine triphosphate à l'ADN en cours d'élongation, conduisant à l'apoptose des lymphocytes T transduits activés. Cette stratégie permet ainsi de cibler directement les lymphocytes T à l'origine de la GvHD. Associé au gène suicide, il est également transduit un gène additionnel codant pour une forme tronquée et inactive du récepteur aux facteurs de croissance nerveux appelé DELTA-LNGFR permettant un simple contage par cytométrie en flux ou par analyse de biologie moléculaire

Figure 1 : Schéma thérapeutique de ZALMOXIS



Il est à noter que l'administration de ZALMOXIS nécessite la réalisation des actes suivants déjà inscrits à la nomenclature :

- « Prélèvement de cellules souches hématopoïétiques sanguines par cytophérèse chez un donneur, pour thérapie cellulaire » (code FEFF002)
- « Injection intraveineuse d'un produit de thérapie cellulaire pour allogreffe » (code FELF009)
- « Transfusion de produit sanguin labile non érythrocytaire » (code FELF006)

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Zalmoxis est indiqué en traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haplo-identiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque (voir la rubrique 5.1 du RCP⁴). »

⁴ La rubrique 5.1 du RCP précise que les hémopathies malignes à haut risque traitées par ZALMOXIS au cours de l'étude clinique de phase I/II (TK007) incluaient la leucémie aiguë myéloïde (LAM), la LAM secondaire, la leucémie aiguë lymphoïde, le syndrome myélodysplasique et le lymphome non hodgkinien.

04 POSOLOGIE

« Zalmoxis doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la GCSH pour les hémopathies malignes.

Posologie

La dose recommandée est de $1 \pm 0,2 \times 10^7$ cellules/kg, administrée par perfusion intraveineuse 21-49 jours après la greffe, en l'absence de reconstitution immunitaire spontanée et/ou d'apparition d'une maladie du greffon contre l'hôte (*Graft versus Host Disease*, GvHD). Des perfusions supplémentaires sont administrées à intervalles d'environ un mois à quatre reprises au maximum, jusqu'à l'obtention d'un taux de lymphocytes T circulants supérieur ou égal à 100 par μl .

Après la GCSH haplo-identique, Zalmoxis ne doit pas être administré si, le taux de lymphocytes T circulants le jour de perfusion prévu, est ≥ 100 par μl .

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Zalmoxis est par conséquent déconseillée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Zalmoxis doit être administré exclusivement chez le patient pour lequel ce médicament spécifique est destiné, après une GCSH et est administré par perfusion intraveineuse.

Zalmoxis doit être perfusé par voie intraveineuse sur une période de 20-60 minutes. La totalité du volume de la poche doit être perfusée.

Si la perfusion doit être interrompue, elle ne doit pas être reprise si la poche de perfusion est restée à température ambiante (15 °C-30 °C) pendant plus de deux heures.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Avant la perfusion, il est indispensable que l'identité du patient soit vérifiée et qu'elle corresponde aux informations nominatives le concernant figurant sur l'étiquette de la poche de Zalmoxis et sur le certificat d'analyse (CA) qui l'accompagne.

La poche doit être sortie de l'azote liquide, placée dans un contenant à double enveloppe et décongelée dans un bain d'eau préchauffé à 37 °C. Une fois la dispersion cellulaire complètement décongelée, la poche est séchée, désinfectée et prête à être perfusée à la vitesse prescrite par le médecin. À la fin de la perfusion, la poche est rincée deux ou trois fois avec une solution de chlorure de sodium afin d'assurer une administration complète de Zalmoxis. La totalité du volume de la poche doit être perfusée. »

05 BESOIN MEDICAL

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constitue un traitement curatif utilisé dans de nombreuses hémopathies malignes^{5,6}. L'âge moyen des patients allogreffés est de 46 ans⁷ et les principales indications sont la leucémie aiguë myéloblastique, la myélodysplasie, la leucémie aiguë lymphoblastique et les lymphomes non hodgkiniens (respectivement 40,5%, 14,2%, 10,0% et 9,8% des allogreffes en France en 2016)⁸. Les hémopathies malignes à haut risque de rechute sont notamment définies selon différents facteurs pronostiques tels que le caryotype du patient, les caractéristiques cliniques du patient (âge, score ECOG), les comorbidités, les caractéristiques

⁵ Forcade E, Meunier M, Carre M. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques Partie 1. Hématologie 2013 ; 19 : 288-96.

⁶ Référentiel SFH (Société Française d'Hématologie) 2009

⁷ <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>

⁸ <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport-annuel-2016-2.pdf>

biologiques du patient (hémoglobinémie, blastes, taux de plaquettes, polynucléaires neutrophiles) et la réponse au traitement.

L'allogreffe de CSH est, immunologiquement, une greffe complexe à réaliser et la survie des patients après la greffe va dépendre de plusieurs facteurs⁹ :

- de la gravité de la maladie (maladies malignes en très grande majorité) ;
- des traitements lourds instaurés avant que ne soit portée l'indication de greffe ;
- de l'état clinique du patient et du stade évolutif de la maladie au moment de la greffe ;
- de l'agressivité des protocoles de préparation à la greffe ;
- du profil de compatibilité HLA du greffon choisi ;
- de la vulnérabilité et la fragilité des patients envers les infections durant les 3 à 4 semaines qui suivent la greffe (période d'aplasie) ;
- des réactions immunologiques plus ou moins intenses du greffon contre l'hôte (GVH).

En France, l'activité d'allogreffe en progression depuis plusieurs années est constante depuis 2014 avec en 2016, parmi les 1 958 greffes allogéniques réalisées, 1 060 greffes non apparentées (54%) et 898 greffes apparentées (46%)⁷.

Les greffes apparentées ont augmenté de 41% depuis 2009 de par essentiellement le développement des greffes haplo-identiques. En effet, depuis 2014, les donneurs familiaux haplo-identiques représentent une nouvelle alternative à la greffe de sang placentaire et la greffe haplo-identique est en constante augmentation avec en 2015, 277 greffes haplo-identiques contre 126 greffes de sang placentaire et en 2016, 316 contre 97 respectivement^{7,10}. Les greffes haplo-identiques représentent désormais 35% des greffes apparentées⁷.

Les principales complications des suites d'une greffe allogénique sont des complications infectieuses (infections à CMV, aspergillus, *C. difficile*...) ou des réactions immunitaires de type réaction du greffon contre l'hôte (GvHD). Ces deux toxicités sont liées de par le risque infectieux majoré par la survenue de GvHD, aggravant le déficit immunitaire et nécessitant la mise en place de traitements immunosuppresseurs et les épisodes infectieux stimulant le système immunitaire du receveur, pouvant être à l'origine d'une GvHD. Une prophylaxie anti-infectieuse et par immunosuppresseur est systématiquement instaurée afin de limiter ces risques.

Les nouvelles stratégies de protocoles de GCSH haplo-identiques sont associés à une diminution majeure de la morbidité et de la mortalité liée à la greffe (GvHD sévère et infections) avec une mortalité non liée à la rechute faible^{11,12}. Les deux principales stratégies en développement sont les suivantes :

- l'utilisation de sérum antilymphocytaire dans le conditionnement d'un greffon médullaire primé par le G-CSF ou de cellules souches périphériques,
- l'administration de greffons non T-déplétés avec administration de cyclophosphamide forte dose post-greffe en prévention notamment de la GvHD par déplétion spécifique des lymphocytes alloréactifs. Le schéma thérapeutique actuellement recommandé par la Société Francophone de Greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) dont le recul est le plus important (10 ans) et avec une faible mortalité non liée à la rechute est le schéma Baltimore¹³. Ce schéma comprend un conditionnement à intensité réduite (avec cyclophosphamide, fludarabine et irradiation corporelle totale) et l'administration de cyclophosphamide à haute dose post-greffe (à J+3 et J+4) suivi d'un traitement

⁹ Plan 2017-2021 pour la greffe des cellules souches hématopoïétiques. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2017-2021_pour_la_greffe_de_cellules_souches_hematopoietiques.pdf

¹⁰ <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>

¹¹ Ruggeri A, Sun Y, Labopin M et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prophylaxis in haploidentical transplant. *Haematologica*. 2017 ; 102 :401-10

¹² Nguyen S, Chalandon Y, Lemarie C et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone society of marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer*. 2016 ; 103 : S229-42

¹³ Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 ; 14 : 641-50.

immunosuppresseur prolongé afin de réduire l'alloréactivité des lymphocytes^{14,15}. Au cours de ce schéma, les patients reçoivent également un facteur de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) à J+4 et jusqu'à récupération des neutrophiles > 1000/ μ L pendant 3 jours. Des variations peuvent être possibles dans l'administration du schéma Baltimore concernant l'origine des CSH (moelle osseuse, la plus riche possible non primée ou CSP) et le traitement immunosuppresseur post-greffe.

Les données actuelles concernant l'administration de cyclophosphamide haute dose post-greffe reposent principalement sur des études monocentriques, non comparatives et principalement rétrospectives. Elles suggèrent une mortalité non liée à la rechute à 1 an de 6 à 23% et des taux de GvHD aiguë de grade II-IV de 12 à 30%³⁷.

Il est à noter qu'une étude de cohorte réalisée à partir des données recueillies par les centres de greffe français et des données de la base ProMISe (base de données de l'European Group for Blood and Marrow transplantation - EBMT¹⁶) a permis d'observer les données de survie globale sur plus de 25 000 patients ayant reçu une allogreffe entre 1995 et 2016. Il a été observé sur la période 2009-2016, concernant les allogreffes haplo-identiques réalisées dans les leucémies aiguë myéloïde en première rémission complète, une survie à 1 an de 71,5% [59,3% - 80,6%]⁷. Les données de survie à 2 ans ne sont pas disponibles compte-tenu du recul.

La reconstitution immunitaire est un objectif important en post allogreffe de GCSH haplo-identiques et bien qu'on constate une diminution de la morbidité et de la mortalité liée à la greffe (GvHD sévère et infections), il persiste un besoin médical de disposer d'alternatives thérapeutiques efficaces et bien tolérées afin d'accélérer la reconstitution immunitaire post-greffe et de prévenir les complications de type GvHD. Le besoin pour ces patients est donc partiellement couvert.

¹⁴ Nguyen S, Chalandon Y, Lemarie C et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone society of marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). Bull Cancer. 2016 ; 103 : S229-42

¹⁵ Nguyen S, Blaise D, Bay JO et al. Allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor: SFGM-TC recommendations (part 2). Pathol Biol. 2014 ; 62 :185-9.

¹⁶ 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 2017, le registre de l'EBMT répertorie l'activité de transplantation de greffe de moelle osseuse de plus de 600 centres, principalement en Europe.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe actuellement aucun autre traitement ayant une indication AMM identique à celle de ZALMOXIS à savoir « traitement adjuvant lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haplo-identiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque ».

Au regard du critère de jugement principal (*i.e.* reconstitution immunitaire du patient) de l'étude TK007 à l'appui de l'AMM de ZALMOXIS et du mécanisme d'action de ZALMOXIS qui serait de favoriser la prise de greffe et la reconstitution immunitaire, les comparateurs cliniquement pertinents de ZALMOXIS sont les traitements adjuvants à la greffe à même visée thérapeutique (*i.e.* permettant d'accélérer la reconstitution immunitaire).

Le schéma de Baltimore actuellement recommandé par la SFGM-TC dans le cadre des greffes haplo-identiques comprend l'administration de cyclophosphamide à haute dose post-greffe (à J+3 et J+4), de facteurs de croissance de la lignée granulocytaire (G-CSF) à J+4 et jusqu'à récupération des neutrophiles > 1000/ μ L pendant 3 jours suivi d'un traitement immunosuppresseur prolongé.

