

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

BLINCYTO (blinatumomab), anticorps monoclonal



Intérêt clinique important dans la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B sans chromosome Philadelphie (Phi-), en rechute ou réfractaire et progrès thérapeutique mineur par rapport aux protocoles de chimiothérapies

L'essentiel

- ▶ BLINCYTO a l'AMM dans le traitement des adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B sans chromosome Philadelphie (LAL B Phi -) en rechute ou réfractaire.
- ▶ La médiane de survie globale est augmentée avec ce médicament (+3,7 mois) par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard, sans toutefois un maintien de cet avantage dans le temps.
- ▶ Aucun avantage n'a été observé par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard sur le nombre de patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seul traitement curatif à ce stade de la maladie.
- ▶ Son profil de tolérance est marqué par des événements indésirables neurologiques et des syndromes de relargage de cytokines plus fréquents et plus graves qu'avec les protocoles de chimiothérapie standard.
- ▶ Sa place dans la stratégie thérapeutique n'est pas connue par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe.

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge de la LAL B Phi- repose sur une polychimiothérapie longue et intensive adaptée à l'âge (utilisant le cyclophosphamide, la vincristine, la L-asparaginase, des anthracyclines, le méthotrexate, la cytarabine, l'étoposide, la 6-mercaptopurine et les corticostéroïdes).
Chez les patients âgés de moins de 60 ans, le traitement est à visée curative à base de chimiothérapie intensive d'une durée de 6 mois environ incluant une phase d'induction puis de consolidation.
Chez les patients âgés de plus de 60 ans, l'approche thérapeutique est adaptée à l'âge, avec des doses réduites de chimiothérapie.
- La prise en charge des rechutes de LAL B Phi- et des formes réfractaires repose sur différentes polychimiothérapies de rattrapage comprenant notamment la cytarabine, la fludarabine, des anthracyclines, et des agents alkylants.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Au regard des résultats des données cliniques et dans la mesure où les données d'efficacité en post allogreffe (taux de rechute notamment) et de toxicité (mortalité et morbidité post-greffe non liée à la rechute) ne sont pas disponibles, aucune conclusion formelle ou définitive ne peut être effectuée sur le positionnement de BLINCYTO par rapport à l'allogreffe, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution de l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles.

Données cliniques

- Une étude randomisée ouverte a comparé le blinatumomab à un traitement standard sur la survie globale. Les patients ont reçu soit du blinatumomab, soit un protocole de chimiothérapie laissé aux choix de l'investigateur parmi 4 protocoles prédéfinis selon le même schéma d'administration : 2 cycles de traitement d'induction puis

jusqu'à 3 cycles de consolidation supplémentaires et jusqu'à 12 mois de traitement d'entretien sous réserve d'avoir obtenu/maintenu une réponse médullaire au cours de la phase de traitement précédente.

Au total, 405 patients ont été randomisés : 271 dans le groupe blinatumomab et 134 dans le groupe traitement standard et 29/405 (7%) patients n'ont pas reçu de traitement (4/271 [1,5%] dans le groupe blinatumomab et 25/134 [18,7%] dans le groupe traitement standard.

- Bien qu'une augmentation de la survie globale (critère de jugement principal) statistiquement significatives (7,7 mois versus 4,0 mois) et du taux de rémission hématologique (43,9% versus 24,3%) a été observée dans le groupe blinatumomab par rapport au groupe traitement standard, des incertitudes sur l'intérêt clinique réel du blinatumomab persistent. En effet, l'objectif du traitement des patients est d'induire une rémission hématologique afin de conduire les patients vers l'allogreffe de CSH, meilleure opportunité thérapeutique dans la population ciblée par blinatumomab. On constate que dans le groupe blinatumomab et comparativement au groupe traitement standard :
 - le taux d'allogreffe de CSH a été plus faible (42,0% versus 54,5% chez les patients atteignant une RC/RCh/RCi), alors que les réponses hématologiques (RC/RCh/RCi) et moléculaires (MRD négative) ont été plus élevées dans le groupe blinatumomab ;
 - l'accès à l'allogreffe de CSH a été plus long dans le groupe blinatumomab suite à la réussite de la RC/RCh/RCi (11,3 mois versus 3,6 mois) ;
 - la mortalité à 100 jours post allogreffe sans avoir recours à un autre traitement anti-leucémique a été plus élevée (4 décès versus 0 décès), mais ces pourcentages ne reflètent pas les taux de mortalité attendus à ce stade selon les experts.
- Le profil de tolérance était cohérent avec celui observé lors de l'évaluation initiale avec une toxicité neurologique et un syndrome de relargage des cytokines plus élevés dans le groupe blinatumomab (61,0% versus 49,5% et 16,1% versus 0% respectivement). L'incidence des effets indésirables graves apparus sous traitement a également été plus élevée dans le groupe blinatumomab que dans le groupe traitement standard (61,8% versus 45,0%).

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par BLINCYTO est important
- BLINCYTO apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) par rapport aux protocoles de chimiothérapies utilisés dans la prise en charge des adultes présentant une LAL B Ph -, en rechute ou réfractaire.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 25 octobre 2017 (CT-16074) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »