

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 février 2016**

*L'avis de la Commission de la Transparence du 16 décembre 2015
a fait l'objet d'une audition le 20 janvier 2016 et a été adopté le 3 février 2016.*

blinatumomab**BLINCYTO 38,5 µg, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion**

Boîte de 1 flacon (poudre) + 1 flacon (solution) (34009 550 134 7 1)

Laboratoire AMGEN SAS

Code ATC (2015)	L01XC19 (Anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« BLINCYTO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. »

SMR	Important
ASMR	Dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus différents protocoles de chimiothérapie, BLINCYTO (blinatumomab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard des données cliniques soumises, BLINCYTO (blinatumomab) est un traitement de 2eme ligne et plus de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif chez l'adulte.
Recommandations	<p>L'étude TOWER a débuté en décembre 2013 et les résultats de l'analyse finale sur la survie globale seront disponibles courant 2016. La Commission s'étonne que les résultats des 2 analyses intermédiaires de la survie globale ne soient pas disponibles à ce jour, d'après les données communiquées par le laboratoire.</p> <p>La Commission souhaite réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et notamment dès la mise à disposition des résultats de l'étude de phase III comparative TOWER (résultats finaux attendus en 2016).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>23/11/2015 (procédure centralisée) AMM conditionnelle avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - obligation de mener à son terme l'étude TOWER comparant blinatumomab versus une chimiothérapie de référence chez les patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rechute ou réfractaire (résultats prévus pour 2016) <p>PGR Mesures additionnelles de minimisation du risque : mise en place de matériels éducationnels pour les professionnels de santé et les patients susceptibles de prescrire, dispenser ou d'utiliser BLINCYTO Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : mise en place d'une étude observationnelle sur l'efficacité et la sécurité du blinatumomab, son utilisation et les pratiques de traitement (résultats prévus pour 2021)</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Médicament orphelin (désignation 24 juillet 2009) Liste I 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.</p> <p>ATU cohorte octroyée le 01/10/2015 et modifiée le 22/10/2015 dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rémission hématologique complète, définie par un taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5% après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive, et avec présence d'une maladie résiduelle minimale (MRD) à un taux supérieur ou égal à 10^{-4} (indication ne faisant pas l'objet du présent avis). - le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
Classification ATC	<p>2015 L Agents antinéoplasiques et immunomodulants L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC19 blinatumomab</p>

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de la spécialité BLINCYTO (blinatumomab), médicament orphelin indiqué dans le traitement des patients adultes ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B sans chromosome Philadelphie (LAL B Ph-) en rechute ou réfractaire.

BLINCYTO (blinatumomab) est le premier anticorps monoclonal bispécifique (BiTE® pour Bi-specific T cell engager) qui se lie sélectivement au CD19 exprimé à la surface des cellules de lignée B et au CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. Il active ainsi les lymphocytes T

endogènes en induisant l'élimination spécifique des cellules B saines et malignes exprimant le CD19.

A noter que BLINCYTO (blinatumomab) est administré en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion. La pompe à perfusion utilisée pour administrer la solution pour perfusion de BLINCYTO (blinatumomab) doit être programmable, verrouillable et équipée d'une alarme. Les pompes élastomériques ne doivent pas être utilisées. Ces pompes à perfusion sont disponibles en France (marquage CE) et sont inscrites sur la LPPR.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« BLINCYTO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes.

L'hospitalisation est recommandée pour l'instauration du traitement au minimum pendant les 9 premiers jours du premier cycle et les 2 premiers jours du deuxième cycle.

Chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'atteinte du système nerveux central (SNC) cliniquement significative (voir rubrique 4.4), l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant les 14 premiers jours du premier cycle. Lors du second cycle, l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant 2 jours et l'évaluation clinique doit être basée sur la tolérance à BLINCYTO lors du premier cycle. Une attention particulière doit être exercée, car des cas d'apparition tardive de premiers événements neurologiques lors du second cycle ont été observés. Pour toutes les initiations des cycles ultérieurs et les reprises de traitement (par exemple si le traitement a été interrompu pendant 4 heures ou plus), la surveillance par un professionnel de santé ou une hospitalisation est recommandée.

Posologie

Les patients peuvent recevoir 2 cycles de traitement. Un cycle de traitement est constitué de 4 semaines de perfusion continue. Chaque cycle de traitement est séparé par une période de repos sans traitement de 2 semaines.

Les patients qui ont obtenu une rémission complète (RC/RCh*) après 2 cycles de traitement peuvent recevoir jusqu'à 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par BLINCYTO, sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Dose recommandée (pour les patients pesant au moins 45 kg) :

Cycle 1		Période de repos sans traitement de 2 semaines (Jours 29 à 42)	Cycle 2 et cycles ultérieurs (Jours 1 à 28)
Dose initiale Jours 1 à 7	Dose ultérieure Jours 8 à 28		
9 microgrammes/jour en perfusion continue	28 microgrammes/jour en perfusion continue		28 microgrammes/jour en perfusion continue

Recommandations concernant la prémédication et les traitements additionnels

Une injection par voie intraveineuse de 20 mg de dexaméthasone doit être administrée 1 heure avant le début de chaque cycle de traitement par BLINCYTO.

L'utilisation d'antipyrétique (par exemple paracétamol) est recommandée pour diminuer la pyrexie pendant les 48 premières heures de chaque cycle de traitement.

Une chimioprophylaxie intrathécale est recommandée avant et pendant le traitement par BLINCYTO pour prévenir une rechute neuro-méningée de la LAL.

Traitement de pré-phase chez les patients ayant une charge tumorale élevée

Chez les patients ayant un taux de blastes leucémiques médullaires $\geq 50\%$ ou un taux de blastes leucémiques dans le sang périphérique $> 15\,000/\text{microlitre}$, traiter par la dexaméthasone (sans dépasser 24 mg/jour).

Adaptations posologiques

L'arrêt temporaire ou définitif, le cas échéant, du traitement par BLINCYTO doit être envisagé en cas de survenue des toxicités sévères (grade 3) ou engageant le pronostic vital (grade 4) suivantes (voir rubrique 4.4) : syndrome de relargage de cytokines, syndrome de lyse tumorale, toxicité neurologique, élévation des enzymes hépatiques et toute autre toxicité cliniquement pertinente.

Si l'interruption du traitement après un événement indésirable n'excède pas 7 jours, poursuivre le même cycle jusqu'à un total de 28 jours de perfusion en incluant les jours avant et après l'interruption de ce cycle. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours en raison d'un événement indésirable, démarrer un nouveau cycle. Si la toxicité n'est pas résolue en 14 jours, arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO, à l'exception des cas décrits différemment dans le tableau ci-dessous [...] »

« Insuffisance hépatique

D'après les données de pharmacocinétique, aucun effet de la fonction hépatique initiale sur l'exposition au blinatumomab n'est attendu et une adaptation de la dose initiale n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO chez les enfants et adolescents n'ont pas encore été établies.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Remarque importante : Ne pas purger les tubulures une fois posées sur le patient, car cela entraînerait un bolus accidentel du BLINCYTO à administrer. BLINCYTO doit être perfusé sur une voie dédiée.

[...]

La solution pour perfusion de BLINCYTO est administrée en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion pendant une durée allant jusqu'à 96 heures. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne grave caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. La conséquence est l'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes. Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient¹.

¹ National Cancer Institute. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment—for health professionals.

