

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 octobre 2017

Date d'examen par la Commission : 17 mai 2017

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 7 juin 2017
a fait l'objet d'une audition et d'observations écrites examinées le 25 octobre 2017.*

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	L01XC19 (Anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu, à la demande de la Commission
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	Compte tenu : - d'un gain démontré sur la médiane de survie globale (+3,7 mois) par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard, sans toutefois un maintien de cet avantage dans le temps (les courbes de survie se croisant au-delà de 15 mois) - de l'absence d'avantage 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, - du profil de tolérance 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, la Commission considère que BLINCYTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux protocoles de chimiothérapies utilisés dans la prise en charge des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, en rechute ou réfractaire.
ISP	Blinatumomab n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	BLINCYTO est un traitement de la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire. En l'état actuel des données, sa place par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue.
Recommandations	► Demande de données Compte tenu des incertitudes sur le positionnement du blinatumomab dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire, par rapport à l'allogreffe de CSH suite aux résultats de l'étude TOWER (cf. stratégie thérapeutique), la Commission souhaite que des données soient obtenues en pratique réelle française dans un délai maximal de 2 ans. L'objectif est de préciser : - les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge des patients, les traitements antérieurs, la durée de traitement, le délai jusqu'à l'allogreffe, le type de greffons, ainsi que tous les éléments pris en considération pour décider de procéder ou non à une allogreffe, - l'impact de BLINCYTO en post allogreffe de CSH sur le taux et la date de rechute ainsi que toute donnée de morbi-mortalité post-greffe. Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	23/11/2015 (procédure centralisée) AMM conditionnelle avec 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 en cours d'analyse par l'EMA). 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).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (désignation 24 juillet 2009) Liste I Liste en sus 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 ATU de cohorte octroyée le 01/10/2015 et modifiée le 22/10/2015 dans : - 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	2015 L Agents antinéoplasiques et immunomodulants L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC19 blinatumomab

02 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

La spécialité BLINCYTO (blinatumomab) a obtenu une AMM européenne conditionnelle, le 23/11/2015, dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Phi-) en rechute ou réfractaire.

Le 03/02/2016, sur la base de données préliminaires (étude de phase II non comparative MT103-211) et prenant en compte le potentiel de blinatumomab pour conduire les patients ayant une LAL B Phi négative en rechute ou réfractaire vers l'allogreffe de cellule souche - seul traitement curatif - la commission de la Transparence lui a attribué un SMR important et une ASMR III dans l'attente

des résultats d'une étude comparative versus différents protocoles de chimiothérapie qui était en cours (étude TOWER¹). La Commission avait également souhaité que soit réévalué BLINCYTO, 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.

L'étude TOWER, visant à démontrer la supériorité sur la survie globale (critère de jugement principal) du blinatumomab par rapport à des protocoles de chimiothérapies laissés aux choix de l'investigateur est désormais terminée. Conformément à la recommandation de la Commission, les résultats de l'analyse principale ont été déposés par le laboratoire ; ils sont également en cours d'analyse par l'EMA dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

Pour rappel, blinatumomab est le premier anticorps 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.

BLINCYTO (blinatumomab) est administré en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion. Un cycle de traitement est constitué de 4 semaines de perfusion continue puis suivi d'une période de repos sans traitement de 2 semaines. 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 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 3 février 2016. Inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de la spécialité BLINCYTO (blinatumomab)
Indication	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 (libellé)	Important
ASMR (libellé)	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
Etudes demandées	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).

¹ Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al., Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2017;376:836-847.

04 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM
Canada	Oui	Traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins 2 lignes de traitement préalables.
Etats-Unis	Oui	« Centers for Medicare & Medicaid Services » (CMS) a approuvé le remboursement dans le cadre d'un « New Tech Add-On Payment »
Australie	Oui	AMM

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

D'après les recommandations de l'ESMO 2016² et du NCCN 2017³ (non disponibles au moment de la première évaluation de la Commission), plusieurs protocoles de polychimiothérapies existent, sans que l'on puisse les hiérarchiser. Les plus couramment utilisés en Europe sont à base de :

- fludarabine et d'anthracycline (ex : FLAG-Ida⁴ [fludarabine + idarubicine + dose élevée de cytarabine + G-CSF]),
- cytarabine,
- agents alkylants,
- vincristine liposomique⁵ (hors AMM) et clofarabine⁶ (hors AMM chez l'adulte, le médicament disposant d'une AMM uniquement dans le traitement de la LAL de l'enfant)

Ces recommandations mentionnent également l'inotuzumab ozogamicine (BESPONSA) qui a obtenu une AMM, le 29 juin 2017, dans le traitement de la LAL B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Il est précisé que l'AMM de BESPONSA est plus large que celle de BLINCYTO puisque qu'elle regroupe à la fois les LAL B en rechute ou réfractaire avec ou sans chromosome de Philadelphie (Phi). BESPONSA est en cours d'évaluation par la Commission.

² Hoelzer D., Bassan R., Dombret H. et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016 27 (Supplement 5): 69–82.

³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Acute Lymphoblastic Leukemia, 2017 V1, page 37

⁴ Specchia G, Pastore D, Carluccio P et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol 2005; 84: 792–795.

⁵ O'Brien S, Schiller G, Lister J et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosomenegative acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2013; 31: 676–683.