Compte-tenu de la visée du traitement immunosuppresseur, seule la stratégie post-greffe comprenant l'association cyclophosphamide haute dose et G-CSF peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de ZALMOXIS (cf. tableau ci-dessous).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Spécialités à base de cyclophosphamide						
ENDOXAN (cyclophosphamide) et génériques <i>Baxter</i>	Non	Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes.	13/04/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
Spécialités à base de G-CSF						
NEULASTA (pegfilgrastim) <i>Amgen Europe BV</i>	Non	Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients adultes traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques).	21/10/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
GRANOCYTE 13 – 34 MUI/ml (lénograstim) <i>Chugai Pharma</i>	Non	• Réduction de la durée des neutropénies sévères et des complications associées chez les patients au cours des chimiothérapies établies, connues pour être associées à une incidence significative de neutropénies fébriles.	04/11/2009 (RI)	Important	Sans objet	Oui

France		• Réduction de la durée des neutropénies chez les patients (avec néoplasie non myéloïde) recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse et présentant un risque accru de neutropénies sévères et prolongées.				
NEUPOGEN (filgrastim) et génériques Amgen			17/02/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ACCOFIL [†] (filgrastim) Accord Healthcare France			15/04/2015 (INS)	Important	ASMR V par rapport à NEUPOGEN.	Oui
NIVESTIM [†] (filgrastim) Hospira UK Limited	Non	« Réduction de la durée des neutropénies et de l'incidence des neutropénies fébriles chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique pour une pathologie maligne (à l'exception des leucémies myéloïdes chroniques et des syndromes myélodysplasiques), et dans la réduction de la durée des neutropénies chez les patients recevant une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle et présentant un risque accru de neutropénie sévère prolongée. »	06/04/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ZARZIO [†] (filgrastim) Sandoz			23/04/2014 (RI)	Important	Sans objet	Oui
TEVAGRASTIM 30 et 48 MUI [†] (filgrastim) Teva Santé			01/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
RATIOGRASTIM 30 et 48 MUI [†] (filgrastim) Teva Santé			01/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique, [†]biosimilaire de NEUPOGEN, RI : renouvellement d'inscription, INS : inscription

Il est à noter que les traitements à visée préventive et/ou curative de la GvHD ne peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents car ZALMOXIS ne prévient pas la survenue de la GvHD et son administration est contre-indiquée chez les patients atteints de GvHD nécessitant un traitement systémique. De même, le ganciclovir ou le valganciclovir sont administrés uniquement en cas de survenue de GvHD sous ZALMOXIS et de ce fait, ne peuvent également être considérés comme des comparateurs.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Prenant en compte les recommandations SFGM-TC¹², les perfusions de lymphocytes du donneur, bien que n'ayant pas le statut de médicament, peuvent être utilisées en post-allogreffe dans certaines situations thérapeutiques. Ils constituent ainsi des comparateurs cliniquement pertinents de ZALMOXIS.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZALMOXIS sont les comparateurs cités dans le tableau ainsi que les perfusions de lymphocytes du donneur, non transfectés, en post-allogreffe.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité ZALMOXIS a obtenu une AMM dans l'indication évaluée dans les pays de l'Union européenne. ZALMOXIS n'a d'AMM dans aucun autre pays.

Les données de prise en charge de la spécialité ZALMOXIS sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser la date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Allemagne	Oui (15/01/2017)	Indication de l'AMM
Italie	Oui (14/02/2018)	Traitement adjuvant lors de GCSH haplo-identiques ayant utilisé une méthode de déplétion des cellules T basée sur une sélection positive des cellules CD34+ chez les patients adultes n'ayant pas atteint une réponse immunitaire (CD3+ circulant $\geq 100/\mu\text{l}$)

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les données cliniques issues des études suivantes :

- une étude de phase I/II (TK007) évaluant l'efficacité de ZALMOXIS en termes de reconstitution immunitaire (RI) après GCSH haplo-identiques chez des patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque.
- les résultats préliminaires issus d'une étude en cours de phase III (TK008) évaluant l'efficacité de ZALMOXIS en termes de survie sans maladie par rapport à une stratégie de traitement standard chez des adultes atteints de leucémie aigüe à haut risque après GCSH haplo-identiques.
- une comparaison indirecte appariée réalisée par l'European Blood and Marrow Transplant (EBMT) à la demande de l'EMA et ayant pour objectif de comparer l'efficacité de la GCSH haplo-identiques chez des patients ayant reçu ZALMOXIS dans le cadre des études TK007 et TK008 à des patients contrôles inclus dans le registre de l'EBMT.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude TK007

8.1.1.1 Méthode

L'étude TK007 de phase I/II, multicentrique, non comparative, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de ZALMOXIS (cellules MM-TK) en termes de reconstitution immunitaire (RI) après GCSH haplo-identiques, contrôle de la GvHD après administration du ganciclovir chez les patients traités et réaction du greffon contre la leucémie (« graft versus leukemia », GvL) chez des patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude TK007

Référence	Etude TK007 ¹⁷
Dates et lieux	Du 2 août 2002 au 20 novembre 2013. 8 centres : 7 centres européens (4 en Italie, 1 au Royaume-Uni, 1 en Allemagne et 1 en Grèce) et 1 centre israélien.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Âge ≥ 18 ans ;- Hémopathie maligne à haut risque de rechute, sur la base de la progression de la maladie ou de la présence de facteurs de mauvais pronostics (cf. ci-dessous) ;- Ayant reçu une GCSH haplo-identiques d'un donneur incompatible pour 2 ou 3 loci HLA ;- Greffe documentée par plus de 500 neutrophiles/μl sur 3 jours consécutifs en l'absence de facteurs de croissance ;- Chimérisme mixte ou complet du donneur confirmé ;- Hémopathie maligne :<ul style="list-style-type: none">o Leucémie aiguë myéloïde (LAM) en 1^{ère} ou 2^{ème} rechute ou réfractaire primaire ;o LAM à haut risque en 1^{ère} rémission ou plus ;o Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) et AREB en transformation ;o Leucémie myéloïde chronique en 2^{ème} phase chronique, crise blastique ou phase accéléréeo Leucémie aiguë lymphoblastique de faible pronostic en 1^{ère} rémission et plus ;o Lymphome hodgkinien de haut grade ou lymphome non hodgkinien en 3^{ème} rémission et plus ;o Myélome multiple de stade avancé en rechute ou ayant progressé après une forte dose de chimiothérapie ;- Absence de donneur de la famille totalement compatible ou incompatible pour un unique locus HLA ;- Conditions cliniques stables et espérance de vie > à 3 mois ;- Statut de performance selon le score de Karnofsky > 70¹⁸

¹⁷ Ciceri F, Bonini C, Stanghellini MT et al. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. *Lancet Oncol.* 2009 ; 10 : 489-500.

¹⁸ Le score de Karnofsky est une échelle de performance qui évalue le degré d'autonomie et de dépendance du patient en vue notamment de l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse. L'échelle est graduée de 0 (décès), puis 10 (incapable de s'occuper de lui-même et nécessite des soins hospitaliers ou équivalents : « moribond, processus fatal progressant rapidement ») à 100 (capable de mener une activité normale : « aucune plainte, aucun signe ou symptôme de maladie »).

<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Infection à cytomégalo­virus (CMV) étant traitée par ganciclovir ¹⁹; - GvHD de grade > 1 nécessitant un traitement immunosuppresseur systémique ¹⁹; - Traitement immunosuppresseur systémique en cours ¹⁹; - Traitement par aciclovir en cours ¹⁹; - Administration post-GCSH de facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) et de cyclosporine A ¹⁹; - Lymphocytes CD3+ > 100/µl avant la perfusion de cellules MM-TK; - Condition ou complication menaçant le pronostic vital; - Atteinte du système nerveux central;
<p>Déroulement de l'étude et traitements administrés</p>	<p>Les différentes étapes de l'étude ont été :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>l'aphérèse des lymphocytes du donneur</u>, suivie d'une transduction et de la sélection des lymphocytes T - <u>la phase de sélection des patients</u> réalisée dans un intervalle de temps de 30 jours précédant la GCSH haplo-identiques - <u>le conditionnement préalable à la greffe</u> réalisé dans un intervalle de temps de 9 jours précédant la GCSH haplo-identiques - <u>la GCSH haplo-identiques</u> à J0 - <u>la phase de « baseline »</u> après la GCSH haplo-identiques et dans les 10 jours de la première perfusion planifiée de cellules MM-TK - <u>la phase de traitement</u> avec un maximum de 4 perfusions de cellules MM-TK tous les mois. La première perfusion débutait 21 à 49 jours après la GCSH haplo-identiques. Les patients avec une reconstitution immunitaire ne recevaient pas de perfusion additionnelle pendant cette phase de traitement - <u>la phase de suivi</u>²⁰ jusqu'à 6 mois après la dernière perfusion de cellules MM-TK - <u>les perfusions de lymphocytes du donneur (« donor lymphocytes infusions » = cellules MM-TK DLI)</u> pouvaient être administrées en cas de rechute de la maladie durant la phase de suivi ou plus tard - <u>le suivi de la survie à long terme</u> jusqu'à événement d'intérêt ou censure <p>Le traitement administré a consisté en des lymphocytes T haplo-identiques du donneur, frais ou congelés, génétiquement modifiés par le vecteur rétroviral SFCMM-3 Mut2 #48 codant pour les gènes ΔLNGFR et HSV-TK Mut2. Initialement, les cellules produites étaient réfrigérées. Une étape de congélation a été incluse à la fin du processus de fabrication pour obtenir des cellules cryopréservées (amendement en date du 31 mai 2005). Ce changement de formulation a été implémenté pour améliorer la logistique et l'évaluation de la qualité et de la tolérance avant perfusion. Pour cette raison, après avoir complété les 1^{ère} et 2^{ème} phases de l'étude avec 18 patients traités, 12 patients supplémentaires ont été successivement inclus dans des tests de bio-similarité entre les cellules réfrigérées et cryopréservées.</p> <p>En absence de reconstitution immunitaire après la GCSH (CD3+ circulants ≥ 100/µL) et/ou de GvHD, les patients inclus dans l'étude ont été traités par cellules MM-TK par voie intraveineuse tous les 30 jours jusqu'à 4 perfusions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1^{ère} perfusion : 1 x 10⁶ ou 1 x 10⁷ cellules MM-TK/kg entre J+21 et J+49 après la GCSH ; - 2^{ème} perfusion : 1 x 10⁷ cellules MM-TK/kg ; - 3^{ème} perfusion : 1 x 10⁶ cellules MM-TK/kg + interleukine-2 (1 x 10⁶ UI/m² en sous-cutané pendant 5 jours) ; - 4^{ème} perfusion : 1 x 10⁷ cellules MM-TK/kg + interleukine-2 (1 x 10⁶ UI/m² en sous-cutané pendant 5 jours). <p>Il est à noter que la posologie de 1 x 10⁶ cellules MM-TK/kg ne correspond pas à la posologie validée par l'AMM de ZALMOXIS.</p> <p>Les interleukines-2 étaient administrées lors des perfusions 3 et 4 de cellules MM-</p>

¹⁹ Pour les cinq premiers critères de non inclusion, les cellules MM-TK pouvaient être administrées après une période de wash-out adéquate (cf. rubrique « déroulement de l'étude et traitements administrés »)

²⁰ Au cours de la phase de suivi, ont été évalués : les critères immunologiques (CD3+, CD4+, CD8+, marqueurs géniques et études immunologiques), la GvHD, le statut de l'hémopathie, les examens de laboratoire et la tolérance.

	<p>TK afin d'augmenter la différenciation et la prolifération des cellules T et des effets anti-tumoraux (hors AMM car non mentionné dans le RCP en complément du traitement).</p> <p><u>Adaptations de traitement</u> Chez les patients traités pour une infection à CMV par ganciclovir, la perfusion de cellules MM-TK devait être réalisée au moins 24 heures après l'arrêt de ganciclovir. Chez les patients transplantés en rechute, l'investigateur pouvait débiter un traitement à la dose différente de celle planifiée dans l'étude (1×10^7 cellules/kg au lieu de 1×10^6 cellules/kg). Pour le traitement de la rechute ou de la progression de la maladie au cours de l'étude, le protocole permettait, à la discrétion de l'investigateur, l'administration de cellules MM-TK supplémentaires en tant que perfusion de lymphocytes du donneur (cellules MM-TK DLI) avec ou sans GCSH supplémentaire. Dans ce cas, la dose n'était pas fixée et, selon les conditions cliniques du patient, l'investigateur pouvait solliciter un dosage spécifique en cellules MM-TK-DLI. Les cellules MM-TK DLI étaient administrées à la confirmation de la rechute de la maladie, pendant ou après la phase de suivi.</p> <p><u>Traitement de la GvHD</u> En cas de GvHD aiguë ou chronique de grades ≥ 2 liée aux cellules MM-TK, un traitement par ganciclovir à 5 mg/kg/jour ou valganciclovir à 900 mg, deux fois/jour était recommandé pendant 14 jours. L'administration de ganciclovir/valganciclovir permet de neutraliser les lymphocytes T transduits à l'origine de la GvHD via le gène suicide HSV-TKMut2. En cas de progression de la GvHD après 3 jours de traitement par ganciclovir seul, un traitement immunosuppresseur était ajouté.</p> <p><u>Traitements concomitants</u> L'administration de cyclosporine A et de G-CSF après la GCSH n'était pas autorisée. Aucun traitement immunosuppresseur n'a été introduit après la GCSH en tant que prophylaxie GvHD. La déplétion in-vivo en cellules B par administration de rituximab 500 mg a été utilisée chez certains patients comme prophylaxie primaire pour la réactivation à Epstein-Barr virus (EBV). Tous les patients recevaient des soins de support (prophylaxie anti-infectieuse) du 1^{er} jour du conditionnement de la GCSH à J180 post-GCSH. La prophylaxie à CMV était réalisée par l'administration de ganciclovir (10 mg/kg/j) de J-8 à J-2 avant la GCSH et foscarnet 90mg/kg/j de J5 à J21 post-GCSH, suivi par un traitement préemptif chez les patients avec tests positifs pour l'antigène à CMV ou PCR CMV+. En cas de persistance de la maladie à CMV résistant au foscarnet, le patient était traité par ganciclovir et la perfusion des cellules MM-TK était permise 24 heures après l'arrêt du ganciclovir.</p>
Critère de jugement principal	Reconstitution immunitaire définie par un taux de CD3+ $\geq 100/\mu\text{L}$ et/ou CD4+ $\geq 50/\mu\text{L}$ et/ou CD8+ $\geq 50/\mu\text{L}$ sur deux mesures consécutives ²¹
Critères secondaires de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Incidence cumulée des GvHD (aiguës et chroniques) et réponse au ganciclovir, utilisé pour activer le gène suicide HSV-TK - Survie sans maladie/survie sans progression définie comme le temps entre la date de GCSH et la date de rechute de la maladie (pour les patients en rémission complète à la GCSH) ou progression de la maladie (pour les patients dont la maladie est active à la GCSH) ou de décès²² - Survie globale définie comme le temps entre la date de GCSH et la date de survenue du décès - Incidence cumulée de la mortalité non liée à la rechute définie comme tout

²¹ La quantification des lymphocytes CD3+, CD4+ et CD8+ a été réalisée par méthode de cytométrie en flux à l'inclusion, au jours 14, 21 et 28 du premier mois après la 1^{ère} perfusion de cellules MM-TK, aux jours 14 des 5 mois de la phase de suivi puis au jour 28 du 6^{ème} mois. En cas de perfusions multiples de cellules MM-TK, la fréquence d'évaluation recommençait comme dans le cas d'un premier mois.

²² Le terme de progression référait à tout stade avancé de la maladie par rapport à la date de GCSH. Les patients sans événements étaient censurés à la dernière date connue pour être vivants et sans rechute ou progression. Les patients sans informations de suivi étaient censurés à la date de GCSH.

	<p>décès non précédé d'événement de rechute ou de progression de la maladie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence cumulée des rechutes/progressions définie selon les critères hématologiques, morphologiques, cytogénétiques ou radiologique comme tout événement de rechute ou de progression - Tolérance
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été réalisé selon la méthode en deux étapes de Simon (« Simon's two-stage design »).</p> <p>En prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'hypothèse d'un pourcentage de patients répondeurs (correspondant aux patients traités et avec une reconstitution immunitaire) pouvant continuer l'étude de 50% (p_1), - l'hypothèse d'un pourcentage de réponses jugées insuffisantes pour d'autres études de 15% (p_0) - un risque alpha de 0,05 et une puissance de 90%, <p>7 patients devaient être inclus dans l'étude dans un 1^{er} temps. Si moins de 2 réponses étaient rapportées, l'étude devait être arrêtée ; en cas contraire, 11 patients supplémentaires devaient être inclus, pour un total de 18 patients.</p> <p>Pour rejeter l'hypothèse p_0 et poursuivre le plan de développement de ZALMOXIS, au moins 6 réponses étaient nécessaires.</p>
<p>Analyse statistique</p>	<p>La comparaison des données catégorielles a été réalisée à partir du test du Chi² ou du test exact de Fisher lorsque applicable. La comparaison des données continues a été réalisée à partir du test de Mann-Whitney ou du test de Wilcoxon.</p> <p>Les taux de mortalité non liée à la rechute, de rechute/progression, de GvHD aiguë et chronique et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés en utilisant une fonction d'incidence cumulée. Le test de Gray a été utilisé pour comparer les incidences cumulées des critères ayant un risque compétitif.</p> <p>Les durées pour la survie sans maladie/sans progression et la survie globale ont été estimées à partir de la méthode de Kaplan-Meier.</p> <p><u>Les critères de jugement n'étaient pas hiérarchisés.</u></p> <p><u>Populations d'analyse :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population ITT : ensemble des patients inclus ayant reçu au moins une GCSH haplo-identiques - Population traitée : ensemble des patients ayant reçu au moins une perfusion de cellules MM-TK - Population immuno-reconstituée : ensemble des patients traités ayant atteint une reconstitution immunitaire <p><u>Déviations au protocole :</u> parmi les patients inclus dans l'étude, 4 patients présentaient des critères d'inclusion différents de ceux établis : 1 patient de 17 ans (inclus par le comité institutionnel de contrôle car considéré comme jeune adulte à haut risque de rechute) et 3 patients avec un score pronostic de Karnofsky de 70.</p> <p>Parmi les six amendements de l'étude, il est à noter 5 amendements :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>en date du 24 avril 2003 :</u> introduction de la méthode de cytométrie en flux ISHAGE (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) pour l'évaluation des CD3 +, CD4 + et CD8 + et utilisation des DLI dans le cas de rechute de la maladie après le 6^{ème} mois de suivi au cours de l'étude - <u>en date du 1^{er} septembre 2003 :</u> introduction de la phase de suivi pour les patients traités par perfusions de lymphocytes du donneur (DLI) pour la rechute de leur maladie - <u>en date du 1^{er} mars 2005 :</u> ajout de régimes de conditionnement à toxicité réduite supplémentaires pour un sous-groupe de patients atteints d'hémopathie lymphoïde ou myéloïde, avec un âge > 55 ans et/ou présentant une comorbidité associée ou une atteinte viscérale - <u>en date du 31 mai 2005 :</u> introduction d'une étape de congélation dans le processus de fabrication des cellules MM-TK. Pour évaluer l'équivalence thérapeutique entre les cellules réfrigérées et les cellules cryopréservées, une cohorte additionnelle de 3 à 6 patients a été incluse après recrutement du 18^{ème} patient évaluable. - <u>en date du 14 juin 2007 :</u> <ul style="list-style-type: none"> o inclusion d'une cohorte supplémentaire de 6 patients à traiter avec des

- cellules cryoconservées.
- élargissement de l'intervalle de temps et anticipation de la première perfusion de cellules MM-TK après la GCSH entre 21 et 49 jours (au lieu de 35 à 49 jours)
- choix de l'investigateur pour une dose initiale de 1×10^6 ou 1×10^7 cellules/kg appliqué pour tous les patients

8.1.1.2 Résultats

Exposition au traitement

Au total, 52 patients ayant reçu une GCSH ont été inclus dans l'étude, parmi lesquels 30 traités par cellules MM-TK et 22 non traités. Les raisons principales d'absence de traitement des 22 patients ont été : le décès dans les 55 jours suivant la greffe (n=12), le rejet/échec de la greffe (n=7) et un traitement immunosuppresseur ou par ganciclovir prolongé (n=3). Parmi les 30 patients traités, 13 ont complété la phase de suivi (correspondant au 6 mois après l'administration des cellules MM-TK) tandis que 17 patients l'ont interrompu.

Les 30 patients traités ont reçu un total de 49 perfusions de cellules MM-TK parmi lesquels plus de la moitié des patients (57%) ont reçu une seule perfusion et un tiers (33%) ont reçu 2 perfusions. Le nombre médian de perfusions par patient a été de 1 (IC_{95%} [1-2]) et la dose cumulée médiane de cellules a été de $1,1 \times 10^7$ cellules MM-TK/kg par patient (IC_{95%} [0,7 ; 1,3]).

Au total, 17 patients (57%) ont reçu des cellules MM-TK réfrigérées et 13 (43%) ont reçu des cellules congelées (correspondant à la présentation actuelle de ZALMOXIS).

Dix-huit patients (60 %) ont reçu une dose initiale de cellules MM-TK à 1×10^7 cellules MM-TK/kg (correspondant à la dose validée par l'AMM de ZALMOXIS) et 12 (40%) ont reçu une dose initiale à 1×10^6 cellules MM-TK/kg.

Le détail des perfusions reçues est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2. Perfusions de cellules MM-TK et doses cumulées administrées par patient (population traitée)

Nombre maximum de perfusions par patient	Tous patients n=30 (%)	Cellules MM-TK réfrigérées n=17(%)	Cellules MM-TK cryopréservées* n=13(%)	1 ^{ère} dose de 1×10^6 cellules/kg n=12 (%)	1 ^{ère} dose de 1×10^7 cellules/kg* n=18 (%)
1 perfusion	17 (57)	6 (35)	11 (84)	7 (58)	10 (56)
2 perfusions	10 (33)	9 (53)	1 (8)	4 (33)	6 (33)
4 perfusions	3 (10)	2 (12)	1 (8)	1 (8)	2 (11)
Nombre médian de perfusions (min-max)	1 (1-4)	2 (1-4)	1 (1-4)	1 (1-4)	1 (1-4)
Dose cumulée médiane $\times 10^7$ /kg [IC _{95%}]	1,1 [0,7 ; 1,3]	1,0 [0,7 ; 2,0]	1,2 [0,1 ; 1,3]	0,6 [0,1 ; 0,7]	1,3 [1,1 ; 2,0]

* correspondant à la présentation ou à la posologie mentionnée dans le RCP de ZALMOXIS

La première perfusion a été administrée après un délai médian de 43 jours après la GCSH (min-max : 16-75 ; IC_{95%} [39-46]) et l'intervalle médian entre la première perfusion et les perfusions suivantes a été de 30 jours (27-39 ; IC_{95%} [28-38]).

Au cours de la phase de suivi et afin de traiter la progression/rechute de la maladie, 8 patients préalablement traités par cellules MM-TK ont reçu 16 perfusions additionnelles de MM-TK en tant que MM-TK DLI (perfusions de lymphocytes du donneur) : 4 patients ont reçu une perfusion, 1 patient a reçu deux perfusions, 2 patients ont reçu trois perfusions et 1 patient a reçu quatre perfusions.

Un patient a reçu des IL-2 à la 3^{ème} et 4^{ème} perfusion de cellules MM-TK. Deux patients ont également reçu des doses d'IL-2 hors-protocole avec un patient ayant reçu des IL-2 lors de la seconde perfusion de cellules MM-TK sur décision du praticien afin d'intensifier la différenciation et la prolifération des cellules T et un patient ayant reçu des IL-2 concomitamment à la 4^{ème} perfusion de cellules MM-TK-DLI pour traiter la rechute.

Caractéristiques des patients

Parmi les 30 patients traités par ZALMOXIS, deux tiers des patients (n=20) étaient des femmes. L'âge médian était de 49 (17-66) ans et 7 patients (23%) avaient un âge ≥ 60 ans. La majorité des patients (n=23, 77%) avait un statut de performance de Karnofsky de 100.

La moitié des patients était atteint de LAM de novo (n=15, 50%) et le délai médian entre le diagnostic et la GCSH haplo-identiques était de 9,8 mois. Environ deux tiers des patients (n=20, 67%) étaient en rémission complète à la GCSH tandis que 33% (n=10 patients) étaient en rechute ou maladie progressive. Le conditionnement préalable à la greffe a été myéloablatif pour 16 patients traités et à intensité réduite pour 14 patients.

Les caractéristiques des patients (traités ou non par ZALMOXIS) et de leurs donneurs à l'inclusion sont décrites dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude TK007 (population ITT)

Caractéristiques		Patients traités par cellules MM-TK N=30	Patients non traités par cellules MM-TK N=22
Age du patient (ans)	Médiane (intervalle)	49 (17-66)	49 (18-65)
	≥ 60 ans, n (%)	7 (23%)	5 (23%)
Sexe du patient	Homme, n (%)	10 (33%)	12 (55%)
	Femme, n(%)	20 (67%)	10 (45%)
Statut de performance de Karnofsky, n (%)	100	23 (77%)	14 (64%)
	90	2 (7%)	1 (4%)
	80	5 (17%)	3 (14%)
	70	0 (0%)	3 (14%)
	ND	0 (0%)	1 (4%)
Délai entre le diagnostic et la GCSH	Médiane (mois)	9,8	11,3
	< 12 mois, n (%)	18 (60%)	12 (55%)
Diagnostic, n (%)	LAM	15 (50%)	11 (50%)
	LAM secondaire	7 (24%)	3 (14%)
	SMD/AREB/AREB-T	4 (13%)	3 (14%)
	LH/LNH	1 (3%)	3 (14%)
	LAL	3 (10%)	0 (0%)
	Leucémie myéloïde chronique	0 (0%)	1 (4%)
	Leucémie biphénotypique	0 (0%)	1 (4%)
	Rémission complète à la GCSH, n (%)	20 (67%)	11 (50%)
Rechute/maladie progressive à la GCSH, n (%)	1 ^{ère} , n	12	4
	2 ^{ème} , n	7	4
	3 ^{ème} , n	1	3
Age du donneur (ans), médiane		36	46
Sexe du donneur	Homme, n (%)	18	15
	Sexe donneur/patient, n (%)		
Homme/homme (%)	Homme/homme	6	7
	Homme/femme	12	8
	Femme/femme	8	2
Femme/homme	4	5	
Statut sérologique CMV donneur/patient, n (%)	Positif/positif	24 (80%)	15 (68%)
	Positif/négatif	0 (0%)	0 (0%)
	Négatif/négatif	1 (3%)	3 (14%)

Statut sérologique EBV donneur/patient, n (%)	Négatif/positif	4 (13%)	3 (14%)
	ND	1 (3%)	1 (4%)
	Positif/positif	27 (90%)	18 (82%)
	Positif/négatif	1 (3%)	1 (4%)
	Négatif/négatif	0 (0%)	0 (0%)
	Négatif/positif	0 (0%)	1 (4%)
Alloréactivité NK donneur/patient, n (%)	ND	2 (7%)	2 (9%)
	Oui	14 (47%)	9 (41%)
	Non	14 (47%)	13 (59%)
	Inconnu	2 (6%)	0 (0%)
Conditionnement, n (%)	Myéloablatif	16 (53%)	9 (41%)
	A intensité réduite	14 (47%)	13 (59%)

AREB : anémie réfractaire avec excès de blastes AREB-T : anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation, CMV : cytomégalovirus, EBV : Epstein-Barr Virus, GCSH : greffe de cellules souches hématopoïétiques, LAL : leucémie aigue lymphoblastique, LAM : leucémie aigüe myéloïde, LH : lymphome de Hodgkin, LNH : lymphome non hodgkinien NK : natural killer, SMD : syndrome myélodysplasique

Résultats d'efficacité

► Critère de jugement principal

Au total, 23/30 patients traités (77%, IC_{95%} [59 ; 88]) ont eu une reconstitution immunitaire (RI).

Parmi les 23 patients avec une RI, un patient a reçu un traitement par interleukine-2 en complément des cellules MM-TK.

Le délai médian pour atteindre un taux absolu de cellules CD3⁺ ≥ 100/μl a été de 77 jours (IC_{95%} [66 ; 88]) après la GCSH et 31 jours (IC_{95%} [21 ; 45]) après la première perfusion de cellules MM-TK.

Les délais médian pour atteindre un taux absolu de cellules CD4⁺ et CD8⁺ ≥ 50/μl ont été respectivement de 88 (IC_{95%} [71 ; 107]) et 77 (IC_{95%} [67 ; 88]) jours après la GCSH et de 27 (IC_{95%} [17 ; 31]) et 21 (IC_{95%} [14 ; 28]) jours après la dernière perfusion.

Les délais de première perfusion ainsi que les taux et délai de RI selon le conditionnement et les perfusions de cellules MM-TK sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4. Délai de première perfusion et de RI selon le conditionnement, le type et la première dose de cellules MM-TK

	Délai médian de 1 ^{ère} perfusion, jours [IC _{95%}]	Taux de RI n/N (%)	Délai médian de RI depuis la dernière perfusion, jours [IC _{95%}]
Tous patients	43 [39 ; 46]	23/30 (77)	21 [14 ; 28]
Conditionnement :			
- myéloablatif	43 [41 ; 46]	12/16 (75)	24 [14 ; 31]
- à intensité réduite	43 [31 ; 57]	11/14 (79)	21 [14 ; 40]
Type de cellules MM-TK :			
- réfrigérées	43 [39 ; 46]	14/17 (82)	24 [14 ; 31]
- cryopréservées*	43 [27 ; 56]	9/13 (69)	21 [14 ; 41]
Première dose de cellules MM/TK :			
- 1x10 ⁶ cellules/kg	43 [38 ; 46]	9/12 (75)	14 [13 ; 41]
- 1x10 ⁷ cellules/kg*	44 [39 ; 56]	14/18 (78)	27 [17 ; 31]

* correspondant à la présentation ou à la posologie mentionnée dans le RCP de ZALMOXIS

Parmi les 7/30 patients n'ayant pas atteints une RI, 2 patients ont eu une récurrence de la maladie à 61 et 21 jours puis sont décédés à 134 et 129 jours post-greffe respectivement, et 5 patients sont décédés suite à des événements de type infection (n=3 patients), défaillance multi-viscérale (n=1) et syndrome de détresse respiratoire aiguë (n=1) à un délai médian de 168 jours post-greffe.

► Critères de jugement secondaires

Aucune hiérarchisation des critères n'ayant été prévue au protocole, les résultats sont présentés à titre indicatif.

Les résultats concernant l'incidence des GvHD et la réponse au ganciclovir sont présentés dans la rubrique « 08.2. Tolérance ».

Les résultats sur les autres critères de jugement secondaires (survie sans maladie/progression, survie globale, mortalité non liée à la rechute et rechute/progression de la maladie) sont présentés à titre descriptif dans le tableau 5.

Tableau 5. Résultats de l'étude TK007 sur les critères de jugement secondaire (population ITT et population traitée)

	Population ITT (n=52)	Population traitée par cellules MM-TK (n=30)
Survie sans maladie/progression		
Médiane, jours (min-max)	149 (96-225)	234 (154-338)
Taux de survie sans progression, % (écart-type)		
- à 1 an	21± 6	30± 8
- à 5 ans	17± 5	27± 8
Survie globale		
Médiane, jours (min-max)	189 (129-303)	309 (225-690)
Taux de survie globale, % (écart- type)		
- à 1 an	27± 6	40± 9
- à 10 ans	17± 5	27± 8
Mortalité non liée à la rechute		
Incidence cumulée, % (écart-type)		
- à 1 an	50 ± 7	30± 8
- à 5 ans	50 ± 7	30± 8
	Population ITT (n=52)	Population traitée par cellules MM-TK et en rémission complète à la GCSH (n=20)
Rechute ou progression de la maladie (effet GvL)		
Taux d'incidence cumulée, % (écart- type)		
- à 1an	29± 6	20± 9
- 5 ans	33± 7	25± 10

8.1.2 Etude TK008

L'étude TK008 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée en ouvert ayant pour objectif de comparer la survie sans maladie chez des patients atteints de leucémie aiguë à haut risque ayant reçu une GCSH haplo-identiques suivie par un traitement adjuvant par cellules MM-TK (groupe A) par rapport à une stratégie de GCSH haplo-identiques standard (groupe B).

Aucun rapport d'étude clinique n'ayant été fourni, une demande a été réalisée auprès du laboratoire afin de disposer de l'ensemble de ces données. La réponse suivante a été fournie par le laboratoire : « Seules les données préliminaires des patients traités par cellules MM-TK (ZALMOXIS) dans le groupe A de l'étude TK008 ont été analysées suite à une demande spécifique de l'EMA en vue de l'AMM conditionnelle (n=15 ; Décembre 2013). Cette demande était liée à la nécessité d'augmenter le volume de données disponible concernant des patients traités par ZALMOXIS. Ces patients ont été ensuite inclus dans une analyse appariée conduite par l'EBMT (n=45 ; 30 patients de l'étude TK007 et 15 patients de l'étude TK008). Aucune information concernant les patients randomisés dans le groupe comparateur de l'étude TK008 (n=7) n'a été fournie.

De même, pour maintenir la qualité des données et éviter d'avoir à modifier le risque alpha entraînant l'augmentation de la taille d'échantillon de TK008 (ce qui rendait l'étude infaisable dans un contexte de maladie rare), il n'a pas été réalisé de comparaison inter-groupe lors de la demande d'AMM, et il n'est pas prévu de comparaison inter-groupe avant l'analyse finale d'efficacité. »

Le rapport de l'étude TK008 devrait être disponible en mars 2021. *In fine*, seul le protocole de l'étude et les résultats préliminaires issus du dossier d'AMM ont été fournis.

8.1.2.1 Méthode

Tableau 6. Méthodologie de l'étude TK008

Référence	Etude TK008, Non publiée.
Dates et lieux	Durée de l'étude : 4 ans ; Période de recrutement : 3 ans ; Suivi pour le dernier patient inclus : 1 an. Les patients seront recrutés dans environ 40 centres ²³ .
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge \geq 18 ans avec un index de comorbidité HCT-CI $< 3$²⁴ ; - patients remplissant l'une des conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o LAM et LAL en 1^{ère} rémission complète, à haut risque de rechute ; basée sur la présence de facteurs de mauvais pronostic²⁵ ; o LAM et LAL en 2^{ème} rémission complète ou plus ; o LAM secondaire en rémission complète ; o LAM et LAL en 1^{ère} ou 2^{ème} rechute ou réfractaire primaire ; - absence d'un donneur complètement HLA compatible durable et adapté, ou donneur familial avec un locus HLA incompatible, ou donneur indépendant, et absence d'alternative thérapeutique à la discrétion de l'investigateur ; - conditions cliniques stables et espérance de vie > 3 mois ; - statut de performance ECOG < 2 ; - créatinine sérique $< 1,5$ x la limite supérieure à la normale (LSN) ; - bilirubine $< 1,5$ x LSN, transaminases < 3 x LSN ; - FEVG $> 45\%$ - intervalle QT corrigé < 450 ms; - capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) $> 50\%$
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients atteints d'une maladie potentiellement mortelle ou avec des complications différentes de leur état de santé de base ; - contre-indications à la GCSH haplo-identiques selon la définition de l'investigateur ; - maladie du système nerveux central active. <p><u>Critères de non-inclusion pour l'injection de cellules MM-TK :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - infections exigeant l'administration de ganciclovir, valganciclovir ou d'aciclovir

²³ Les centres sont actuellement répartis dans les pays suivants : Italie, France, Allemagne, Belgique, Espagne, Grèce, Israël, Etats-Unis, Portugal, Croatie, Hongrie et Lituanie.

²⁴ L'index de comorbidité 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). Les 17 catégories de comorbidités représentatives de cet index sont présentées en annexe.

²⁵ La définition du statut du pronostic à haut risque pour les patients atteints de LAM en 1^{ère} rémission complète inclut les données provenant des analyses cytogénétiques et moléculaires et est définie par la présence de l'un des critères suivants :

- inv (3) (q21q26.2) ou t (3; 3) (q21; q26.2); RPN1-EVI1
- t (6; 9) (p23; q34); DEK-NUP214
- t (v; 11) (v; q23); MLL réarrangé
- -5 ou del (5q); -7; abnl (17p); caryotype complexe* (≥ 3 anomalies chromosomiques en l'absence de l'une des translocations ou inversions récurrentes désignées par l'OMS, c'est-à-dire t (15; 17), t (8; 21), inv (16) ou t (16; 16), t (9; 11), t (v; 11) (v; q23), t (6; 9), inv (3) ou t (3; 3); indique combien de cas de caryotype complexe ont une implication des bras chromosomiques 5q,7q et 17p
- FLT3-ITD muté

	<p>au moment de l'injection²⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> - GvHD exigeant un traitement immunosuppresseur systémique²⁷ - poursuite d'un traitement immunosuppresseur systémique après GCSH haplo-identiques²⁷ - administration de G-CSF après GCSH haplo-identiques²⁷ - CD3+ \geq 100/μl au jour planifié de la perfusion post-GCSH haplo-identiques ; - tout événement indésirable (EI) de grade 3-4 lié à l'injection de cellules MM-TK, ou un EI de grade 2 non résolu au moins en EI de grade 1 avant l'injection suivante.
<p>Déroulement de l'étude et traitements administrés</p>	<p>Les patients ont été randomisés selon le ratio 3 : 1 entre les deux groupes de traitement selon les facteurs de stratification suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - statut de la maladie au moment de la transplantation (soit 1^{ère} rémission complète ou plus, ou rechute) ; - statut de performance ECOG (0 ou 1) ; - pays. <p>Les deux groupes de traitement ont été :</p> <p><u>Groupe A (cellules MM-TK) :</u> GCSH haplo-identiques avec injection de cellules souches CD34+ plus une dose fixe de cellules T (1×10^4 CD3+/kg) suivie d'une injection de cellules CD3+ MM-TK (environ 1×10^7 cellules/kg) 21 à 49 jours après la GCSH en l'absence de reconstitution immunitaire spontanée²⁸ et/ou du développement d'une GvHD. Une dose de $0,8$ à $1,2 \times 10^7$ cellules/kg était acceptée. Le traitement administré consistait en des lymphocytes T haplo-identiques du donneur, congelés, génétiquement modifiés par le vecteur rétroviral SFCMM-3 Mut2 #48 codant pour les gènes ΔLNGFR et HSV-TK Mut2. En l'absence de reconstitution immunitaire et de GvHD, le patient recevait d'autres perfusions de cellules MM-TK à la dose de 1×10^7 cellules/kg à un maximum de 4 perfusions à un intervalle d'un mois entre les perfusions.</p> <p><u>Groupe B (comparateur) :</u> Le praticien choisissait si le patient recevait soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - GCSH haplo-identiques avec injection de cellules souches CD34+ plus une dose fixe de cellules T (1×10^4 CD3+/kg), ou - GCSH haplo-identiques avec transplantation de moelle osseuse non manipulée haplo-identique suivie de cyclophosphamide à haute dose selon ce protocole : <ul style="list-style-type: none"> o à J0, les patients reçoivent la moelle osseuse du donneur comprenant 4×10^8 cellules nucléées/kg de poids du receveur et déplétée en globules rouges o à J+3 et J+4, les patients reçoivent du cyclophosphamide post-greffe à la dose de 50 mg/kg IV plus de 90 minutes avec Mesna par perfusion intraveineuse. Les patients recevront du filgrastim (5 mg/kg/jr par voie SC débutant à J+4 et jusqu'à récupération des neutrophiles $> 1000/\mu$L pendant 3 jours). o Comme prophylaxie à la GvHD et à partir de J+5, les patients recevront également du tacrolimus (initié à 1 mg IV/jr, ajusté pour atteindre une dose thérapeutique de 5-15 ng/mL, puis par voie orale jusqu'au jour 180, en l'absence de GvHD) et du mycophénolate mofétil (15 mg/kg par voie orale 3 fois par jour avec une dose quotidienne maximale de 3 g jusqu'au jour 35). <p><u>Traitement de la GvHD :</u> Groupe A : en cas de GvHD aigüe ≥ 2 ou de GvHD chronique, le patient recevait</p>

²⁶ Les cellules MM-TK pouvaient être administrées 24 h après l'arrêt du traitement antiviral.

²⁷ Pour ces 3 critères de non inclusion, les cellules MM-TK pouvaient être administrées après une période de wash-out adéquate

²⁸ la reconstitution immunitaire devait être documentée par 2 mesures consécutives de CD3+ circulants $\geq 100/\mu$ l. La concentration en cellules circulantes CD3+, CD4+ et CD8+ était quantifiée par cytométrie en flux après la GCSH toute les semaines jusqu'à atteinte de la reconstitution immunitaire puis tous les mois jusque 6 mois après la RI puis aux 9^{ème} et 12^{ème} mois après la RI.

	<p>pendant 14 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ganciclovir (10 mg/kg/j en 2 administrations) ou • valganciclovir (900 mg per os 2 fois/jour) <p>En cas de progression de la GvHD après 3 jours de traitement par ganciclovir ou du valganciclovir, un traitement immunosuppresseur standard était ajouté selon le protocole de chaque centre.</p> <p>Les cellules MM-TK pouvaient être administrées après une interruption de 24 heures de traitement par ganciclovir/valganciclovir et/ou une période de wash-out adéquate suivant l'arrêt du traitement immunosuppresseur.</p> <p>Groupe B : en cas de GvHD aigue ou chronique, un traitement immunosuppresseur standard était instauré.</p> <p><u>Traitements concomitants :</u></p> <p>Les patients recevaient des soins de support à visée antibactérienne, antivirale et antifongique.</p> <p>Concernant la prophylaxie à CMV, une surveillance bihebdomadaire de l'antigénémie à CMV en vue d'un traitement préemptif par ganciclovir ou valganciclovir a été effectuée jusque 6 semaines après la GCSH et avant la perfusion de cellules T.</p> <p><u>Evaluation spécifique pour le groupe A (traité par cellules MM-TK)</u></p> <p>Une analyse par PCR pour vérifier la présence des cellules MM-TK transduites était réalisée immédiatement avant la première perfusion de cellules MM-TK puis tous les mois jusqu'au 6^{ème} mois après la dernière perfusion.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans maladie/progression (survie sans événement) mesurée pour tous les patients depuis la date de randomisation (indépendamment du statut de la maladie au moment de la GCSH) jusqu'à la date de rechute (ou progression), ou de décès toutes causes confondues, selon la première de ces éventualités à survenir²⁹.</p>
<p>Critères secondaires de jugement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Survie globale mesurée depuis la date de randomisation jusqu'à la date de décès toute cause confondue ; - Mortalité non liée à la rechute définie comme tout décès non précédé par un épisode de rechute documentée (ou progression) ; - Reconstitution immunitaire définie par le temps nécessaire pour atteindre un taux de CD3+ circulants $\geq 100/\mu\text{l}$ observé au cours de 2 mesures consécutives ; - Prise de greffe définie par un nombre de cellules persistantes dans le sang au-dessus d'un taux prédéfini ($\text{ANC} \geq 1 \times 10^9/\text{l}$ pendant 3 jours consécutifs avec une évidence d'hématopoïèse du donneur ; plaquettes $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$, non supporté par une transfusion, pendant 7 jours) ; - Incidence cumulée de GvHD aiguë de grade 2, 3 ou 4, diagnostiquée et gradée selon les critères standards, depuis la GCSH ; - Incidence cumulée de GvHD chronique étendue, diagnostiquée et gradée selon les critères standards du consensus du NIH depuis la GCSH ; - Durée des épisodes de GvHD depuis la date de résolution et des traitements immunosuppresseurs administrés pour contrôler la GvHD - Incidence cumulée de rechute définie selon l'évidence morphologique d'une leucémie dans la moelle osseuse ou d'autres sites - Qualité de vie évaluée selon l'échelle FACT-BMT³⁰ (Functional Assessment of Cancer Therapy — Bone Marrow Transplant) - Tolérance
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Dans le but de détecter avec un risque alpha de 0,05 (bilatéral) et une puissance de 0,20, une augmentation de 30% à 52% en termes de survie-sans-maladie</p>

²⁹ La rechute était définie comme un taux de blastes médullaires $\geq 5\%$; ou la réapparition de blastes dans le sang ; ou le développement d'une maladie extra-médullaire. En cas de faibles pourcentages (5-10%), un second prélèvement de moelle devait être réalisé pour confirmer la rechute. La rechute a été évaluée et classée pour chaque patient par l'investigateur. Les dossiers médicaux définissant le statut de rechute de tous les patients ont été également revus rétrospectivement par un comité de surveillance indépendant.

³⁰ L'échelle FACT-BMT est une échelle de qualité de vie des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse composée de 47 items regroupés dans 5 composantes (physique, sociale/familiale, émotionnelle, fonctionnelle et additionnelle spécifique de la greffe). Cette échelle est graduée de 0 (pire qualité de vie) à 164 (meilleure qualité de vie)

	associée au traitement expérimental (HR=0,55), 96 événements (rechute ou décès toute cause confondue) doivent être observés dans les 2 groupes combinés. Dans cet objectif, 170 patients (127 dans le groupe A et 43 dans le groupe B) doivent être inclus et suivis pendant au moins 1 an.
Analyse statistique	<p><u>Analyse principale</u> Le test log-rank sera utilisé pour comparer la survie sans maladie dans les 2 groupes de traitement, stratifié selon le statut de performance ECOG et le statut de la maladie à la randomisation. Les courbes de Kaplan-Meier seront présentées et la survie sans maladie à 1 an avec intervalles de confiance sera donnée. Les analyses de régression Cox seront réalisées. Les covariables incluses dans cette analyse seront l'âge, le genre, la maladie, le statut de performance ECOG, le statut de la maladie à la randomisation et le pays.</p> <p><u>Analyse secondaire</u> <u>Les critères de jugement n'étaient pas hiérarchisés.</u> Les courbes de survie globale seront estimées par la méthode Kaplan Meier et seront comparées par le test log-rank. Le test de Gray sera utilisé pour comparer les fonctions de sous distribution de la mortalité non liée à la rechute et de l'incidence cumulée de rechute dans les deux groupes de traitement. La durée de reconstitution immunitaire, l'incidence de GvHD aiguë et de GVH chronique, la résolution de GvHD sous immunosuppresseurs et l'incidence de prises de greffe seront comparées dans les 2 groupes, grâce à 5 analyses séparées des risques concurrents. Aucune gestion du risque alpha concernant ces analyses n'est mentionnée dans le protocole. Dans chacune de ces analyses, les événements concurrents seront le décès et la rechute avant l'événement d'intérêt. Le test de Gray sera utilisé pour comparer la distribution des événements d'intérêt dans les 2 bras de traitement. Les analyses principales seront réalisées sur la population ITT.</p>

8.1.2.2 Résultats préliminaires de l'étude

A la date d'analyse de décembre 2013, 27/170 patients ont été inclus dans l'étude TK008 parmi lesquels 20 patients randomisés dans le groupe A (cellules MM-TK) et 7 patients dans le groupe comparateur B. Les données préliminaires d'efficacité et de tolérance proviennent de l'analyse des 17 patients randomisés de façon consécutive dans le groupe A. Cette analyse préliminaire n'était pas prévue au protocole. Aucune donnée de suivi n'était disponible pour trois patients randomisés car ils avaient reçu leur GCSH en décembre ou plus tard. Aucune donnée n'était disponible pour les 7 patients randomisés dans le groupe contrôle B.

Exposition au traitement

Parmi les 17 patients inclus et randomisés dans le groupe A, 15 patients ont reçu des cellules MM-TK parmi lesquels : 5 patients ont reçu une perfusion, 5 patients ont reçu deux perfusions, 4 patients ont reçu trois perfusions et un patient a reçu 4 perfusions. Les deux autres patients ont reçu des greffons réplétés en cellules T en raison d'une faible mobilisation du donneur et d'une rechute précoce.

La dose cumulée de cellules était de $2,4 \times 10^7$ cellules MM-TK/kg (IC_{95%} [1 ; 3,9]). Toutes les doses de cellules MM-TK ont été administrées 28 jours en médiane après la GCSH et avec un intervalle de 32 jours entre deux perfusions.

Caractéristiques des patients

L'âge médian des patients traités par cellules MM-TK était de 37 (19-65) ans et 65 % des patients étaient des hommes. L'indication principale de la GCSH a été la LAM (76% des cas) et la quasi-totalité des patients (94%) avait un score ECOG de 0. La majorité des patients (88%) était en rémission complète au moment de la greffe.