La LAL peut être classée en fonction de la lignée d'appartenance des blastes : LAL de la lignée T et LAL de la lignée B, qui représente 75% à 85% des cas environ^{2,3}.

L'identification de la lignée d'appartenance ainsi que du degré de maturation des blastes se fait par la détection d'antigènes exprimés à la surface des cellules tumorales, qui sont spécifiques d'une lignée ou d'une autre et peuvent être exprimés à différents stades de la maturation de la cellule. Parmi ces antigènes, le CD19 est spécifique de la lignée B et est exprimé à quasiment tous les stades de maturation de la cellule de la lignée B⁴ mais pas sur les plasmocytes.

La LAL à précurseurs B avec LAL B Ph- est un sous-type de LAL. Le chromosome Philadelphie serait absent dans 64 à 85% des cas de LAL B^{3,5}.

Les patients adultes diagnostiqués avec une LAL B Ph- ont un âge médian de 34 à 39 ans. Le pronostic de la LAL B Ph- est très hétérogène en raison de l'existence de différents facteurs pronostiques défavorables, en lien avec la maladie (par exemple l'âge, les caractéristiques immunophénotypiques et cytogénétiques/moléculaires défavorables) ou la réponse au traitement dont la présence d'une maladie résiduelle positive (MRD+)^{6,7}.

Il s'agit d'une maladie rare. Selon les données de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS)⁸, on estime le nombre de nouveaux cas de LAL à 810 en 2012, dont 417 personnes âgées de 18 ans ou plus, 60% des cas survenant chez les hommes.

L'objectif du traitement d'induction de la LAL est l'obtention d'une rémission complète, correspondant à la disparition des blastes dans la moelle osseuse (proportion de blastes \leq 5%)

Le traitement⁷ est à visée curative, sauf exception, et repose sur :

- une polychimiothérapie intensive d'une durée de 6 mois environ. Celle-ci comporte successivement une phase d'induction puis de consolidation ;
- une prévention des atteintes neuroméningées par chimiothérapie intrathécale et irradiation encéphalique ;
- une chimiothérapie d'entretien ambulatoire pendant 2 ans ;
- pour certains patients, une allogreffe de cellules souches (CSH), seul traitement curatif.

Les molécules utilisées et ayant l'AMM sont notamment le cyclophosphamide, la vincristine, la L-asparaginase, certaines anthracyclines, le méthotrexate, la cytarabine, l'étoposide, la 6-mercaptopurine et les corticostéroïdes⁷.

L'existence d'un chromosome de Philadelphie (Ph) ou d'un transcrite de fusion BCR-ABL doit être connue car elle oriente précocement la prise en charge qui se fait alors de façon spécifique avec un inhibiteur de tyrosine kinase (comme l'imatinib en première intention puis le dasatinib en cas d'échec ou d'intolérance), associé à la chimiothérapie.

² Gökbüget N, Stanze D, Becket J et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012; 120:2032-41.

³ Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica* 2013; 98:1702-10.

⁴ Raponi S, De Propriis MS, Intoppa S, et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 1098-107.

⁵ Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:206-14

⁶ La maladie résiduelle positive correspond à la persistance de cellules blastiques anormales chez un patient en rémission.

⁷ HAS-INCA Guide ALD n° 30 « Leucémies aiguës de l'adulte ». Novembre 2011.

⁸ Monnereau A, Remontet L, Maynadié M et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 – Hémopathies malignes. 2013. InVS

Environ 50 à 55% des patients adultes porteurs d'une LAL seront en rechute moléculaire ou réfractaires au traitement^{9,10}.

La prise en charge des rechutes de LAL B Ph- et des formes réfractaires est difficile à standardiser car elle dépend de chaque situation. La base du traitement est une polychimiothérapie longue et intensive, adaptée à l'âge. Le pronostic vital est très défavorable et les patients décèdent de leur maladie en quelques mois, environ 4 à 6 mois.

Il existe un besoin thérapeutique important dans la prise en charge des patients atteints de LAL B Ph- en rechute ou réfractaire.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

La prise en charge de la LAL B Ph- en rechute ou réfractaire chez l'adulte repose sur différentes polychimiothérapies de rattrapage comprenant⁷ :

- de la cytarabine,
- de la fludarabine,
- des anthracyclines,
- des agents alkylants.

A noter l'obtention du statut de médicament orphelin¹¹, en juin 2013, pour l'inotuzumab, anticorps anti-CD22, dans la prise en charge des LAL B en rechute ou réfractaire. Une étude de phase III évaluant inotuzumab versus différents protocoles de chimiothérapies (groupe 1 : fludarabine, cytarabine et G-CSF, groupe 2 : cytarabine haute dose, groupe 3 : cytarabine et mitoxantrone) est en cours.

A noter également deux publications^{12,13} mentionnant l'usage hors-AMM de la clofarabine chez des patients adultes atteints de LAL B Ph-.

06.2 Autres technologies de santé

La greffe allogénique est actuellement le seul traitement curatif. Son succès est lié à l'âge du patient, à ses facteurs pronostics et à l'atteinte de la rémission complète².

► Conclusion

En conclusion, les comparateurs cliniquement pertinents de BLINCYTO (blinatumomab) dans la LAL B Ph- réfractaire ou en rechute font partie de stratégies thérapeutiques à base de polychimiothérapies conventionnelles utilisées dans la prise en charge de cette maladie (cytarabine, fludarabine, anthracyclines, agents alkylants).

⁹ Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 2010;95:589-96.

¹⁰ Tavernier E, Boiron JM, Hugué F et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007;21:1907-1914

¹¹ EMA/COMP/268991, Public summary of opinion on orphan designation, Inotuzumab ozogamicin for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukaemia, juin 2013

¹² Hugué F, Leguay T, Raffouxet E al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009;27:911-8.

¹³ Frey NV et Lugeret SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;126:589-96.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

BLINCYTO (blinatumomab) a obtenu par la FDA le statut de « breakthrough therapy » en juillet 2014.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (depuis le 23 novembre 2015)	Celle de l'AMM
Espagne	En cours d'évaluation	
Italie	En cours d'évaluation	
Royaume-Uni	En cours d'évaluation	
Suisse	AMM en cours d'évaluation	
Australie	AMM en cours d'évaluation	
Etats-Unis	Oui (depuis le 1 ^{er} octobre 2015)	« Centers for Medicare & Medicaid Services » (CMS) a approuvé le remboursement dans le cadre d'un « New Tech Add-On Payment » pour l'administration au cours d'une hospitalisation (1 ^{er} et 2 ^{ème} cycle) et en ambulatoire (cycles suivants) pour l'année fiscale 2016 (sujet à des réévaluations annuelles pour les années calendaires 2017 et 2018)
Canada	AMM en cours d'évaluation	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande d'inscription sur la liste collectivité de la spécialité BLINCYTO (blinatumomab), le laboratoire a fourni un dossier comportant deux études de phase II non comparatives :

- étude MT103-206 (étude de Topp et al., 2014¹⁴) de recherche de dose, qui a évalué 3 schémas posologiques chez 36 patients ayant une LAL B Ph- ou Ph+ en rechute ou réfractaire. Les doses étaient exprimées en dose/surface corporelle (m²), alors que la posologie de l'AMM a retenu une dose/jour. Dans la mesure où seulement 23 patients ont été traités à une posologie superposable à celle de l'AMM, cette étude ne sera pas détaillée dans le présent avis.
- étude MT103-211 (étude de Topp et al., 2015¹⁵) non comparative qui a évalué l'efficacité et la tolérance de blinatumomab chez 189 patients ayant une LAL B Ph- en rechute ou réfractaire.

Le laboratoire a également fourni des données issues d'une analyse de données historiques de 5 publications regroupant 1 139 patients ayant une LAL B en rechute ou réfractaire, afin de constituer un groupe contrôle pour l'interprétation et la mise en perspective des résultats.

Une étude de phase III (étude TOWER), randomisée, comparative versus 4 schémas différents de chimiothérapies de rattrapage, en ouvert, est en cours chez 400 patients adultes ayant une LAL B Ph- en rechute ou réfractaire. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de blinatumomab en termes de survie globale (OS). Deux analyses intermédiaires et une analyse finale sont prévues au protocole.

Les 4 protocoles de chimiothérapie sont :

- « le protocole FLAG » ± anthracyclines (idarubicine 10 mg/m² les jours 1 et 3 ; fludarabine 30 mg/m² les jours 1 à 5 ; cytarabine 2g/m² les jours 1 à 5). Les posologies sont adaptées chez les sujets âgés de plus de 60 ans.
- « le protocole HiDAC » : cytarabine (au moins 1 g/m²/jour) ± anthracyclines et/ou en association à d'autres agents tels que asparaginase, vinca-alcaloïdes, corticoïdes, étoposide ou agents alkylants ;
- un protocole à base de méthotrexate à fortes doses en association à d'autres agents tels que l'asparaginase, vinca-alcaloïdes, corticoïdes, étoposide ou agents alkylants ;
- un protocole à base de clofarabine seule ou en association.

L'étude a débuté en décembre 2013 et d'après les données communiquées par le laboratoire, les résultats des 2 analyses intermédiaires de la survie globale ne sont pas disponibles à ce jour. Les résultats de l'analyse finale sur la survie globale seront disponibles courant 2016.

¹⁴ Topp MS , Gokbuget N, Zugmaier G et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2014;32:4134-40.

¹⁵ Topp MS, Gokbuget N, Stein AS et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. The Lancet Oncology 2015;16:57-66.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase II MT103-211¹⁵

Etude MT103-211 ¹⁵	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de blinatumomab chez des patients adultes ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Ph-) en rechute ou réfractaire.
Méthode	Etude non comparative, ouverte, multicentrique.
Date et lieux de l'étude	Etude conduite du 6 décembre 2011 au 10 octobre 2013 (analyse principale) dans 37 centres répartis aux Etats-Unis et en Europe (Allemagne, Espagne, Italie, France ¹⁶ et Royaume Uni). Des données de suivi de tolérance ont été recueillies du 11 octobre 2013 au 30 mars 2014.
Population étudiée	
Principaux critères d'inclusion/non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients ≥ 18 ans ;- Patients ayant une LAL B Ph- dans l'une des situations suivantes :<ul style="list-style-type: none">• en rechute après une première rémission d'une durée ≤ 12 mois ou réfractaires d'emblée ;• en rechute ou réfractaires après le premier traitement de rattrapage ;• en rechute ou réfractaires dans les 12 mois suivant une allogreffe de CSH ;- Taux de blastes médullaires ≥ 10 % ;- Indice de performance ECOG ≤ 2 ;- Absence de LAL B Ph+ ou leucémie de Burkitt selon la classification de l'OMS ;- Absence d'antécédent d'une maladie cliniquement significative du système nerveux central (SNC) ;- Absence de greffe allogénique de CSH dans les 3 mois précédant le début du traitement par blinatumomab.
Déroulement de l'étude	L'étude s'est déroulée en 3 périodes : <ul style="list-style-type: none">- période de sélection (screening) durant jusqu'à 3 semaines ;- période de traitement jusqu'à 30 semaines et incluant 2 cycles initiaux de traitement et 3 cycles de consolidation ;- période de suivi, débutant après la fin du dernier cycle et jusqu'à 24 mois après l'instauration du traitement. Au cours de la phase de suivi, les patients éligibles ont pu recevoir une allogreffe de CSH.
Traitement	Cycles de traitement par blinatumomab <ul style="list-style-type: none">- <u>1er cycle de traitement</u> Blinatumomab est instauré, en perfusion intraveineuse continue, à la dose de 9 µg/jour pendant les 7 premiers jours de traitement, puis la dose est augmentée à 28 µg/jour pour les 3 semaines restantes.- <u>cycles suivants</u> (2 cycles initiaux de traitement et jusqu'à 3 cycles de consolidation) Blinatumomab est administré à la dose fixe de 28 µg/jour tous les jours pendant 4 semaines suivie d'un intervalle sans traitement de 2 semaines (correspondant à un cycle).- <u>retraitement</u> Les patients en rechute hématologique durant la phase de suivi peuvent être retraités (une dose à 9 µg/jour pendant les 7 premiers jours du 1er cycle de retraitement, suivi par une dose de 28 µg/jour à partir de la 2ème semaine et pour les cycles suivants). Co-traitement Au cours de la période de sélection, un traitement par dexaméthasone (10 à 24 mg /m ² /jour, 5 jours) pouvait être administré afin d'éviter un syndrome de relargage de

¹⁶ En France, 4 centres ont participé et 24 patients ont été inclus dans cette étude

	<p>cytokines et la fièvre chez les patients présentant un taux de blastes médullaires > 50%, taux de blastes sanguins \geq 15 000/μl, ou un taux élevé de LDH témoignant de la progression rapide de la maladie.</p> <p>Au cours de la phase de traitement, l'administration de dexaméthasone 20 mg (IV) était recommandée pour tous les patients, 1h avant l'administration de blinatumomab.</p> <p>Les patients recevaient également une chimioprophylaxie intrathécale la semaine précédant le début du traitement par le blinatumomab conformément aux recommandations nationales.</p>
Critère de jugement principal	<p>Taux de rémission complète (RC) ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) au cours des 2 premiers cycles de traitement.</p> <p>La RC est définie par un taux de blastes médullaires \leq 5%, avec absence de signes cliniques de la maladie et une récupération hématologique complète (plaquettes > 100 000/μL et nombre absolu de neutrophiles > 1 000/μL).</p> <p>La RCh est définie par un taux de blastes médullaires \leq 5%, avec absence de signes cliniques de la maladie et une récupération hématologique partielle (plaquettes > 50 000/μL et nombre absolu de neutrophiles > 500/μL).</p>
Parmi les autres critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - délai médian de réponse RC ou RCh ; - temps médian jusqu'à la rechute hématologique : durée entre la date de rémission documentée (RC/RCh) et la date de rechute hématologique documentée, ou du décès quelle qu'en soit la cause ; - recours à l'allogreffe de CSH après traitement ; - survie globale (OS : Overall Survival) : durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause ; - taux de maladie résiduelle minimale (définie comme < 10^{-4} blastes médullaires, mesurée par PCR).
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur la base de la méthode de « Simon en 2 étapes », avec une 3ème étape (analyse principale).</p> <p>Un total d'au moins 140 patients devait être inclus pour être en mesure d'observer un taux de RC/RCh de 45%.</p> <p>Une étape additionnelle était prévue au protocole pour évaluer les conséquences neurologiques du traitement. Il était prévu d'inclure 30 patients supplémentaires pour évaluer les conséquences neurologiques du traitement à partir d'examens radiologiques par rapport à l'inclusion.</p>
Analyse statistique	<p>De nombreuses analyses en sous-groupes ont été prévues. Parmi ces analyses, figure les analyses selon le taux de blastes médullaires à l'inclusion (< 50%/ \geq 50%), l'âge ou les antécédents de greffe allogénique (oui /non).</p> <p>Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population PAS (Primary Analysis Set), définie par l'ensemble des patients inclus dans les trois premières étapes de l'étude ayant reçu au moins une dose de blinatumomab.</p> <p>L'analyse de la tolérance a été réalisée chez tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude.</p>

Résultats :

Les données d'efficacité présentées sont issues de l'analyse principale de l'efficacité (prévue à la date du 10 octobre 2013).

Effectifs de l'étude

Un total de 189 patients a été inclus dans l'étude et a reçu un traitement par blinatumomab, ils constituent la population d'analyse de l'efficacité.

A la date de l'analyse principale, 61,9% (117/189) des patients ont terminé l'étude et les raisons les plus fréquentes d'arrêt ont été le décès du patient (60,8%; 115/189). Un total de 5,3% des patients (10/189) a terminé les 5 cycles de traitement.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients était de 39 ans (min-max 18-79) et la majorité était composée d'hommes (63%). Un total de 16 patients (8,5%) était réfractaire et 173 patients (91,5%) étaient en rechute. Cent-huit patients (57,1%, 108/189) étaient en rechute ou réfractaires après un traitement

de rattrapage. Soixante-quatre patients (n=64, 33,9%) avaient déjà reçu une allogreffe de cellules souches. Enfin, 76,6% (145/189) des patients avaient un taux de blastes médullaires égal ou supérieur à 50%.

Un total de 86% des patients (n=162) a reçu de la dexaméthasone au cours de la phase de traitement par blinatumomab.

Tableau 1 : Etude MT103-211 – Caractéristiques des patients inclus dans l'étude MT103-211

	Total (N=189)
Sexe, n (%)	
Hommes	119 (63,0)
Femmes	70 (37,0)
Âge médiane (min ; max)	39 (18 ; 79)
Région géographique	
Europe	95 (50,3)
Etats-Unis	94 (49,7)
Stade de la maladie selon les critères d'inclusion, n (%)	
Réfractaire au traitement initial	16 (8,5)
En première rechute avec une durée de rémission ≤ 12 mois	23 (12,2)
En rechute ou réfractaires après traitement de rattrapage (2ème rechute ou plus)	108 (57,1)
En rechute ou réfractaires ≤ 12 mois suivant une allogreffe de CSH	39 (20,6)
Critère d'inclusion non rempli	3 (1,6)
Nombre de rechutes antérieurs, n (%)	
0 (= réfractaire au traitement initial)	16 (8,5)
1 rechute	107 (56,6)
2 rechutes	46 (24,3)
> 2 rechutes	20 (10,6)
Antécédent d'allogreffe et rechutes antérieures, n (%)	
Oui	64 (33,9)
Non (pas d'allogreffe)	125 (66,1)
0 rechute (= réfractaire au traitement initial)	16 (8,5)
1 rechute	84 (44,4)
2 rechutes	22 (11,6)
> 2 rechutes	3 (1,6)
Nombre de traitements de rattrapage antérieurs, n (%)	
0	38 (20,1)
1	77 (40,7)
2	42 (22,2)
> 2	32 (16,9)

Critère de jugement principal : taux de RC ou de RCh après 2 cycles de traitement

Après 2 cycles de traitement, le taux de rémission complète (RC) ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) a été de 42,9% (81/189) (IC₉₅% [35,7 ; 50,2]).

Soixante-trois (n=63) et 18 patients ont respectivement présenté une RC et une RCh après 2 cycles de traitement, soit un pourcentage de RC de 33,3% et de RCh de 9,5%.

Tableau 2 : Etude MT103-211 – Meilleure réponse RC ou RCh après 2 cycles de traitement

	Total N=189 (%)
RC ou RCh, n (%) [IC_{95%}]	81 (42,9) [35,7 ; 50,2]
RC ¹⁷ , n (%) [IC _{95%}]	63 (33,3) [26,7 ; 40,5]
RCh ¹⁸ , n (%) [IC _{95%}]	18 (9,5) [5,7 ; 14,8]
Moelle osseuse hypoplasique ou aplasique non blastique ¹⁹ , n (%) [IC _{95%}]	17 (9,0) [5,3 ; 14,0]
Rémission partielle ²⁰ , n (%) [IC _{95%}]	5 (2,6) [0,9 ; 6,1]
Non répondeurs, n (%)	86 (45)
Progression de la maladie	27 (14,3)
Absence de réponse	41 (21,7)
Pas d'évaluation de la réponse	18 (9,5)

Parmi les analyses en sous-groupe du critère principal, le facteur qui semble le plus corrélé aux taux de réponse a été le pourcentage de blastes médullaires à l'inclusion. Le taux de RC/RCh a été plus important chez les patients ayant un taux de blastes à l'inclusion < 50% versus ceux ayant un taux > 50% : 72,9% (43/59), versus 29,2% (38/130). Ces résultats sont exploratoires et aucun test statistique ne permet de les comparer.

Autres critères secondaires et exploratoires de jugement

- délai médian de réponse RC ou RCh

Le délai médian de réponse en termes d'obtention d'une RC ou RCh a été de 2,3 mois. Cette analyse n'a pas été limitée aux seuls patients ayant obtenu une réponse dans les 2 premiers cycles de traitement (n=81) mais a inclus l'ensemble des patients ayant obtenu une RC/RCh au cours de l'étude (n=82).

- temps jusqu'à la rechute hématologique

Parmi les patients ayant obtenu une RC/RCh au cours de l'ensemble de l'étude (n=82), 45,1% (37/82) ont été en rémission à la date de l'analyse. Le temps médian jusqu'à la rechute hématologique pour les patients ayant obtenu une RC/RCh au cours de l'ensemble de l'étude a été de 6,7 mois (IC_{95%} [5,1 ; NE]), après un suivi médian de 8 mois.

- recours à l'allogreffe

Sur les 81 patients ayant obtenu une RC/RCh après 2 cycles de traitement par blinatumomab, 32 patients (39,5% ; IC_{95%} [28,8 ; 51]) ont bénéficié d'une allogreffe sans avoir recours à un autre traitement soit 16,9% de l'ensemble des patients participant à l'étude. Parmi les 32 patients ayant bénéficié d'une allogreffe suite à l'obtention d'une RC/RCh, 5 avaient déjà reçu une allogreffe précédemment et 27 n'en avaient jamais eu.

En plus des 32 patients ayant reçu une allogreffe de CSH suite à l'obtention de RC/RCh après 2 cycles de traitement par blinatumomab, 16 autres patients ont pu bénéficier d'une allogreffe :

- o 10 patients (5,3%) en l'absence d'obtention ou de maintien d'une rémission sous blinatumomab
- o 5 patients (2,6%) après une hypoplasie ou aplasie médullaire non blastique induite par blinatumomab ;

¹⁷ Taux de blastes médullaires ≤ 5%, avec absence de signes cliniques et récupération hématologique complète (plaquettes > 100 000/μL et nombre absolu de neutrophiles > 1 000/μL).

¹⁸ Taux de blastes médullaires ≤ 5%, avec absence de signes cliniques de la maladie et récupération hématologique partielle (plaquettes > 50 000/μL et nombre absolu de neutrophiles > 500/μL).

¹⁹ Taux de blastes médullaires ≤ 5%, et récupération hématologique insuffisante (plaquettes ≤ 50 000/μL et nombre absolu de neutrophiles ≤ 500/μL).

²⁰ Taux de blastes médullaires entre 6% et 25%, avec une réduction d'au moins 50% par rapport à la valeur initiale.

- 1 patient (0,5%) après avoir obtenu une RC/RCh sous blinatumomab et avoir reçu à posteriori un traitement anti-leucémique autre que le blinatumomab.

La mortalité à 100 jours après l'allogreffe de CSH a été de 11% (IC_{95%} [0,0 ; 23,4]).

- survie globale

A la date du 10 octobre 2013, la médiane de survie globale a été de 6,1 mois (IC_{95%} [4,2 ; 7,5]), avec un suivi médian de 9,8 mois.

Les taux de survie à 6 mois et à 12 mois ont été respectivement de 50% (IC_{95%} [43 ; 57]) et de 28% (IC_{95%} [20 ; 36]).

- taux de maladie résiduelle minimale (MRD)

Parmi les 81 patients ayant obtenu une RC/RCh après 2 cycles de traitement par blinatumomab, 73 disposaient d'une évaluation de la MRD. Dans ce sous-groupe, la réponse moléculaire MRD négative, définie comme un taux de blastes médullaires inférieur à 10^{-4} , a été observée chez 82,2% des patients (60/73).

8.1.2 Autres données issues d'une analyse de données historiques

Dans l'attente de données comparatives, le laboratoire a proposé des données issues d'une analyse de données historiques de 5 publications (soit 1 139 patients). Il s'agit d'une analyse combinée de données recueillies dans différentes études antérieures menées dans 11 centres en Europe et aux Etats Unis entre 1990 et 2012.

L'objectif principal était l'estimation des pourcentages de rémission complète hématologique (RC) chez les patients atteints d'une LAL B Ph- en rechute ou réfractaires après un traitement de rattrapage, excepté les patients avec une première rémission d'une durée supérieure à 12 mois après la première chimiothérapie de rattrapage. La définition de la rémission complète n'était pas homogène entre les études et n'incluait pas toujours la récupération hématologique partielle (RCh), contrairement à l'étude de phase II.

Le critère de jugement a été comparé aux résultats de l'étude MT103-211 en le pondérant sur les principales caractéristiques des patients et notamment l'âge, l'antécédent d'allogreffe (oui/non) et les lignes de traitements antérieurs.

L'analyse principale a porté sur les données de 1 080 patients (population d'analyse de l'efficacité) atteints de LAL B en rechute ou réfractaires et traités par les polychimiothérapies conventionnelles. Le pourcentage de rémission complète après une chimiothérapie de rattrapage, a été estimé à 24% (IC_{95%} [20 ; 27]) ; le pourcentage de RCh n'a pas été estimé.

La médiane pondérée de survie globale a été de 3,3 mois (IC_{95%} [2,8 ; 3,6]).

Une analyse post-hoc avec ajustement sur le score de propension a montré des résultats similaires (Odds ratio de la RC en faveur des patients traités par BLINCYTO (blinatumomab)).

Plusieurs faiblesses méthodologiques doivent être soulignées dans la mise en perspective de ces résultats avec ceux observés dans l'étude de phase II :

- les patients de la cohorte historique n'ont pas les mêmes caractéristiques que ceux de la phase II et notamment en termes de patients ayant déjà reçu un traitement de rattrapage ou d'antécédents d'allogreffe
- les patients de la cohorte historique ont été inclus entre 1990 et 2012, ce qui présente un risque de biais quant à la prise en charge de ces patients qui a évolué au cours des dix dernières années ;
- les biais potentiels liés à un schéma non randomisé, ouvert et comparaison à une cohorte historique comportent notamment le biais de sélection, le biais de suivi, et le biais de mesure.

En conséquence, la mise en perspective du pourcentage de rémission complète obtenu après 2 cycles de traitement par blinatumomab à ces données historiques ne permet pas une évaluation sans biais de la quantité de l'effet.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude MT103-211

Le profil de tolérance de BLINCYTO (blinatumomab) chez des sujets adultes ayant une LAL B Ph-en rechute ou réfractaire repose sur les données de l'étude MT103-211 (n=189). A la date de l'analyse principale de l'efficacité prévue à la date du 10 octobre 2013, la durée médiane d'exposition a été de 42,2 jours. Le nombre médian de cycles débutés est de 2,0 (min-max : 1 ; 6) et le nombre médian de cycles achevés est de 1,0 (min-max : 0 ; 5). Deux patients ont été retraités par blinatumomab après une rechute.

La dose médiane cumulée absolue reçue sur l'ensemble de la période d'administration est de 654,971 µg (min- max : 10,8 - 4070,05). La quasi-totalité (99,5% ; 188/189) des patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) au cours du traitement ; pour 34 d'entre eux (18% des patients) cet EI a conduit à l'arrêt définitif du traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés et ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été : sepsis (2,1%, 4/189), encéphalopathie (1,6%, 3/189) ainsi que augmentation des ASAT, PAL, progression de la maladie, maux de tête, désorientation, douleurs musculaires et troubles respiratoires (1,1%, 2/189 pour chaque événement).

Les EI de grades ≥ 3

Au total, 155 patients (82%) ont présenté un EI de grade ≥ 3. Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents (incidence ≥ 10%) ont été la neutropénie fébrile (25,4% ; 48/189), la neutropénie (15,9% ; 30/189) et l'anémie (14,3% ; 27/189).

Des EI de grade 4 ont été rapportés chez 29,6% des patients (56/189).

Les EI graves (EIG)

Un total de 69 patients (36,5%) a présenté un EIG considéré comme lié au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été au sein des catégories SOC suivantes :

- « infections » : 8,5% (16/189) avec 2,1% de pneumonies
- « affections hématologiques » : 6,9% (13/189) avec 3,2% de neutropénies fébriles
- « affections du système nerveux » : 12,2% (23/189) avec 2,6% d'encéphalopathies, et de tremblements.

Décès

L'incidence des EI conduisant au décès a été de 14,8% (28/189), principalement en raison d'infections (n=17, 9%) (cf. tableau 3).

Tableau 3 : événements indésirables d'issue fatale, par classe MedDRA (population de tolérance)

	MT103-211 (N=189) n (%)
Nombre total de patients avec des EI d'issue fatale	28 (14,8%)
Infections	17 (9,0%)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (excluant kystes et polypes)	4 (2,1%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2 (1,1%)
Affections gastro-intestinales	1 (0,5%)
Affections du système nerveux	1 (0,5%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1 (0,5%)
Affections du rein et des voies urinaires	1 (0,5%)
Affections vasculaires	1 (0,5%)

EI d'intérêt particulier

- événements neurologiques

Au cours de l'étude, 51,9% (98/189) des patients ont eu au moins un EI neurologique.

Il s'agissait de tremblements, étourdissements, encéphalopathie, paresthésie, aphasie, et état confusionnel. Le délai médian d'apparition du premier événement neurologique a été de 9 jours.

Un total de 29 patients a eu des EI neurologiques qui ont conduit à l'arrêt définitif du traitement et l'encéphalopathie représentait près de la moitié des événements entraînant l'arrêt. Les EIG d'origine neurologique ont été de 16,4% (31/189).

Aucun événement neurologique d'issue fatale n'a été rapporté à la date d'analyse principale de l'efficacité (10 octobre 2013).

- syndrome de relargage des cytokines

Un relargage des cytokines a été rapporté chez 24 patients (12,7%), tous ont été considérés comme liés au traitement. La majorité est survenue au cours du cycle 1 entre J1 et J7, malgré le co-traitement par dexaméthasone chez 86% des patients. Trois patients (2%) ont eu un relargage des cytokines de grade 3.

Les signes cliniques les plus fréquents ont été de la fièvre, des douleurs abdominales, des malaises, des crampes, des douleurs musculaires et une faiblesse généralisée. Aucun n'a entraîné de décès.

- élévation des enzymes hépatiques

Une élévation des enzymes hépatiques au cours du traitement a été rapportée chez 27,5% des patients (52/189). Les anomalies les plus fréquentes ont concerné les ALAT (12,7%), les ASAT (11,1%) et l'augmentation de la bilirubine (7,9%). Plus de la moitié (30/52) des anomalies hépatiques sont apparues au cours du cycle 1 entre J1 et J7.

L'incidence des EI d'élévation des enzymes hépatiques de grade ≥ 3 a été de 15,3%. Aucun n'a entraîné de décès.

- infections

Au total, 63% des patients (119/189) ont eu une infection et notamment des pneumonies (9,5%) et septicémies (6,9%) et des infections respiratoires (5,3%).

L'incidence des infections de grade ≥ 3 a été de 35,4% et 17 patients (9%) sont décédés suite à des infections le plus fréquemment dues à une septicémie (n=4) ainsi qu'une pneumonie, choc septique et infections fongiques (n=1 pour chacun).

Les EIG infectieux les plus fréquemment rapportés sont la pneumonie (4,8%), la septicémie (4,8%) et les infections liées au dispositif (3,7%).

Résultats sur la cohorte additionnelle d'évaluation des conséquences neurologiques du traitement (analyse finale de la tolérance du 20 juin 2014)

Au total, 36 patients supplémentaires ont été recrutés lors d'une étape additionnelle, prévue au protocole de l'étude MT103-211. L'objectif était d'évaluer, par IRM, les événements neurologiques associés à blinatumomab au travers de 13 évaluations. A la fin de l'étude et par rapport à l'inclusion, 23 patients ne présentaient aucun événement neurologique (versus 27 à l'inclusion), 6 patients un trouble neurologique (versus 4 à l'inclusion), 4 patients deux troubles neurologiques (versus 1 à l'inclusion), 1 patient trois troubles neurologiques (versus 3 à l'inclusion) et 1 patient avait plus de 6 troubles neurologiques. A la fin de l'étude, le nombre moyen de tests neurologiques avec des troubles était de 0,7 versus 0,4 à l'inclusion (p=NS).

Lorsque l'on s'intéresse à l'ensemble de la population, soit 225 patients (189 patients + 36 patients) et lors de l'analyse finale de tolérance (20 juin 2014), la quasi-totalité (99,6% ; 224/225) des patients a eu au moins un événement indésirable au cours du traitement ; pour 34 d'entre eux (18% des patients) cet EI a conduit à l'arrêt définitif du traitement.

S'agissant de la tolérance neurologique, 50% (113/225) des patients ont eu au moins un EI neurologique avec principalement (fréquence > 10%) : tremblements et étourdissements. Les EIG d'origine neurologique ont été de 17,3% (39/225). Deux décès suite à un événement neurologique ont été rapportés : encéphalopathie et encéphalopathie métabolique. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié.

8.2.2 Données issues du PGR

Le plan de gestion des risques européen de BLINCYTO (blinatumomab), incluant un plan de minimisation des risques, prévoit le suivi des risques « importants » suivants :

- risques identifiés : événements neurologiques, infections, syndrome de relargage de cytokines, réaction à la perfusion, syndrome de lyse tumorale, syndrome de fuite capillaire, élévation des enzymes hépatiques, erreurs médicamenteuses, neutropénie fébrile et neutropénie, diminution des immunoglobulines.
- risques potentiels : utilisation hors-AMM, leucoencéphalopathie.

8.2.3 Données issues du RCP

Le RCP mentionne les éléments suivants dans la partie effets indésirables :

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables présentés dans cette rubrique ont été identifiés dans l'étude clinique pivot (N = 189).

Les effets indésirables les plus graves qui peuvent survenir pendant le traitement par le blinatumomab sont : infections (31,7%), événements neurologiques (16,4%), neutropénie/neutropénie fébrile (15,3%), syndrome de relargage de cytokines (0,5 %) et syndrome de lyse tumorale (0,5%).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : réactions à la perfusion (67,2 %), infections (63,0%), pyrexie (59,8%), céphalées (34,4 %), neutropénie fébrile (28 %), œdème périphérique (25,9%), nausées (24,3%), hypokaliémie (23,8%), constipation (20,6%), anémie (20,1%), toux (18,5%), diarrhée (18,0%), tremblement (17,5 %), neutropénie (17,5%), douleurs abdominales (16,9%), insomnie (15,3%), fatigue (15,3 %) et frissons (15,3%). »

[...]

« Description d'effets indésirables sélectionnés

Événements neurologiques

Dans l'étude clinique pivot (N=189), 51,9% des patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables neurologiques (incluant des troubles psychiatriques), impliquant essentiellement le système nerveux central. Des effets indésirables neurologiques graves et de grade ≥ 3 ont été observés respectivement chez 16,4% et 12,7% des patients ; les plus fréquents étaient : encéphalopathie, tremblement et état confusionnel. Une encéphalopathie fatale a été rapportée ; cependant, la majorité des événements neurologiques (74,5 %) ont été cliniquement réversibles et se sont résolus après l'interruption de BLINCYTO (blinatumomab). Le délai médian de survenue d'un événement neurologique était de 9 jours.

Infections

Des infections fongiques, bactériennes et virales engageant le pronostic vital ou d'issue fatale (grade ≥ 4) ont été rapportées chez des patients traités par BLINCYTO (blinatumomab). De plus, des réactivations d'infections virales (par exemple Polyomavirus (BK)) ont été observées. L'incidence d'infections graves était plus élevée chez les patients ayant un score de performance ECOG initial de 2 que chez les patients ayant un score de performance ECOG < 2 . Pour la prise en charge clinique des infections, voir rubrique 4.4.

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Dans l'étude clinique pivot (N=189), des réactions graves de SRC ont été rapportées chez 0,5% des patients, le délai médian de survenue étant de 2 jours. Pour la prise en charge clinique du SRC, voir rubrique 4.4.

Élévation des enzymes hépatiques

Dans l'étude clinique pivot (N=189), des élévations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez 27,5 % des patients. Des effets indésirables graves et de grade ≥ 3 (tels qu'augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT et augmentation de la bilirubinémie) ont été observés respectivement chez 2,1% et 15,3% des patients. Le délai médian jusqu'au premier événement était de 3 jours à compter du début du traitement par BLINCYTO (blinatumomab). Les effets indésirables hépatiques ont été généralement de courte durée et se sont résolus rapidement,

souvent sans interruption du traitement par BLINCYTO (blinatumomab). Pour la prise en charge clinique de l'élévation des enzymes hépatiques, voir rubrique 4.4.