⁶ Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. Blood 2011; 118: 6043–6049.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) PFIZER	Non	« BESPONSA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Phi+) doivent avoir subi un échec de traitement avec au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK). »	En cours	En cours	En cours	

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe allogénique de cellules souches (CSH) est actuellement le seul traitement curatif. Son succès est notamment lié à l'âge du patient et l'atteinte d'une rémission complète.

► Conclusion

En conclusion, les comparateurs cliniquement pertinents de BLINCYTO (blinatumomab) dans la LAL B Phi- réfractaire ou en rechute sont l'ensemble des stratégies thérapeutiques citées et utilisées dans la prise en charge de cette maladie.

06 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

Les données cliniques d'efficacité de blinatumomab (BLINCYTO) dans la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL Phi B -) en rechute ou réfractaire reposent sur :

- les résultats d'une étude de phase II non comparative (étude MT103-211⁷), déjà analysés par la Commission dans son avis du 03/02/2016.
- les résultats d'une étude de phase III, randomisée, ouverte, comparative versus un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur sur la survie globale, et qui font l'objet de la réévaluation et du présent avis (étude TOWER¹). Deux analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole. Les résultats de la deuxième analyse intermédiaire sont présentés dans cet avis suite à l'arrêt prématuré de l'étude pour efficacité.

Etude TOWER	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité sur la survie globale de blinatumomab par rapport à un traitement standard chez des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B sans chromosome Philadelphie (LAL B Phi-) en rechute ou réfractaire.
Méthode	Etude randomisée, ouverte, contrôlée versus un protocole de chimiothérapies standard
Date et lieux de l'étude	Etude conduite du 3 janvier 2014 (1 ^{er} patient inclus) au 25 septembre 2015 (dernier patient inclus) dans 101 centres dans 21 pays en Europe, Amérique du Nord, Israël et Asie-Pacifique. Un total de 31 patients a été inclus dans 7 centres français.

⁷ 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. Lancet Oncol 2015;16:57-66.

Critères d'inclusion principaux	- Patients âgés de 18 ans ou plus - Patients ayant une LAL B Phi- dans l'une des situations suivantes : • en rechute ou réfractaires au premier traitement d'induction ou de rattrapage, • en première rechute non traitée après une première rémission d'une durée < 12 mois ; • en seconde rechute ou rechute ultérieure non traitée ; • en rechute à tout moment après une allogreffe de CSH ; - Traitement de la LAL par une polychimiothérapie intensive lors du premier traitement d'induction ou comme traitement de rattrapage ; - Taux de blastes médullaires > 5 % ; - Score ECOG ≤ 2
Critères de non inclusion principaux	- Identification de tumeurs malignes hors LAL dans les 5 années précédant le traitement ; - Diagnostic de lymphome de Burkitt d'après la classification de l'OMS ; - VIH ou infection chronique par le virus de l'hépatite B ou C ; - Antécédents ou présence d'une affection du SNC cliniquement significative ; - LAL active au niveau du système nerveux central ou des testicules ; - Atteinte extramédullaire isolée ; - Maladie auto-immune ou antécédents de maladie auto-immune avec atteinte possible du SNC ; - Autogreffe de CSH dans les 6 semaines précédant le début du traitement prévu au protocole ou allogreffe de CSH dans les 12 premières semaines précédant le début de traitement ; - Maladie aiguë du greffon contre l'hôte de stade 2-4 active ou maladie chronique du greffon contre l'hôte active nécessitant un traitement systémique ou toute administration de traitement systémique contre une maladie du greffon contre l'hôte dans les 2 semaines précédant le début du traitement prévu au protocole ; - Critères d'exclusion connus de la chimiothérapie de référence choisie par l'investigateur ; - Antécédents de traitement anti-CD19 ; - Antécédents de traitement par blinatumomab ou patient ayant déjà été randomisé dans TOWER ;
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 dans l'un des deux groupes de traitement Groupe Blinatumomab : - <u>Phase d'induction</u> : 2 cycles d'une durée de 6 semaines chacun, consistant en l'administration de blinatumomab par perfusion IV en continu pendant 4 semaines (à raison de 9 µg/jour durant la semaine 1 du cycle 1, puis de 28 µg/jour pendant le reste du cycle et la totalité du cycle 2), suivie par une période sans traitement de 2 semaines. - <u>Phase de consolidation</u> pour les patients obtenant une réponse médullaire (≤5 % de blastes médullaires) ou une RC/RCh/RCi : jusqu'à 3 cycles supplémentaires de consolidation d'une durée respective de 6 semaines (28 µg/jour pendant 4 semaines, puis une période sans traitement de 2 semaines). - <u>Phase d'entretien</u> pour les patients avec une réponse médullaire ou une RC/RCh/RCi suite à la phase de consolidation : jusqu'à 12 mois supplémentaires de traitement par blinatumomab, à raison de cycles de 12 semaines (soit 28 µg/jour pendant 4 semaines, puis une période sans traitement de 8 semaines), ou pour une durée laissée à la discrétion de l'investigateur, ou encore jusqu'à allogreffe de CSH, toxicité médicamenteuse, rechute ou utilisation d'un traitement non autorisé par le protocole. <u>Cette phase n'est pas validée par l'AMM à ce jour et est en cours d'évaluation.</u> Groupe « traitement standard » au choix de l'investigateur: - Protocole FLAG ± anthracyclines (idarubicine 10 mg/m² J1-3 ; fludarabine 30 mg/m² J1-5 ; cytarabine 2g/m² J1-5). Patients âgés > 60 ans : idarubicine 5 mg/m² les jours 1 et 3 ; fludarabine 20 mg/m² les jours 1 à 5 ; cytarabine 1 g/m² les jours 1 à 5 ; - Protocole HiDAC utilisant des doses de cytarabine d'au moins 1 g/m² ou plus par jour ± anthracyclines et/ou en association à d'autres agents tels que la L-asparaginase, la PEG-asparaginase, les vinca-alcaloïdes, les corticoïdes, l'étoposide ou des agents alkylants ; - Protocole à base de méthotrexate à fortes doses (500 mg/m² - 3 g/m² en temps de perfusion jusqu'à 24 heures) en association à d'autres agents tels que la L-asparaginase, la PEG-asparaginase, les vinca-alcaloïdes, les corticoïdes, l'étoposide ou des agents alkylants ; - Clofarabine en monothérapie ou en association à la dose de ≥ 20mg/m²/jour

	administrée jusqu'à 5 jours consécutifs. Une fois la chimiothérapie choisie par l'investigateur, aucun changement n'était autorisé. Comme pour le groupe blinatumomab, les patients du groupe chimiothérapie recevaient 2 cycles de traitement d'induction et pouvaient recevoir jusqu'à 3 cycles de consolidation supplémentaires et jusqu'à 12 mois de traitement d'entretien (ou durée laissée à la discrétion de l'investigateur, ou jusqu'à allogreffe de CSH, toxicité médicamenteuse, rechute ou utilisation d'un traitement non autorisé par le protocole) sous réserve d'avoir obtenu/maintenu une réponse médullaire ou une RC/RCh/RCi au cours de la phase de traitement précédente. La randomisation (2:1) était stratifiée sur les critères ci-dessous : 1. âge (< 35 ans versus ≥35 ans) 2. antécédents de traitement de rattrapage (oui versus non) 3. antécédents d'allogreffe de cellules souches (oui versus non) <u>Traitements concomitants</u> Tous les patients présentant une charge tumorale élevée ont reçu un traitement par dexaméthasone⁸ avant la randomisation pour diminuer le risque de lyse tumorale et de relargage de cytokine. Au cours de la phase de traitement, l'administration de dexaméthasone 20 mg (IV) était obligatoire pour tous les patients, 1h avant l'administration de blinatumomab en prophylaxie du syndrome de relargage des cytokines. Aucune prémédication par dexaméthasone n'a été réalisée chez les patients du groupe « traitement standard ». L'administration d'une prophylaxie intrathécale visant à prévenir les risques d'atteinte du système nerveux central (par méthotrexate, cytosine arabinoside ou dexaméthasone, par exemple) a été imposée chez les patients des deux groupes d'étude dans les 10 jours précédant le début du traitement, puis à la suite de chaque cycle de traitement d'induction et de consolidation. La décision d'administrer une prophylaxie intrathécale au cours du traitement d'entretien a été laissée à la discrétion de l'investigateur.
Schéma de l'étude	Trois périodes de traitement ont été définies dans chaque groupe : - Phase d'induction : 2 cycles de traitement - Phase de consolidation : jusqu'à 3 cycles supplémentaires - Phase d'entretien : 12 mois supplémentaires (cette phase n'est pas validée par l'AMM à ce jour et est en cours d'évaluation par l'EMA) <pre> graph LR A[Sélection/Préphase^A (≤ 21 jours)] --> B[Randomisation 2:1 (Blinatumomab vs chimiothérapie de référence)] B --> C1[Traitement d'induction^B par blinatumomab] B --> C2[Traitement d'induction^{B,C} par chimiothérapie de référence] C1 -- "< 5% de blastes médullaires" --> D1[Traitement de consolidation^B par blinatumomab] C2 -- "< 5% de blastes médullaires" --> D2[Traitement de consolidation^{B,C} par chimiothérapie de référence] D1 -- "< 5% de blastes médullaires" --> E1[Traitement d'entretien^B par blinatumomab] D2 -- "< 5% de blastes médullaires" --> E2[Traitement d'entretien^{B,C} par chimiothérapie de référence] E1 --> F1[Suivi de sécurité et à long terme^B] E2 --> F2[Suivi de tolérance et suivi à long terme^B] </pre>
Critère de jugement principal	Survie globale (OS), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès quelle que soit la cause.
Parmi les critères de jugement secondaires	- Taux de rémission complète (RC) au cours des 12 premières semaines de traitement, évalué par les investigateurs, et définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, une absence de signes cliniques de la maladie et une récupération complète de la numération sanguine périphérique (plaquettes > 100 000/μl et nombre absolu de

⁸ Un traitement de « pré-phase » (cf. schéma de l'étude) par dexaméthasone a été imposé chez les patients dont la proportion de blastes était > 50 % ou dont la numération des blastes dans le sang périphérique était ≥ 15 000 μL, et recommandé en présence d'un taux de LDH élevé indiquant une progression rapide de la maladie ou de signes d'atteinte extramédullaire évocateurs d'une charge tumorale élevée.

	neutrophiles (PNN) > 1 000/μl). - Taux de rémission complète (RC) / Rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) / Rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) au cours des 12 premières semaines de traitement, évalué par les investigateurs La RCh est définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5% avec une récupération partielle de la numération sanguine périphérique (plaquettes > 50 000/μl et PNN > 500/μl). La RCi est définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5% avec une récupération incomplète de la numération sanguine périphérique (plaquettes > 100 000/μl ou PNN > 1 000/μl). Pour la RC, voir la définition ci-dessus - Survie sans événement (SSE), définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de rechute après obtention d'une RC/RCh/RCi ou le décès, quel que soit l'événement survenant en premier. Les patients n'ayant pas obtenu de RC/RCh/RCi au cours des 12 premières semaines de traitement étaient considérés comme étant en échec thérapeutique et il leur a été assigné une durée de SSE de 1 jour.
Critères de jugement exploratoires	- Durée de la RC et RC/RCh/RCi - Réponse moléculaire⁹ (MRD négative, MRD-) au cours des 12 premières semaines de traitement ; - Allogreffe de CSH avec ou sans traitement par blinatumomab ; - Qualité de vie : temps jusqu'à diminution de 10 points du score initial de qualité de vie mesurée par le questionnaire EORTC QLQ-C30¹⁰ et l'évolution du score mesurée sur l'échelle de qualité de vie de la leucémie aigue lymphoblastique¹¹ La qualité de vie était évaluée uniquement pour les cycles d'induction et de consolidation.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Dans l'objectif d'atteindre un HR de 0,7 entre le blinatumomab et le traitement standard, avec une puissance de 85%, un risque alpha bilatéral de 5%, une survie médiane attendue de 4,2 mois dans le groupe traitement standard, il a été jugé nécessaire qu'un nombre total de 400 patients devait être inclus pour atteindre approximativement 330 décès.
Analyse statistique	La survie globale (OS) a été analysée par un test de log-rank stratifié selon les critères de stratification de la randomisation. Le hazard ratio (HR) avec un IC à 95% a été estimé à l'aide du modèle de Cox stratifié. Deux analyses intermédiaires de l'OS et une analyse finale étaient prévues au protocole. La première analyse intermédiaire était prévue après la survenue de 165 événements (50% du total des événements attendus). La deuxième analyse intermédiaire était prévue après la survenue de 248 événements (75% du total des événements attendus). Le seuil prédéfini de significativité de la 1^{ère} analyse intermédiaire était de 0,0031 ; 0,0183 pour la 2^{ème} analyse intermédiaire et de 0,044 pour l'analyse finale. Afin de prendre en compte les analyses intermédiaires et de contrôler l'inflation du risque alpha, la méthode de O'Brien-Fleming a été utilisée. La 2^{ème} analyse intermédiaire a été considérée comme l'analyse principale car l'objectif principal avait été atteint. De nombreuses analyses en sous-groupe étaient prévues au protocole à visée descriptive et notamment sur les critères de stratification à la randomisation, le sexe (femme versus homme) et le caractère réfractaire de la LAL (réfractaire primaire ou 1 rechute antérieure versus ≥ 2 rechutes antérieures). Les 3 principaux critères secondaires d'efficacité ont été testés de manière hiérarchique séquentielle avec un seuil bilatéral de significativité de 5%, en cas de significativité sur la survie globale : 1) Taux de RC au cours des 12 premières semaines de traitement ; 2) Taux de RC + RCh + RCi au cours des 12 premières semaines de traitement ;

⁹ La MRD négative est définie comme un taux de blastes médullaires inférieur à 10⁻⁴ après évaluation par PCR quantitative ou cytométrie de flux.

¹⁰ Questionnaire de qualité de vie comprenant 9 échelles (5 échelles fonctionnelles, 3 échelles symptomatiques et 1 échelle de santé globale). Le score de chaque échelle varie de 0 à 100. Des scores élevés pour une échelle fonctionnelle et pour l'échelle de santé globale représentent un niveau de fonctionnement et de santé élevé. A contrario, un score élevé pour les échelles symptomatiques représente un niveau élevé de symptômes.

¹¹ Echelle évaluant l'impact des symptômes de la LAL R/R sur la qualité de vie, sur 12 paramètres dont la fatigue, saignements, ecchymose, douleurs articulaires ou osseuses, fièvre, infections récentes, manque d'appétit,... Le score varie de 0 à 48.

3) Survie sans événement.

Pour l'analyse des principaux critères d'évaluation secondaires (RC et RC/RCh/RCi au cours des 12 premières semaines de traitement), un test de Cochran-Mantel-Haenszel bilatéral, ajusté a été réalisé.

Les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population en intention de traiter (ITT) définie par l'ensemble des patients randomisés.

L'analyse de la tolérance a été réalisée chez tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement (population de tolérance).

Résultats

Effectifs de l'étude

La population randomisée (2:1) correspondant à la population ITT pour l'analyse de l'efficacité était de 405 patients :

- 271 patients dans le groupe blinatumomab,
- 134 patients dans le groupe traitement standard (protocoles de chimiothérapie laissés au choix de l'investigateur).

Un total de 29 patients a été randomisé et n'a pas reçu de traitement : 4 (1,5%) dans le groupe blinatumomab et 25 (18,7%) dans le groupe traitement standard. La population de tolérance était donc de 376 patients : 267 dans le groupe blinatumomab et 109 dans le groupe traitement standard.

Un total de 10% (27/267) des patients du groupe blinatumomab a commencé un traitement d'entretien versus aucun dans le groupe traitement standard.

Au cours de l'étude, 62 patients (15,3%) randomisés ont eu au moins une déviation majeure au protocole dont 50 (18,5%) dans le groupe blinatumomab et 12 (9%) dans le groupe traitement standard, principalement en raison d'erreur de posologie et d'administration dans le groupe blinatumomab (8,1% [n=22] versus 0% dans le groupe traitement standard).

Caractéristiques des patients à l'inclusion (cf. Tableau 1)

Les caractéristiques cliniques des patients étaient similaires entre les deux groupes avec un âge médian de 37 ans (11,9% [48/405] âgés de 65 ans ou plus). Un total de 41,7% (169/405) des patients étaient réfractaires au premier traitement d'induction [73/169] ou au traitement de rattrapage [96/169] et 27,9% (113/405) des patients étaient en première rechute avec une première rémission ayant duré moins de 12 mois.

Environ un tiers (34,6% ; 140/405) des patients a reçu une allogreffe de CSH comme traitement antérieur.

La chimiothérapie de rattrapage la plus fréquemment attribuée (41,7% ; 56/134) à la randomisation par les investigateurs a été le schéma à base de FLAG ± anthracyclines c'est à dire idarubicine + fludarabine + cytarabine.

Tableau 1: Etude TOWER- Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Blinatumomab (n=271)	Traitement standard (protocoles de chimiothérapies) (n=134)	Total (N = 405)
Sexe, n (%)			
Hommes	162 (59,8)	77 (57,5)	239 (59,0)
Femmes	109 (40,2)	57 (42,5)	166 (41,0)
Âge			
Médiane, années	37,0	37,0	37,0
Moyenne, années (ET)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)	40,9 (17,2)
< 35 ans, n (%)	124 (45,8)	60 (44,8)	184 (45,4)
35 à 54 ans, n (%)	80 (29,5)	33 (24,6)	113 (27,9)
55 à 64 ans, n (%)	34 (12,5)	26 (19,4)	60 (14,8)
≥ 65 ans, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)	48 (11,9)

	Blinatumomab (n=271)	Traitement standard (protocoles de chimiothérapies) (n=134)	Total (N = 405)
Taux maximal de blastes médullaires central/local, n (%)			
< 50 %	69 (25,4)	30 (22,4)	99 (24,5)
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)	305 (75,3)
Inconnu	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,2)
Critères LAL clés à l'inclusion, n (%)			
Réfractaire au premier traitement d'induction ou au traitement de rattrapage	115 (42,4)	54 (40,3)	169 (41,7)
En 1 ^{ère} rechute avec 1 ^{ère} rémission < 12 mois	76 (28,0)	37 (27,6)	113 (27,9)
En seconde rechute ou rechute ultérieure non traitée	32 (11,8)	16 (11,9)	48 (11,9)
Rechute après allogreffe de CSH	46 (17,0)	27 (20,1)	73 (18,0)
Aucun critère satisfait	2 (0,7)	0 (0)	2 (0,5)
Antécédents de traitement de rattrapage (par strate randomisée), n (%)			
Oui	164 (60,5)	80 (59,7)	244 (60,2)
Non	107 (39,5)	54 (40,3)	161 (39,8)
Nombre de traitements de rattrapage antérieurs, n (%)			
0	114 (42,1)	65 (48,5)	179 (44,2)
1	91 (33,6)	43 (32,1)	134 (33,1)
2	45 (16,6)	16 (11,9)	61 (15,1)
3	14 (5,2)	5 (3,7)	19 (4,7)
> 3	7 (2,6)	5 (3,7)	12 (3,0)
Antécédents d'allogreffe de CSH, n (%)	94 (34,7)	46 (34,3)	140 (34,6)
Schéma de chimiothérapie de rattrapage attribué à la randomisation :			
- Schéma à base de FLAG ± anthracyclines	NA	56 (41,8)	56 (13,9)
- Schéma à base de méthotrexate à haute dose	NA	30 (22,4)	30 (7,4)
- Clofarabine ou schéma à base de clofarabine	NA	26 (19,4)	26 (6,4)
- Schéma à base d'HiDAC	NA	22 (16,4)	22 (5,4)

Critère de jugement principal : survie globale (cf. Tableau 2)

Le 04/01/2016, lors de la 2^{ème} analyse intermédiaire de la survie globale, après la survenue de 251 décès (76,1% du nombre de décès attendus ; 251/330), l'objectif principal de l'étude était atteint ($p=0,012$ inférieur au seuil prédéfini de 0,0183) et l'étude a été arrêtée prématurément conformément au protocole. Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale.

A cette date, le suivi médian des patients était similaire entre les groupes (11,7 mois dans le groupe blinatumomab et 11,8 mois dans le groupe traitement standard) ; 126 (31,1%) patients continuaient le suivi et 22 (5,4%) patients étaient traités par blinatumomab.

La médiane de survie globale a été de 7,7 mois (IC_{95%} [5,6 ; 9,6]) dans le groupe blinatumomab versus 4,0 mois (IC_{95%} [2,9 ; 5,3]) dans le groupe chimiothérapie, soit une différence absolue de +3,7 mois en faveur de blinatumomab (HR =0,71 ; IC_{95%} [0,55 ; 0,93]) avec $p=0,012$ (inférieur au seuil prédéfini de 0,0183).

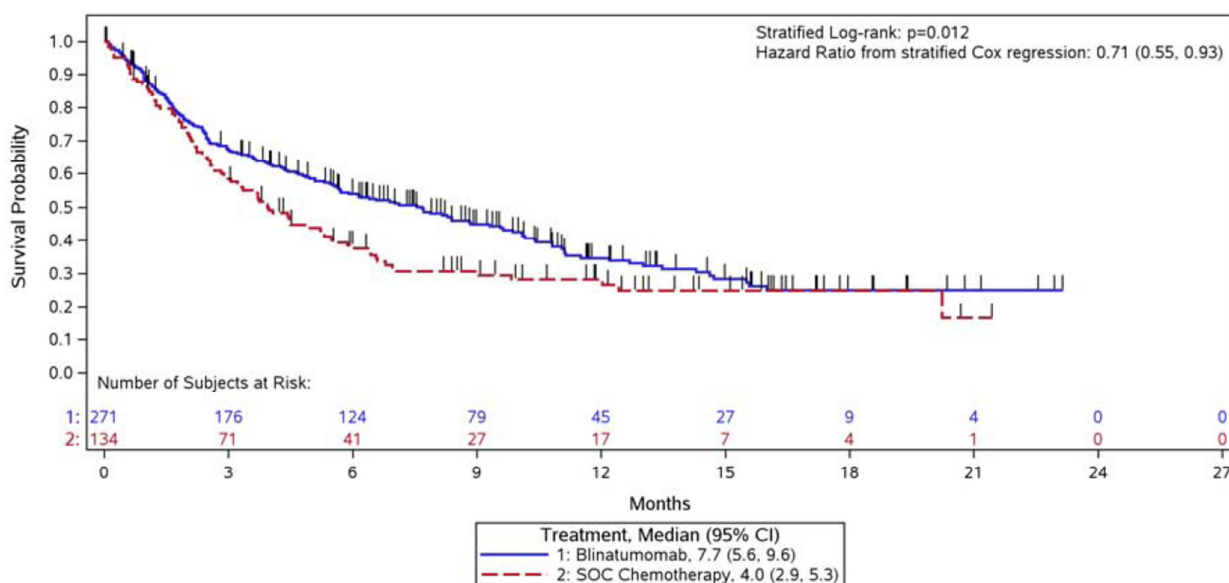
Au-delà de 15 mois de suivi, les deux courbes de survie se rejoignent. Par conséquent, l'effet du traitement par blinatumomab ne s'est pas maintenu au-delà de 15 mois par rapport à la chimiothérapie (cf. figure 1).

Tableau 2 : Etude TOWER - Résultats sur le critère de jugement principal : survie globale (population ITT)

	Blinatumomab (n=271)	Traitement standard (protocoles de chimiothérapies) (n=134)
Nombre de décès, n (%)	164 (60,5)	87 (64,9)
Décès censurés, n (%)	107 (39,5)	47 (35,1)
Durée médiane de survie, mois (IC _{95%})	7,7 (5,6 ; 9,6)	4,0 (2,9 ; 5,3)
<i>Hazard ratio</i> blinatumomab / chimiothérapie (IC _{95%})	0,71 (0,55 ; 0,93)	
Valeur de p^a	0,012	
Suivi médian (Q1 ; Q3), mois	11,7 (7,5 ; 16,4)	11,8 (8,2 ; 14,2)

^a La valeur p est basée sur un test du log-rank stratifié selon les facteurs du modèle de Cox, à savoir l'âge (< 35 ans versus ≥ 35 ans), les antécédents de traitement de rattrapage (oui versus non) et les antécédents d'allogreffe de CS (oui versus non).

Figure 1 : Etude TOWER - Résultats sur le critère de jugement principal : courbes de Kaplan-Meier de survie globale (population ITT).



A censored subject is indicated by a Vertical Bar |.

S'agissant des analyses en sous-groupes, les résultats sont similaires à ceux observés dans la population en ITT, à l'exception notamment des sous-groupes suivant (cf. annexe pour une partie des sous-groupes) :

- patients ayant reçu ≥ 2 traitements de rattrapage (HR =1,13 ; IC_{95%} [0,64 ; 1,99])
- patients réfractaires primaires (HR=1,00 ; IC_{95%} [0,51 ; 1,97])
- patients ayant reçu de la clofarabine (HR=1,33 ; IC_{95%} [0,72 ; 2,46])

L'analyse de sensibilité de la survie, avec censure à la greffe est difficilement interprétable car il en résulte une perte de suivi des patients censurés (près de 25% des patients), et donc un manque d'information sur les décès liés à la maladie ou à la greffe.

Critères de jugement secondaires

Ces critères ont été analysés de manière hiérarchique séquentielle avec un seuil bilatéral de significativité de 5%, dans la mesure où le résultat sur la survie globale a été statistiquement significatif :

- Pourcentage de patients avec une RC au cours des 12 premières semaines de traitement. Au total 112 patients ont obtenu une RC : 33,6% (91/271) des patients du groupe blinatumomab versus 15,7% (21/134) du groupe traitement standard ($p < 0,001$).
- Pourcentage de patients avec RC/RCh/RCi au cours des 12 premières semaines de traitement. Au total 152 patients ont obtenu une RC/RCh/RCi : 43,9% (119/271) des patients du groupe blinatumomab versus 24,6% (33/134) du groupe traitement standard ($p < 0,001$).
- Survie sans événement (SSE) : 209/271 patients (77,1%) du groupe blinatumomab et 119/134 (88,8%) patients du groupe traitement standard ont eu un événement. Une amélioration de la SSE a été observée avec blinatumomab comparativement à la chimiothérapie avec ($HR=0,55$; $IC_{95\%}$ [0,43 ; 0,71]) ; $p < 0,001$).