Les caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7. Caractéristiques des patients inclus dans le groupe A (cellules MM-TK) de l'étude TK008 (population ITT)

Caractéristiques		Groupe A (cellules MM-TK) n=17
Age (ans)	Médiane (intervalle)	37 (19-65)
	≥ 60 ans, n (%)	3 (18%)
Sexe du patient	Homme, n (%)	11 (65%)
	Femme, n (%)	6 (35%)
Score ECOG	0	16 (94%)
	1	1 (6%)
Délai entre le diagnostic et la GCSH	Médiane (mois)	8,6
	< 12 mois, n (%)	10 (59%)
	≥ 12 mois	6 (35%)
	ND	1 (6%)
Diagnostic, n (%)	LAM	13 (76%)
	LAL	4 (24%)
Rémission complète à la GCSH, n (%)	Toute	15 (88%)
	1 ^{ère} , n	10
	2 ^{ème} , n	5
Rechute/maladie progressive à la GCSH, n (%)		2 (12%)

Résultats d'efficacité préliminaires

► Critère de jugement principal

Dans la population ITT (n=17), à l'issu d'un suivi médian de 1,2 ans (IC_{95%} [0,7 ; 1,7]), 13/17 (76%) patients n'avaient pas eu de récurrence de leur maladie et le taux de survie sans maladie/progression à 1 an a été de 78%(± 11%).

Parmi les 15 patients traités par cellules MM-TK, le taux de survie sans maladie/progression à 1 an a été de 82% (±12%).

► Critères de jugement secondaires exploratoires

- Survie globale

Dans la population ITT, 4/17 (24%) patients sont décédés entre 105 et 416 jours après la randomisation. Le taux de survie globale à 1 an était de 86% (± 9%) chez les 17 patients du groupe A et 92% (±8%) pour les 15 patients traités par cellules MM-TK.

- Mortalité non liée à la rechute

Parmi les 17 patients randomisés dans le groupe A, 3/17 (18%) sont décédés sans avoir précédemment eu une rechute ou une progression de la maladie. Les trois causes des décès ont été : un sepsis (pour un patient qui n'avait pas reçu de cellules MM-TK), une hémorragie cérébrale et une insuffisance multiviscérale.

L'incidence cumulée de mortalité non liée à la rechute à 1 an a été de 13% (±9) dans la population ITT (n=17) et de 8% (±8%) dans la population traitée par cellules MM-TK avec aucun décès dû à une infection.

- Reconstitution immunitaire

Parmi les 15 patients traités, 11 (73%) ont atteint une reconstitution immunitaire. Un patient n'a pas atteint de reconstitution immunitaire en raison d'une GvHD aiguë qui a ensuite été traitée avec succès par ganciclovir. Trois patients étaient toujours sous traitement lors du dernier suivi.

Le temps médian jusqu'à l'atteinte d'une reconstitution immunitaire a été de :

- 113 jours (IC_{95%} [81 ; 160]) après la GCSH ;

- 85 jours (IC_{95%} [54 ; 113]) après la 1^{ère} perfusion de cellules MM-TK ;
- 26 jours (IC_{95%} [14 ; 34]) après la dernière perfusion de cellules MM-TK.

- Incidence cumulée de rechute

Seul un patient présentant une LAM en seconde rémission complète lors de la GCSH a eu une rechute 214 jours après celle-ci, pour une incidence cumulée des rechutes de 8% à 1 an dans la population ITT.

Les résultats concernant l'incidence cumulée des GvHD aiguës sont présentées dans la rubrique « 08.2. Tolérance ».

8.1.3 Comparaison indirecte appariée des données issues des études TK007 et TK008 avec les données du registre de l'EBMT

Une comparaison indirecte par analyse appariée entre les patients inclus dans les études TK007 et TK008 et les patients du registre de l'EBMT a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité du traitement adjuvant par ZALMOXIS administré après une GCSH avec donneur haplo-identique à la demande de l'EMA. Après demande auprès du laboratoire, l'analyse ayant été réalisée par l'EBMT, le laboratoire n'a fourni qu'un rapport succinct transmis par l'EBMT décrivant la méthode et les résultats de cette analyse.

Ces comparaisons indirectes restent d'un intérêt modeste, dans la mesure où les caractéristiques des patients diffèrent :

- les caractéristiques des patients traités par ZALMOXIS inclus dans les études TK007 et TK008 diffèrent concernant notamment : l'âge médian (49 ans dans l'étude TK007 et 37 ans dans l'étude TK008), le pourcentage d'hommes (33% et 65 %), les scores de performance (77% ayant un statut de Karnofsky de 100 dans l'étude TK007 et 94% ayant un score ECOG de 0 dans l'étude TK008), le délai médian entre le diagnostic et la GCSH (9,8 mois et 8,6 mois) et le pourcentage de patients en rémission complète à la GCSH (67% et 88%). Les patients de l'étude TK008 avaient un pronostic globalement plus favorable que les patients de l'étude TK007.
- l'exposition des patients traités par ZALMOXIS diffère également avec des doses médianes cumulées en cellules MM-TK respectives de 1,1 x 10⁷ cellules/kg dans l'étude TK007 et 2,4 x 10⁷ cellules/kg dans l'étude TK008
- de même, les caractéristiques des patients traités par ZALMOXIS dans les études TK007 et TK008 avec les patients inclus dans le groupe EBMT diffèrent concernant :
 - o la date de GCSH plus récente dans le groupe EBMT que dans le groupe ZALMOXIS (2011 versus 2007 respectivement)
 - o les durées médiane de suivi de 16,9 mois dans le groupe EBMT et 43,2 mois dans le groupe ZALMOXIS
 - o le pourcentage de donneur féminin/receveur masculin : 24% dans le groupe EBMT et 11% dans le groupe ZALMOXIS
 - o l'origine des CSH : 67% de cellules souches périphériques, 29% de la moelle osseuse et 4% de cellules provenant des deux dans le groupe EBMT contre 100% de cellules souches périphériques dans le groupe ZALMOXIS,
 - o les conditionnements : 36% ont reçu fludarabine (ou cyclophosphamide), irradiation corporelle totale, 16 % ont reçu thiotepa/busulphan/fludarabine, 14% ont reçu busulfan/cyclophosphamide ± AraC et 13% ont reçu fludarabine/melphalan±treosulfan dans le groupe EBMT tandis que 43% des patients ont reçu l'association fludarabine/melphalan/thiotepa et 40% ont reçu fludarabine/treosulfan ±thiotepa, irradiation corporelle totale dans le groupe ZALMOXIS
 - o la déplétion des cellules T in vivo : 49% des patients ayant reçu des globulines antithymocytes dans le groupe EBMT contre 95% dans le groupe ZALMOXIS.

Parmi les facteurs d'appariements considérés par le laboratoire, seul l'âge (± 3 ans), le diagnostic (LAM, LAL ou LAMs), le statut de la maladie lors de la GCSH (1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème} rémission complète

ou rechute) et le délai entre le diagnostic et la greffe (± 3 mois) ont été pris en compte pour la comparaison indirecte en tant que facteur pronostic de réussite de la greffe. Il est à noter que l'appariement des patients n'a pas inclus les facteurs pronostiques de réussite de la greffe suivants : origine des CSH, conditionnement et date de greffe.

Compte-tenu de l'ensemble de ces éléments, ces données ne sont pas susceptibles de permettre de quantifier l'apport de ZALMOXIS par rapport à la prise en charge actuelle.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Etude TK007

Les événements indésirables (EI) décrits ci-dessous sont ceux issus de la population de tolérance de l'étude correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu une GCSH haplo-identique et ayant été traités ou non par cellules MM-TK (n=52 patients).

Au total, 603 EI ont été rapportés parmi lesquels 8,6 % de grade 1, 23,9% de grade 2, 34,5% de grade 3, 14,3% de grade 4 et 18% non classés. Les EI les plus fréquents ont été de type infectieux (n=249) parmi lesquels 45% (n=112) d'infections virales dont 87 réactivations de CMV et 12 infections à EBV.

Parmi l'ensemble des EI, 24/603 (4%) ont été considérés comme liés au traitement par cellules MM-TK et ont été rapportés chez 11 des 30 patients traités (36,7%). Les EI liés au traitement par cellules MM-TK les plus fréquents ont été : une GvHD aigüe (n=10/30, 33,3%) et une pyrexie (n=2/30, 6,7%).

Concernant les GvHD, le délai médian d'apparition de la GvHD aigüe a été de 90 jours après la GCSH et 32 jours après la dernière perfusion de cellules MM-TK.

Les 10 patients ayant développé une GvHD aigüe ont été :

- 6 des 30 patients initialement traités par les cellules MM-TK pendant la phase de traitement, avec un délai médian de la GvHD aigüe de :
 - 94 jours (min.-max. : 63 – 131) depuis la GCSH ;
 - 48 jours (min.-max. : 19 – 83) depuis la 1ère perfusion de cellules MM-TK ;
 - 44 jours (min.-max. : 17-83) depuis la dernière perfusion de cellules MM-TK ;
 - 17 jours (min.-max. : 3 – 69) depuis la reconstitution immunitaire.
- 4 des 8 patients ayant reçu des administrations ultérieures de cellules MM-TK en tant que perfusions de lymphocytes du donneur, avec un délai médian de la GvHD aigüe de :
 - 21 jours depuis la dernière GCSH ;
 - 32 jours après la dernière perfusion

Aucun de ces 4 derniers patients n'avait auparavant présenté une GvHD liée à l'administration de cellules MM-TK et aucun des 4 autres patients retraités n'a développé de GvHD de novo.

L'incidence cumulée des GvHD aigües de grades 2 à 4 liées aux cellules MM-TK a été de 20% ($\pm 7\%$) à 100 jours et 30% ($\pm 8\%$) à 1 an tandis que l'incidence cumulée des GvHD chroniques a été de 3% ($\pm 3\%$) à 1 et 10 ans avec un seul patient ayant développé une GvHD chronique.

Pour traiter la GvHD liée aux cellules MM-TK, 4 patients ont reçu du ganciclovir IV et 6 patients ont reçu du valganciclovir per os. Sept patients ont également reçu un traitement immunosuppresseur³¹. Tous les signes et symptômes des GvHD aigües de grades 2 à 4 et chroniques se sont résolus complètement après une durée médiane de traitement par ganciclovir ou valganciclovir de 15 jours.

³¹ Le traitement immunosuppresseur était constitué de corticostéroïdes, de mycophénolate et/ou de cyclosporine.

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 88% dans la population de tolérance (n=46/52) et de 90% dans la population traitée par cellules MM-TK (n=27/30). Les EI graves les plus fréquents ont été des infections à cytomégalo­virus (42%), une récurrence de leucémie (21%), une pneumonie (12%), une pyrexie (10%), une insuffisance respiratoire (10%), une GvHD et un échec de la transplantation (8%), un syndrome de détresse respiratoire (6%), un rejet de la greffe (6%), une insuffisance rénale aiguë (4%) et un choc septique (4%).

Six patients parmi les 30 traités (20%) ont eu une modification de dose de cellules MM-TK suite à un EI dont 5 patients ayant eu un retard à la perfusion et 1 patient ayant eu une augmentation de dose en raison d'une infection à CMV et à EBV. Cinq patients n'ont pas reçu de cellules MM-TK en raison d'un EI. Ces EI ont été des décès précoces (n=2 patients), un échec de la greffe (n=2) et un rejet de la greffe (n=1). De plus, 5 patients recevant une perfusion de lymphocytes de donneurs pour traiter une rechute de la maladie ont présenté un EI ayant conduit à une modification de la dose.

Au cours de l'étude, 43/52 patients (83%) sont décédés parmi lesquels 22/30 (73%) patients traités et 21/22 (95%) patients non traités. Les causes principales de décès ont été : les infections (32,6%), les défaillances multiviscérales (21,0%), une récurrence de leucémie (16,3%), la progression de la maladie (9,3%), un syndrome de détresse respiratoire aiguë (7,0%), un infarctus aigu du myocarde (2,3%), une hémorragie cérébrale (2,3%), une encéphalite à cytomégalo­virus (2,3%), une insuffisance hépatique (2,3%) et un échec de la transplantation (2,3%).

Aucun décès ou complication à long terme lié à la GvHD n'a été rapporté.

8.2.1.2 Etude TK008

Parmi les 15 patients traités, 8/15 (53%) ont développé une GvHD aiguë. La sévérité des GvHD a été de grade 1 chez 2 patients, grade 2 chez 5 patients et grade 3 chez 1 patient.

Le délai médian d'apparition des événements de GvHD a été de 115 jours après la GCSH et 31 jours après la dernière perfusion de cellules MM-TK. Tous les événements de GvHD ont été complètement résolus après une durée médiane de 17 jours (IC_{95%} [7 ; 29]).

Pour le traitement de la GvHD liée aux cellules MM-TK, 6 patients ont reçu du ganciclovir par voie IV ou du valganciclovir par voie orale pendant une durée médiane de 14 jours (IC_{95%} [9 ; 34]). Les deux patients avec une GvHD de grade 1 n'ont reçu aucun traitement.

Aucun patient n'a présenté de GvHD de grade 4 ou n'a eu de complication à long terme et aucun décès n'a été considéré comme lié à une GvHD.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a soumis le PSUR couvrant la période du 18 août 2016 au 17 février 2017. Au total, 117 patients ont été inclus dans le programme de développement clinique de ZALMOXIS, parmi lesquels 65 ont reçu ZALMOXIS au cours des études cliniques (étude de phase I, TK007 et TK008).

A la date d'analyse du 17 février 2017, 217 EI graves ont été rapportés chez l'ensemble des patients inclus dans les études cliniques dont 188 chez les patients ayant reçu ZALMOXIS et 29 chez les patients des groupes comparateurs. Les EI graves les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par ZALMOXIS ont été : réactivation du CMV (n=44 EI graves), leucémie récurrente (n=14), GvHD aiguë (n=13), fièvre (n=11), infection pulmonaire (n=9), leucémie myéloïde aiguë récurrente (n=7), insuffisance respiratoire (n=6), choc septique (n=6) et échec de la greffe (n=5).

Les fréquences des risques importants identifiés chez les patients traités par ZALMOXIS au cours des études TK007 et TK008 ont été spécifiquement rapportées. Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Tableau 8. Risques identifiés importants chez les patients traités par ZALMOXIS dans les études TK007 et TK008

Risques identifiés importants n (% [IC _{95%}])	TK007 N=30	TK008 N=31*
GvHD	11 (37% [20 ; 56])	14 (45% [27 ; 64])
Infection systémique sévère	13 (43% [26 ; 63])	18 (58% [39 ; 76])
Réactivation du CMV	26 (87% [69 ; 96])	15 (48% [30 ; 67])
Réactivation de l'EBV	10 (33% [17 ; 53])	4 (13% [4 ; 30])
Neutropénie fébrile	7 (23% [10 ; 42])	5 (16% [6 ; 34])
Insuffisance hépatique	2 (7% [1 ; 22])	-
Administration concomitante de ganciclovir ou de valganciclovir	-	-

*les données de tolérance issues de l'étude TK008 portent sur 31 patients traités par ZALMOXIS inclus dans l'étude à la date d'analyse du 17 février 2017

8.2.3 Données issues du PGR (version 6.1 du 22 juin 2016)

La spécialité ZALMOXIS fait l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à son utilisation qui sont :

- Risques identifiés importants : maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), infection systémique sévère, réactivation du CMV et de l'EBV, neutropénie fébrile, insuffisance hépatique, administration concomitante de ganciclovir ou de valganciclovir
- Risques potentiels importants : traitement immunosuppresseur concomitant, développement d'un RCR (Replication Competent Retrovirus), effet carcinogène, génotoxicité, complications tardives (tumeurs malignes, auto-immunité), événements immunologiques (formation d'anticorps), EI lié à l'excipient Dimethyl Sulfoxyde (DMSO), réaction locale du donneur, réaction systémique du donneur, échec du traitement (GvHD ne pouvant pas être traitée par ganciclovir)
- Informations manquantes : utilisation chez les patients pédiatriques, utilisation chez la femme enceinte, utilisation chez la femme allaitante, utilisation chez les patients avec une insuffisance rénale, utilisation chez les patients avec une insuffisance hépatique, utilisation chez les patients âgés.

8.2.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Dans l'étude clinique TK007, 30 patients présentant des hémopathies malignes à haut risque ayant reçu une GCSH, ont reçu ZALMOXIS une fois par mois, jusqu'à un maximum de quatre perfusions.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté par les patients traités par ZALMOXIS dans l'essai clinique TK007 était une GvHD aiguë.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables relevés pendant l'étude clinique TK007 sont répertoriés dans le tableau 1 par classe de systèmes d'organes et par fréquence de survenue.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables de Zalmoxis enregistrés pendant l'étude TK007

Classes de systèmes d'organes	Fréquence et effets indésirables	
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Trouble lymphoprolifératif post-transplantation

Affections du système immunitaire	GvHD aiguë (chez 33 % des patients)	GvHD chronique
Affections gastro-intestinales		Hémorragie intestinale
Affections hépatobiliaires		Insuffisance hépatique
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie fébrile Diminution de l'hémoglobine Diminution de la numération plaquettaire
Infections et infestations		Bronchite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Pyrexie

Description d'effets indésirables particuliers

Dans l'ensemble, des épisodes aigus de GvHD sont survenus chez 10 patients (33 %), le temps médian d'apparition étant de 90 jours après la GCSH et 42 jours après la dernière perfusion de cellules de ZALMOXIS. La sévérité de la GvHD aiguë était de grade 1 dans un cas (3 %), de grade 2 dans sept cas (23 %), de grade 3 dans un cas (3 %) et de grade 4 dans un cas (3 %). Tous les événements de GvHD aiguë ont complètement été résolus après une durée médiane de 12 jours. Seul un patient (3 %) a été victime d'une GvHD chronique extensive, qui est survenue 159 jours après la GCSH et 129 jours après la dernière perfusion et a complètement disparu après 107 jours. Aucun décès ni aucune complication à long terme associé à la GvHD, n'a été constaté. Les événements de GvHD aiguë et chronique n'ont touché que des patients qui avaient obtenu une reconstitution immunitaire.

Pour traiter la GvHD liée à ZALMOXIS par activation du gène suicide, les patients ont reçu du Ganciclovir (GCV) par voie intraveineuse ou du Valganciclovir (VCV) par voie orale, pour des raisons de commodité pour les patients. Tous les signes et symptômes de GvHD aiguë et chronique extensive de grade 2 à 4 se sont totalement dissipés après une durée médiane de traitement par GCV ou VCV de 15 jours. Un patient atteint de GvHD aiguë de grade 1 n'a reçu aucun traitement. Chez sept patients, il a été nécessaire d'ajouter un traitement immunosuppresseur constitué de stéroïdes, de mycophénolate et/ou de cyclosporine. »

08.3 Qualité de vie

Aucune donnée de qualité de vie relative à l'utilisation de ZALMOXIS n'est disponible.

08.4 Résumé & discussion

L'évaluation de l'efficacité de ZALMOXIS, lymphocytes T allogéniques génétiquement modifiés fabriqués à partir de cellules sanguines de donneur, en traitement adjuvant de la GCSH haplo-identiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque repose sur deux études cliniques (études TK007 et TK008).

L'étude TK007 est une étude de phase I/II, non comparative, qui a évalué l'efficacité des cellules MM-TK (ZALMOXIS) chez 52 patients présentant des hémopathies malignes à haut risque et ayant reçu une GCSH haplo-identiques. Une perfusion intraveineuse de cellules MM-TK était administrée entre 21 et 49 jours post-greffe avec la possibilité d'ajouter 3 autres perfusions supplémentaires espacées de 30 jours en l'absence de reconstitution immunitaire et/ou de GvH. Il est à noter que les cellules MM-TK pouvaient être administrées à la posologie de 1×10^6 cellules/kg lors de la 1^{ère} et 3^{ème} perfusion, posologie ne correspondant pas à l'AMM de ZALMOXIS.

Parmi les 52 patients inclus, 30/52 (57%) ont été traités par ZALMOXIS ; l'âge médian était de 49 (17-66) ans et la majorité des patients (n=23, 77%) avait un statut de performance de Karnofsky de 100. La moitié des patients était atteints de LAM de novo (n=15, 50%) et le délai médian entre

le diagnostic et la GCSH était de 9,8 mois. Environ deux tiers des patients (n=20, 67%) étaient en rémission complète au moment de la GCSH tandis que 33% (n=10 patients) étaient en rechute ou maladie progressive. Le conditionnement préalable à la greffe a été myéloablatif pour 16 patients traités et à intensité réduite pour 14 patients.

Sur les 30 patients ayant reçu ZALMOXIS, 23/30 (77 % ; IC95% [59 ; 88]) ont obtenu une reconstitution immunitaire définie par un taux de CD3+ \geq 100/ μ L et/ou CD4+ \geq 50/ μ L et/ou CD8+ \geq 50/ μ L sur deux mesures consécutives (critère de jugement principal). Le délai médian d'obtention de la reconstitution immunitaire a été de 31 jours (IC95% [21 ; 45]) après la première perfusion.

L'étude TK008 est une étude de phase III, randomisée en ouvert qui a comparé la survie sans maladie (critère de jugement principal) chez des patients atteints de leucémie à haut risque ayant reçu une GCSH haplo-identiques suivie par un traitement adjuvant par cellules MM-TK (groupe A) par rapport à une stratégie de GCSH haplo-identiques standard (groupe B).

Seules les données préliminaires issus de 17 patients traités par cellules MM-TK (groupe A) ont été fournies correspondant aux données analysées par l'EMA en vue de l'AMM conditionnelle de ZALMOXIS. Cette analyse intermédiaire n'était pas prévue au protocole. Le rapport de l'étude TK008 devrait être disponible en mars 2021.

La majorité de ces patients étaient atteints de LAM (76%) et 88% étaient en rémission complète à la greffe.

A l'issue d'un suivi médian de 1,2 ans (IC_{95%} [0,7 ; 1,7]), 13/17 (76%) patients n'avaient pas eu de récurrence de leur maladie et le taux de survie sans maladie/progression à 1 an a été de 78% (\pm 11%). Parmi les 15 patients traités par cellules MM-TK, le taux de survie sans maladie/progression à 1 an a été de 82% (\pm 12%).

En termes de tolérance, le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 88% dans l'étude TK007 avec : des infections à cytomégalovirus (42%), une récurrence de leucémie (21%), une pneumonie (12%), une pyrexie (10%), une insuffisance respiratoire (10%), une GvHD et un échec de la transplantation (8%), un syndrome de détresse respiratoire (6%) et un rejet de la greffe (6%). Un total de 43/52 patients (83%) sont décédés avec pour causes principales: les infections (32,6%), les défaillances multiviscérales (21,0%), une récurrence de leucémie (16,3%), la progression de la maladie (9,3%) et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (7,0%).

Concernant les GvHD, le pourcentage de patients traités ayant développés une GvHD aiguë a été de 33% (10/30) au cours de l'étude TK007 et de 53% (8/15) au cours de l'étude TK008. Les délais médians d'apparition de la GvHD aiguë ont été respectivement de 90 jours après la GCSH et 32 jours après la dernière perfusion de cellules MM-TK dans l'étude TK007 et 115 jours après la GCSH et 31 jours après la dernière perfusion dans l'étude TK008. Un seul patient (1/30, 3%) a développé une GvHD chronique dans l'étude TK007. Tous les signes et symptômes des GvHD aiguës de grades 2 à 4 et chroniques se sont résolus complètement après une durée médiane de traitement par ganciclovir ou valganciclovir de 15 jours.

Au total, les données d'évaluation de ZALMOXIS sont limitées, compte-tenu notamment de :

- l'absence de comparaison aux stratégies de référence et en particulier le schéma de Baltimore
- les résultats disponibles uniquement sur 27 patients dans l'étude TK008 issus d'une analyse intermédiaire non prévue au protocole et réalisée en décembre 2013 alors que la présente évaluation a lieu en 2018
- l'utilisation du ganciclovir en cas de GvHD aiguë va conduire à une destruction des lymphocytes T allogéniques transduits rendant à nouveau le patient immunodéprimé sans qu'une reconstitution T à partir d'une population non transuite soit suffisamment documentée (données à court terme sur un nombre limité de patients)
- les incertitudes sur l'intégration de ZALMOXIS dans la prise en charge des greffes haplo-identiques dans la pratique française dans la mesure où il ne doit pas être administré en cas d'infections nécessitant l'administration de ganciclovir au moment de la perfusion
- l'AMM de ZALMOXIS uniquement dans les greffes haplo-identiques et des études académiques en cours visant à comparer l'efficacité des différents greffons allogéniques

De même, en l'absence de donnée, l'impact de ZALMOXIS sur la qualité de vie n'a pas été démontré.

Enfin, ZALMOXIS est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins compte-tenu de la complexité des étapes de fabrication, de transport, de stockage et d'administration de ce produit.

Compte tenu de ces éléments, ZALMOXIS n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert dans cette situation.