Leucoencéphalopathie incluant leucoencéphalopathie multifocale progressive

La leucoencéphalopathie a été rapportée. Les patients dont l'IRM ou la TDM cérébrale était évocateur d'une leucoencéphalopathie présentaient des événements indésirables graves concomitants incluant état confusionnel, tremblement, troubles cognitifs, encéphalopathie et convulsions. Bien qu'il existe un risque de développement de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), aucun cas de LEMP n'a été rapporté dans l'étude pivot. »

08.3 Programme d'études

- dans le traitement des LAL B Ph- en rechute ou réfractaire, chez l'adulte (indication faisant l'objet du présent avis)

Une étude de phase III (étude TOWER), randomisée, comparative versus 4 schémas différents de chimiothérapies de rattrapage, en ouvert, est en cours chez 400 patients adultes ayant une LAL B Ph- en rechute ou réfractaire. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de blinatumomab en termes de survie globale (OS). Deux analyses intermédiaires et une analyse finale sont prévues au protocole.

Les 4 protocoles de chimiothérapie sont :

- « le protocole FLAG » ± anthracyclines (idarubicine 10 mg/m² les jours 1 et 3 ; fludarabine 30 mg/m² les jours 1 à 5 ; cytarabine 2g/m² les jours 1 à 5). Les posologies sont adaptées chez les sujets âgés de plus de 60 ans.
- « le protocole HiDAC » : cytarabine (au moins 1 g/m²/jour) ± anthracyclines et/ou en association à d'autres agents tels que asparaginase, vinca-alcaloïdes, corticoïdes, étoposide ou agents alkylants ;
- un protocole à base de méthotrexate à fortes doses en association à d'autres agents tels que l'asparaginase, vinca-alcaloïdes, corticoïdes, étoposide ou agents alkylants ;
- un protocole à base de clofarabine seule ou en association.

L'étude a débuté en décembre 2013 et les résultats de l'analyse finale sur la survie globale seront disponibles courant 2016. D'après les éléments communiqués par le laboratoire, les résultats des analyses intermédiaires de la survie globale ne sont pas disponibles à ce jour.

- dans le traitement des LAL B Ph+, chez la personne âgée nouvellement diagnostiquée (>65 ans)

Etude de phase II évaluant la tolérance et l'efficacité de blinatumomab et de la polychimiothérapie ou de dasatinib, prednisone et blinatumomab dans le traitement des patients âgés nouvellement diagnostiqués avec une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL B de l'adulte avec t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1).

- dans la LAL B avec présence d'une maladie résiduelle minimale chez l'adulte

Etude de phase II non comparative (NCT00560794 00103202) évaluant l'efficacité de blinatumomab.

Etude de phase II confirmatoire (NCT01207388 001030203) de l'efficacité de blinatumomab.

- dans le traitement des LAL B Ph+ en rechute ou réfractaire chez l'adulte

Etude de phase II non comparative (étude ALCANTARA)

- dans le traitement de la LAL B à BCR-ABL-négative chez l'adulte

Etude de phase III évaluant l'efficacité de la polychimiothérapie associée à blinatumomab comparée à la chimiothérapie d'induction seule dans le traitement des patients nouvellement diagnostiqués avec une leucémie aiguë lymphoblastique de la lignée B non-récepteur tyrosine kinase (ABL)-négative avec BCR-c-abl oncogène 1.

- dans le traitement de la LAL B de l'enfant

Etude de phase II non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance de l'anticorps blinatumomab (chez des enfants et adolescents ayant une LAL B en rechute ou réfractaire).

Etude de phase III (NCT02393859 20120215) évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance de blinatumomab comme traitement de consolidation versus chimiothérapie de consolidation conventionnelle chez des patients pédiatriques ayant une LAL B avec risque élevé d'une première rechute.

Etude de phase III (NCT02101853 20139021), randomisée, stratifiée par risque, de blinatumomab chez des patients ayant une LAL B de l'enfance en première rechute.

- dans le traitement du lymphome non-hodgkinien

Etude de phase I, multicentrique, en ouvert, évaluant la sécurité d'emploi et la tolérance d'une perfusion continue de blinatumomab chez des patients ayant un lymphome non hodgkinien en rechute.

08.4 Résumé & discussion

Le blinatumomab (BLINCYTO) a obtenu une AMM conditionnelle le 23 novembre 2015 dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

Efficacité

Les données d'efficacité et de tolérance de BLINCYTO (blinatumomab) sont issues d'une étude de phase II non comparative (étude MT103-211¹⁵) qui a inclus 189 patients ayant une LAL B Ph- en rechute ou réfractaire.

L'âge médian était de 39 ans et la majorité était des hommes (63%). Un total de 16 patients (8,5%) était réfractaire et 173 patients (91,5%) étaient en rechute ; il s'agit d'une population à pronostic défavorable. Cent-huit patients (57,1%, 108/189) étaient en rechute ou réfractaires après un traitement de rattrapage. Soixante-quatre patients (n=64, 33,9%) avaient déjà reçu une allogreffe de cellules souches. Enfin, 76,6% (145/189) des patients avaient un taux de blastes médullaires égal ou supérieur à 50%.

Les patients ont été traités par blinatumomab à la dose de 9 µg/jour en injection intraveineuse continue pendant les 7 premiers jours de traitement, puis à la dose de 28 µg/jour pour les 3 semaines restantes. Au cours des cycles suivants - comprenant 2 cycles initiaux de traitement et jusqu'à 3 cycles de consolidation - blinatumomab était administré à la dose fixe de 28 µg/jour tous les jours pendant 4 semaines suivie d'un intervalle sans traitement de 2 semaines (correspondant à un cycle). L'administration de dexaméthasone 20 mg (IV) était recommandée pour tous les patients, 1h avant l'administration de blinatumomab.

S'agissant du critère principal de jugement, le taux de rémission complète (RC) ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) après 2 cycles de traitement par blinatumomab a été de 42,9% (81/189) (IC_{95%} [35,7 ; 50,2]), avec 33,3% (n=63) de RC et 9,5% (n=18) de RCh. Le délai médian de réponse pour obtenir une rémission (RC/RCh) a été de 2,3 mois.

Les résultats des principaux critères de jugement secondaires et exploratoires suggèrent :

- une médiane de survie globale de 6,1 mois (IC_{95%} [4,2 ; 7,5]), avec un suivi médian de 9,8 mois.
- un pourcentage de recours à la greffe allogénique de 39,5% (IC_{95%} [28,8 ; 51]) (n=32) chez les 81 patients ayant obtenu une rémission (RC/RCh) après 2 cycles de traitement par blinatumomab soit 16,9% de l'ensemble des patients participant à l'étude. Parmi ces patients, on note que 5 avaient déjà bénéficié d'une allogreffe.
- une réponse moléculaire MRD négative, définie comme un taux de blastes médullaires inférieur à 10⁻⁴, obtenue chez 82,2% (60/73) des patients en rémission (RC/RCh) après 2

cycles de traitement par blinatumomab et pour lesquels une évaluation de la MRD a été réalisée.

Dans l'attente de données comparatives, le laboratoire a proposé des données issues d'une analyse combinée de données historiques recueillies dans 5 études antérieures menées en Europe et aux Etats-Unis entre 1990 et 2012. Le pourcentage de rémission complète après une chimiothérapie de rattrapage a été estimé à 24% (IC_{95%} [20 ; 27]). Le pourcentage de RCh n'a pas été estimé. En raison des nombreuses limites méthodologiques évoquées, la mise en perspective du pourcentage de rémission complète obtenu après 2 cycles de traitement par blinatumomab à ces données historiques ne permet pas une évaluation non biaisée de la quantité de l'effet.