Tableau 3 : Etude TOWER – Résultats sur les critères de jugement secondaires : Taux de RC et taux de RC/RCh/RCi au cours des 12 premières semaines de traitement (population ITT).

	Blinatumomab (n=271)	Traitement standard (protocoles de chimiothérapie) (n=134)
RC, n (%)	91 (33,6)	21 (15,7)
IC à 95 %	(28,0 ; 39,5)	(10,0 ; 23,0)
Valeur de p^a	< 0,001	
RC/RCh/RCi, n (%)	119 (43,9)	33 (24,6)
IC95 %	(37,9 ; 50,0)	(17,6 ; 32,8)
Valeur de p^a	< 0,001	
^a La valeur p descriptive est basée sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel ajusté en fonction des facteurs de stratification par âge (< 35 ans <i>versus</i> ≥ 35 ans), antécédents (oui <i>versus</i> non) de traitement de rattrapage et d'allogreffe de CSH.		

Autres critères de jugement exploratoires

- Durée des RC et RC/RCh/RCi

La durée médiane de la RC a été de 8,3 mois $IC_{95\%}$ [5,7 ; 10,7] dans le groupe blinatumomab et de 7,8 mois $IC_{95\%}$ [2,2 ; 19,0] dans le groupe traitement standard.

La durée médiane de la RC/RCh/RCi a été de 7,3 mois $IC_{95\%}$ [5,8 ; 9,9] dans le groupe blinatumomab et de 4,6 mois $IC_{95\%}$ [1,8 ; 19,0] dans le groupe traitement standard.

- Pourcentage de patients ayant une maladie résiduelle minimale négative (MRD)

Chez les 152 patients ayant obtenu une RC/RCh/RCi au cours des 12 premières semaines de traitement, 74/119 patients (62,2%) du groupe blinatumomab et 16/33 patients (48,5%) du groupe traitement standard ont eu une MRD négative.

- Recours à l'allogreffe de CSH

Un total de 65/271 patients (24,0%) du groupe blinatumomab et 32/134 patients (23,9%) du groupe traitement standard ont pu bénéficier d'une allogreffe de CSH.

Chez les 152 patients ayant obtenu une RC/RCh/RCi au cours des 12 premières semaines de traitement, 50/119 patients (42%) du groupe blinatumomab et 18/33 patients (54,5%) du groupe traitement standard ont bénéficié d'une allogreffe de CSH.

Le délai médian entre l'obtention de la RC/RCh/RCi et l'allogreffe a été de 11,3 mois ($IC_{95\%}$ [5,2 ; non estimable]) dans le groupe blinatumomab et de 3,6 mois ($IC_{95\%}$ [2,3 ; 7,2]) dans le groupe traitement standard.

Chez les 50 patients (38 dans le groupe blinatumomab et 12 dans le groupe traitement standard) ayant eu une RC/RCh/RCi dans les 12 premières semaines puis ayant eu une allogreffe de CSH sans avoir recours à un autre traitement anti-leucémique, la mortalité à 100 jours post greffe a été de 12,4% (n=4 décès) ($IC_{95\%}$ [4,8%, 29,9%]), et de 0 décès dans le groupe traitement standard.

A titre descriptif, et d'après les données du laboratoire, le type de greffons et de donneurs ont été similaires entre les groupes.

- Données de qualité de vie

Compte tenu du caractère ouvert et exploratoire des analyses sur la qualité de vie, aucune conclusion ne peut être retenue.

07 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

07.1 Données issues de l'étude TOWER

Au total, 376 patients ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (267 patients dans le groupe blinatumomab et 109 patients dans le groupe traitement standard) et ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance.

La plupart des patients du groupe blinatumomab (67,7%) ont reçu un ou deux cycles de traitement et 10,1% ont reçu six cycles ou plus. La chimiothérapie de référence la plus fréquemment utilisée est FLAG ± anthracycline, qui a été administrée à 49 patients (45,0%). La grande majorité des patients ont reçu un ou deux cycles de chimiothérapie (97,2%), et aucun patient n'a reçu plus de quatre cycles. Un total de 10% (27/267) des patients du groupe blinatumomab a commencé un traitement d'entretien versus aucun dans le groupe traitement standard.

La quasi-totalité des patients (263/267 [98,5%] dans le groupe blinatumomab et 108/109 [99,1%] du groupe traitement standard) ont eu au moins un événement indésirable (EI) au cours du traitement ; pour 12,4% (33/267) d'entre eux dans le groupe blinatumomab et 8,3% (9/109) du groupe traitement standard, cet EI a conduit à l'arrêt du traitement.

EI de grades ≥ 3

Au total, 231/267 patients (86,5%) du groupe blinatumomab et 100/109 patients (91,7%) du groupe traitement standard ont eu un EI de grade ≥ 3 .