08.5 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle de ZALMOXIS, le rapport de l'étude de phase III comparative TK008 devrait être soumis avant mars 2021.

Une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle PASS (« Post Authorization Safety Study) TK011 est également réalisée afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme dans le cadre de la pratique clinique réelle chez tous les patients traités par ZALMOXIS. Les résultats de l'étude seront soumis à l'aide du registre EBMT et le rapport d'étude clinique doit être soumis avant le quatrième trimestre de 2022.

Deux études PIP TK009 et PIP TK010 ayant pour objectif d'évaluer la tolérance chez les patients pédiatriques (< 18 ans) ne sont pas encore débutées (en cours de discussion avec le Comité des médicaments pédiatrique).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement des hémopathies malignes repose en premier lieu sur des protocoles de chimiothérapie associant un traitement d'induction suivie d'un traitement de consolidation.

Une intensification de traitement par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sera envisagée selon les différents facteurs pronostics identifiés précocement au diagnostic (âge, cytogénétique score de performance, comorbidités, constantes biologiques) mais également suite à la réponse au traitement initial (absence de rémission complète, chimiorésistance)³².

La stratégie thérapeutique d'allogreffe de CSH repose sur un arbre décisionnel qui place le donneur parfaitement HLA compatible (donneur intrafamilial ou donneur non apparenté) comme tout premier choix. La probabilité de trouver un donneur intrafamilial HLA-identique d'un patient est d'environ 25%, et celle de trouver un donneur non apparenté totalement compatible dans les registres est de 30%³³. En cas d'absence de donneur totalement compatible, une greffe haplo-identique pourra être envisagée.

L'allogreffe de CSH comprend un conditionnement préalable par chimiothérapie intensive (qui induit une aplasie sévère), suivi par l'injection des cellules souches hématopoïétiques du donneur par voie veineuse.

Le choix du conditionnement dépend de nombreux critères, notamment l'état général, l'âge du patient, les co-morbidités et le type d'hémopathie^{34,35,36}. Il existe deux types de conditionnements :

- le conditionnement myéloablatif qui fait appel à divers protocoles de chimiothérapie pouvant comporter des agents alkylants ou antimétabolites (cyclophosphamide, busulfan

³² Haute Autorité de Santé (HAS) – Guide ALD – Leucémies aiguës de l'adulte. Novembre 2011.

³² https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=39812

³³ Ruggeri A, Battipaglia G, Le Bourgeois A et al. Nouvelles stratégies d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur apparenté haplo-identique. *Hématologie* 2016 ; 22 : 98-110

³⁴ Michallet M. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. *Transfusion clinique et biologique* 2011 ; 18 : 235-245

³⁵ Dhédin N, Vernant JP, Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications. *EMC Hématologie*, 2010

³⁶ Chen YB. , Coughlin E., Kennedy K.F. et al. Busulfan dose intensity and outcomes in reduced-intensity allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013 ; 19 : 981-7

IV, melphalan, thiotépa, cytarabine), et pouvant être associés à une irradiation corporelle totale (en cas d'hémopathies malignes notamment).

- le conditionnement à intensité réduite qui 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 IV, aracytine) ou de faibles doses d'irradiation corporelle totale.

Dans le cadre des greffes haplo-identiques, les premières stratégies ont associé un conditionnement hautement myéloablatif avec administration d'un greffon sélectionné riche en cellules souches CD34+ et déplété en cellules T ex-vivo, obtenu à partir des cellules souches du sang périphériques après mobilisation par G-CSF. Cette stratégie associée à une reconstitution immunitaire tardive et à un risque élevé d'infection et de mortalité non liée à la rechute est de moins en moins préconisée.

Les nouvelles stratégies consistent désormais en deux types de techniques de greffe :

- l'utilisation de sérum antilymphocytaire dans le conditionnement d'un greffon médullaire primé par le G-CSF ou de cellules souches périphériques,
- l'administration de greffons non T-déplétés avec administration de cyclophosphamide forte dose post-greffe en prévention notamment de la GvHD. Le schéma thérapeutique actuellement recommandé par la Société Francophone de Greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) dont le recul est le plus important (10 ans) et avec une faible mortalité non liée à la rechute est le schéma Baltimore. Ce schéma comprend un conditionnement à intensité réduite (avec cyclophosphamide, fludarabine et irradiation corporelle totale) et l'administration de cyclophosphamide à haute dose post-greffe ainsi qu'un traitement immunosuppresseur prolongé afin de réduire l'alloréactivité des lymphocytes³⁷³⁸. Des variations peuvent être possibles dans l'administration du schéma Baltimore concernant l'origine des CSH (moelle osseuse, la plus riche possible non primée ou CSP) et le traitement immunosuppresseur post-greffe.

La SFGM-TC recommande dans le cas des greffes haplo-identiques avec cyclophosphamide à fortes doses en post-greffe³⁷ :

- « les critères de choix du donneur par ordre de priorité avec : absence d'anticorps dirigé contre le donneur, couples séronégatifs pour le CMV, une greffe ABO matchée en cas de désérythrocytation, un donneur masculin en cas de receveur masculin, un donneur jeune.
- le choix du greffon de moelle osseuse, la plus riche possible en cellules nucléées totales. Il est cependant possible d'utiliser un greffon de CSP sans argumentation évidente pour une meilleure prise de greffe, mais sans argumentation évidente non plus des risques de GVH aiguë et chronique.
- en termes de conditionnement, de raisonner de manière identique aux greffes HLA identiques. Les conditionnements à intensité réduite semblent associés à une augmentation du taux de rechute. La NRM et le risque de GVH aiguë restent faibles avec les conditionnements myéloablatifs avec une diminution potentielle du risque de rechute.
- de proposer ce type de greffe aux patients ayant une leucémie aiguë, un lymphome non hodgkinien ou hodgkinien et n'ayant pas de donneur géno ou phéno-identique. Les résultats étant superposables à ceux obtenus avec des donneurs HLA compatibles, il est légitime de proposer la greffe haplo-identique aux patients ayant une hémopathie nécessitant le recours à l'allogreffe. Toutefois, dans la mesure du possible, il est préférable d'inclure les patients dans des études prospectives compte-tenu du recul encore faible avec cette stratégie thérapeutique.
- des perfusions de lymphocytes du donneur peuvent être proposées en cas de rechute après greffe haplo-identique avec cyclophosphamide haute dose post-greffe. Il est

³⁷ Nguyen S, Chalandon Y, Lemarie C et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone society of marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). Bull Cancer. 2016 ; 103 : S229-42

³⁸ Nguyen S, Blaise D, Bay JO et al. Allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor: SFGM-TC recommendations (part 2). Pathol Biol. 2014 ; 62 :185-9.

recommandé de débuter en curatif avec une 1ère dose à 1×10^6 CD3⁺/kg puis de réaliser une escalade de dose en espaçant les perfusions de lymphocytes du donneur d'au moins 6 semaines. »

Il est à noter que le plan national 2017-2021⁹ pour la greffe des cellules souches hématopoïétiques précise que le manque de recul et de données à 3-4 ans sur les patients greffés à partir d'un donneur haplo-identique ne permettent pas à ce jour de déterminer avec certitude la place exacte de ces greffes dans les stratégies thérapeutiques élaborées par les professionnels.

Place de ZALMOXIS dans la stratégie thérapeutique :

Compte-tenu :

- **des données d'efficacité limitées issues d'une étude de phase I/II non comparative et l'absence de données comparatives recevables par rapport à la stratégie de référence utilisée dans les greffes haplo-identiques,**
- **des incertitudes qui persistent sur l'effet de ZALMOXIS dans la reconstitution immunitaire après une greffe haplo-identique,**
- **du besoin médical partiellement couvert dans la greffe et la reconstitution immunitaire lors de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) haplo-identiques,**
- **et dans l'attente de données comparatives par rapport à la stratégie de référence utilisée dans les greffes haplo-identiques,**

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

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les hémopathies malignes relevant d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques engagent le pronostic vital.
- ▶ ZALMOXIS est un traitement adjuvant qui pourrait favoriser la reconstitution immunitaire en post-greffe haplo-identique à visée symptomatique.
- ▶ Compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles limitées et en l'absence de donnée comparative, le rapport efficacité/effets indésirables ne peut être déterminé.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ ZALMOXIS n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des GCSH haplo-identiques chez les patients adultes présentant des hémopathies malignes à haut risque (cf. rubrique « 09. Place dans la stratégie thérapeutique »).

- ▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
 - son incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert identifié,
 - des données disponibles pour un faible nombre de patients d'une étude de phase II non comparative et des données préliminaires uniquement disponibles chez les patients traités d'une étude de phase III comparatives par rapport aux stratégies thérapeutiques de GCSH haplo-identiques standard,
 - de l'absence de donnée comparative de mortalité et de qualité de vie,
 - d'un impact sur l'organisation des soins compte-tenu des étapes de fabrication, de transport, de stockage et d'administration de ZALMOXIS,
- ZALMOXIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZALMOXIS est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

010.3 Population cible

Sans objet

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

Stades de gravités des GvHD aigus

Stades	Peau : rash	Foie : ictère (bilirubine)	Tube digestif : diarrhée
0	Aucun signe	< 2 mg/dL	< 0,5 L/j
1	< 25% surface corporelle	2–3 mg/dL	0,5–1 L/j
2	25–50% surface corporelle	> 3–6 mg/dL	1–1,5 L/j
3	Erythrodermie généralisée	> 6–15 mg/dL	> 1,5 L/j
4	Erythrodermie généralisée bulleuse et desquamation	> 15 mg/dL	Douleurs abdominales sévères avec ou sans iléus
Grades	Peau : rash	Foie : ictère (bilirubine)	Tube digestif : diarrhée
0	0	0	0
I	Stades 1 ou 2	0	0
II	Stades 1-3	Stade I	Stade I
III	Stades 2 ou 3	Stades 2 ou 3	Stades 2 ou 3
IV	Stades 2-4	Stades 2-4	Stades 2-4

Comorbidités représentées dans l'index HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation – Comorbidity Index)

Comorbidités	Définitions	Score pondéré HCT-CI
Arythmie	Fibrillation auriculaire ou flutter, syndrome du sinus malade ou arythmies ventriculaires	1
Cardiaque	Maladie coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, ou fraction d'éjection $\leq 50\%$	1
Maladie inflammatoire de l'intestin	Maladie de Crohn ou colite ulcéreuse	1
Diabète	Nécessitant un traitement par insuline ou hypoglycémiant oraux, mais non contrôlé par un régime seul	1
Atteinte cérébrovasculaire	AIT ou AVC	1
Troubles psychiatriques	Dépression/anxiété nécessitant une consultation ou un traitement psychiatrique à la date de l'HCT	1
Atteinte hépatique, légère	Hépatite chronique, bilirubine $> \text{LSN}$ à $1,5 \times \text{LSN}$, ou ASAT/ALAT $> \text{LSN}$ à $2,5 \times \text{LSN}$	1
Obésité	IMC $> 35 \text{ kg/m}^2$	1
Infection	Infection documentée ou fièvre d'étiologie non connue nécessitant un traitement antibiotique avant, pendant et après le début du conditionnement de la greffe.	1
Rhumatologie	Lupus érythémateux systémique, arthrite rhumatoïde, polymyosite, maladie du tissu conjonctif mixte ou pseudo-polyarthrite rhizomélisque	2
Ulcère peptique	Nécessitant un traitement	2
Atteinte rénale, modérée/sévère	Créatininémie $> 2 \text{ mg/dL}$, sous dialyse, ou transplantation rénale antérieure	2
Atteinte pulmonaire, modérée	Capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) et/ou FEV ₁ 66%-80% ou dyspnée en légère activité	2
Tumeur solide antérieure	Traitée à tout moment dans les antécédents du patient, à l'exclusion du cancer de la peau autre que le mélanome	3
Atteinte valvulaire cardiaque	Excepté le prolapsus de la valve mitrale asymptomatique	3
Atteinte pulmonaire, sévère	DLCO et/ou FEV ₁ $\leq 65\%$ ou dyspnée au repos ou nécessitant de l'oxygène	3
Atteinte hépatique, modérée/sévère	Cirrhose hépatique, bilirubine $> 1,5 \times \text{LSN}$, ou ASAT/ALAT $> 2,5 \times \text{LSN}$	3