Tolérance

La quasi-totalité (99,5% ; 188/189) des patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) au cours du traitement ; pour 34 d'entre eux (18% des patients) cet EI a conduit à l'arrêt définitif du traitement.

L'incidence des EI conduisant au décès a été de 14,8% (n=28) dans l'étude MT103-211 (28/189), principalement liés aux infections (n=17).

BLINCYTO (blinatumomab) présente un profil de toxicité particulier incluant notamment :

- une toxicité neurologique et 51,9% (98/189) des patients ont eu au moins un EI neurologique. Il s'agissait de tremblements, étourdissements, encéphalopathie, paresthésie, aphasie, et état confusionnel. Le délai médian d'apparition du premier événement neurologique a été de 9 jours. Un total de 4,8% des patients a eu des EI neurologiques qui ont conduit à l'arrêt définitif du traitement et l'encéphalopathie représentait près de la moitié des événements entraînant l'arrêt. Aucun événement neurologique d'issue fatale n'a été rapporté à la date de l'analyse principale de l'efficacité (10 octobre 2013), mais 2 événements neurologiques d'issue fatale ont été rapportés après cette date (analyse finale de la tolérance le 20 juin 2014).
- un risque de syndrome de relargage des cytokines, malgré un cotraitement par dexaméthasone IV chez 86% (n=162) des patients. Un relargage des cytokines a été rapporté chez 24 patients (12,7%), tous ont été considérés comme liés au traitement
- une toxicité hépatique avec élévation des enzymes hépatiques chez 27,5% des patients (52/189). Les anomalies les plus fréquentes ont concerné les ALAT (12,7%), les ASAT (11,1%) et l'augmentation de la bilirubine (7,9%). Plus de la moitié (30/52) des anomalies hépatiques sont apparues au cours du cycle 1 entre J1 et J7. L'incidence des EI d'élévation des enzymes hépatiques de grade ≥ 3 a été de 15,3%. Aucun EI hépatique n'a entraîné de décès.
- un risque infectieux et l'incidence des infections de grade ≥ 3 a été de 35,4% et 17 patients (9%) sont décédés suite à des infections le plus fréquemment dues à une septicémie (n=4) ainsi qu'une pneumonie, choc septique et infections fongiques (n=1 pour chacun).

Le RCP mentionne également que, bien qu'aucun cas de leucoencéphalopathie n'a été rapporté dans l'étude pivot, il existe un risque de développement de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

Discussion

Au total, les données d'efficacité et de tolérance de BLINCYTO (blinatumomab) sont limitées.

Dans l'attente des résultats de l'étude de phase III (étude TOWER) randomisée versus différents schémas de chimiothérapies de rattrapage, la quantité de l'effet de blinatumomab est difficilement appréciable et interprétable compte tenu de la méthodologie de l'étude disponible : étude non comparative avec mise en perspective des résultats avec ceux de données historiques.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de la LAL B Ph- repose sur une polychimiothérapie longue et intensive adaptée à l'âge⁷ (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 et ils reçoivent une chimiothérapie intensive d'une durée de 6 mois environ. Celle-ci comporte successivement une phase d'induction puis de consolidation et une prévention des atteintes neuro-méningées par chimiothérapie intrathécale ou irradiation encéphalique est nécessaire.

La phase d'induction pour objectif l'obtention d'une rémission complète hématologique, correspondant à :

- $\leq 5\%$ de blastes médullaires (mesurés à l'aide d'un myélogramme),
- l'absence de signes cliniques de la maladie,
- et la récupération hématologique complète (nombre absolu de neutrophiles $> 1,000/\mu\text{L}$ et plaquettes $> 100,000/\mu\text{L}$)

La phase de consolidation a pour objectif de prévenir la survenue d'une rechute. Il comporte une (ou plusieurs) cure(s) de polychimiothérapies et peut être suivi d'une allogreffe de CSH, seul traitement curatif.

Chez les patients âgés de plus de 60 ans, l'approche thérapeutique est adaptée à l'âge avec des doses de chimiothérapie réduites.

La prise en charge des rechutes de LAL et des formes réfractaires repose sur différentes polychimiothérapies de rattrapage qui comprenant notamment :

- de la cytarabine,
- de la fludarabine,
- des anthracyclines,
- des agents alkylants.

A noter également deux publications^{12,13} mentionnant l'usage hors-AMM de la clofarabine chez des patients adultes atteints de LAL B Ph-.

Place de BLINCYTO

Au regard des données cliniques soumises, BLINCYTO (blinatumomab) est un traitement de 2eme ligne et plus de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif chez l'adulte.

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

010.1 Service Médical Rendu

► La leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Ph-) est une hémopathie maligne grave caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. La conséquence est l'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes. Il s'agit d'une maladie qui engage le pronostic vital à court terme.

► BLINCYTO (blinatumomab) est un traitement spécifique du cancer à visée curative dans la mesure où il permet d'amener les patients à la greffe allogénique de cellule souches, seul traitement curatif des LAL.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques : les polychimiothérapies.

► BLINCYTO (blinatumomab) est un traitement de 2ème ligne et plus de la LAL B Ph-.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le fardeau représenté par la LAL B Ph- est faible compte tenu du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de cette maladie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan national maladies rares).

Au vu des seules données disponibles, non comparatives, de l'étude clinique de phase II sur des patients atteints de LAL B Ph-, en rechute ou réfractaires (à la chimiothérapie), ayant montré un effet notamment en termes de rémission complète (RC) / rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh), de réponse moléculaire MRD négative et de recours à la greffe allogénique en cas RC/RCh (39% des cas), il n'est pas attendu pour cette spécialité d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie dans la prise en charge actuelle. La transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée du fait de l'incertitude sur la tolérance de BLINCYTO neurologique notamment.

L'impact sur l'organisation des soins (facilitation du recours à la greffe allogénique, nécessité d'une hospitalisation prolongée en raison des modalités d'administration de BLINCYTO) est difficilement quantifiable en l'absence de données.

Ainsi au vu de ces données, et dans l'attente des données comparatives (étude Tower) la spécialité BLINCYTO (blinatumomab) n'est en mesure d'apporter une réponse que très partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité BLINCYTO (blinatumomab) dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BLINCYTO est important dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus différents protocoles de chimiothérapie, BLINCYTO (blinatumomab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

010.3 Population cible

La population cible de BLINCYTO (blinatumomab) est celle des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Ph-) en rechute ou réfractaire.

En 2012, le nombre de nouveaux cas de LAL en France s'élevait à 810 patients dont 417 âgés de 18 ans et plus. La LAL serait de la lignée B dans 75 à 85% des cas^{2,3}, et le chromosome Philadelphie serait absent dans 64 à 85% des cas de LAL B^{3,5}.

De plus, environ 50 à 55% des patients adultes porteurs d'une LAL sont en rechute ou sont réfractaires au traitement.

Estimation/conclusion

Ainsi, la population cible de BLINCYTO (blinatumomab) dans l'indication des patients adultes atteints de LAL B Ph- en rechute ou réfractaire en France serait comprise entre 100 et 150 cas par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demande de données

L'étude TOWER a débuté en décembre 2013 et les résultats de l'analyse finale sur la survie globale seront disponibles courant 2016. La Commission s'étonne que les résultats des 2 analyses intermédiaires de la survie globale ne soient pas disponibles à ce jour, d'après les données communiquées par le laboratoire.

La Commission souhaite réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et notamment dès la mise à disposition des résultats de l'étude de phase III comparative TOWER (résultats finaux attendus en 2016).