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents dans les deux groupes (incidence $\geq 10\%$) ont été dans le groupe blinatumomab comparativement au groupe traitement standard :

- neutropénie fébrile (21,3% versus 34,9%)
- neutropénie (17,6% versus 26,6%)
- anémie (19,9% versus 34,9%)
- thrombopénie (14,6% versus 27,5%)

EI graves (EIG)

L'incidence des EIG apparus sous traitement a été plus élevée chez les patients du groupe blinatumomab que dans le groupe chimiothérapie (61,8% versus 45,0%). L'EIG le plus fréquent a été la neutropénie dans les deux groupes (8,6% dans le groupe blinatumomab et 11,0% dans le groupe traitement standard). On note 2,6% d'EIG lié au relargage des cytokines dans le groupe blinatumomab versus 0% dans le groupe traitement standard.

EI d'intérêt particulier

- Evénements neurologiques (événements neuropsychiatriques centraux dus à une neurotoxicité directe)

Les EI neurologiques ont été plus fréquents dans le groupe blinatumomab que dans le groupe standard (61,0% versus 49,5%) avec une incidence des EI de grade ≥ 3 similaire (9,4% versus 8,3%). Les EI neuropsychiatriques centraux de grade ≥ 3 liés à la neurotoxicité directe du médicament (dont encéphalopathie) ont été plus fréquente dans le groupe blinatumomab : 4,5% versus 1,8%.

Les EI neurologiques entraînant l'arrêt du traitement ont été de 3,7% dans le groupe blinatumomab versus 0,9% dans le groupe traitement standard. Un patient (0,4%) du groupe blinatumomab a eu un EI neurologique fatal (terme : décès par suicide).

A noter, 2 cas (0,9%) de leucoencéphalopathies multifocales progressives.

- Syndrome de relargage des cytokines

Un syndrome de relargage des cytokines a été rapporté chez 16,1% des patients du groupe blinatumomab (4,9% pour les événements de grade ≥ 3 ; 3,7% pour les événements graves et 1,1% pour les événements donnant lieu à l'arrêt du traitement). Aucun patient du groupe chimiothérapie n'a eu ce type d'EI.

- Réactions à la perfusion : plus fréquemment observée dans le groupe blinatumomab (34,1% versus 8,3%).

07.2 Données issues du RCP

Depuis l'évaluation du 03/02/2016, des modifications du RCP ont été intégrées et notamment :

- l'ajout d'une mise en garde et précautions d'emploi : « Des cas de pancréatite engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par BLINCYTO dans le cadre des essais cliniques et depuis la commercialisation. Des traitements par corticoïdes à forte dose ont pu contribuer dans certains cas à la survenue de pancréatite. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de pancréatite. Le diagnostic repose sur un examen clinique du patient, un dosage de l'amylase et la lipase sériques et une imagerie abdominale, telle que l'échographie et autres techniques diagnostiques appropriées. La prise en charge de l'évènement pancréatite peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2). »

Les données et résultats de l'étude TOWER n'ont pas encore été intégrés dans un nouveau RCP.

07.3 Données issues du PGR

Le laboratoire a déposé les données du PBRER/PSUR n° 2 du blinatumomab du 27 janvier 2017 et celles du plan de gestion de risque (PGR) européen dans sa version 3.2 du 28 novembre 2016.

Le plan de gestion des risques européen de BLINCYTO (blinatumomab), incluant un plan de minimisation des risques, a été actualisé et 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.

Le risque de pancréatite a été ajouté depuis la précédente évaluation par la Commission.

- risques potentiels : utilisation hors-AMM, leucoencéphalopathie.

Ont été ajoutés : événements thromboemboliques (dont CIVD), immunogénicité, aggravation d'une insuffisance hépatique chez les patients insuffisants hépatiques, utilisation chez les patients présentant une pathologie du SNC à haut risque active ou des antécédents de pathologie, dont patients atteints de LAL non traitée dans le SNC et troubles hématologiques chez les nouveau-nés exposés in utero au blinatumomab (en particulier déplétion des lymphocytes B et risque d'infections en cas de vaccination avec des vaccins à virus vivant).

07.4 Autres : Risque de pancréatite - lettre aux professionnels de santé

L'ANSM, en accord avec l'EMA et le laboratoire AMGEN, a publié le 28/10/2016 une lettre aux professionnels de santé¹² pour alerter sur un risque de pancréatite engageant le pronostic vital lors du traitement par BLINCYTO. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter

¹² ANSM- Lettre aux professionnels de santé : Blincyto® (blinatumomab) : Risque de pancréatite - Lettre aux professionnels de santé – octobre 2016

l'apparition de signes et de symptômes de pancréatite. Il est précisé qu'en cas de survenue de pancréatite de grade 3, le traitement par BLINCYTO doit être interrompu.

08 RESUME & DISCUSSION

Efficacité

Dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'ASMR de BLINCYTO, dans la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Phi-) en rechute ou réfractaire, et conformément à la demande de la Commission, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude de phase III TOWER¹. Il s'agit d'une étude randomisée, ouverte, ayant comparé blinatumomab à un traitement standard sur la survie globale.

Les patients ont reçu soit 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'entretien¹³ 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).

Une proportion plus élevée de déviations majeures au protocole a été observée dans le groupe blinatumomab par rapport au groupe traitement standard (18,5% versus 9%, principalement en raison d'erreur de posologie et d'administration dans le groupe blinatumomab).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient : âge médian de 37 ans (11,9% âgés de 65 ans ou plus) ; 59% d'hommes. Près de 85% des patients avaient un bon état général ou un état général conservé (statut de performance ECOG de 0 à 1). Un total de 41,7% (169/405) des patients étaient réfractaires au premier traitement d'induction ou au traitement de rattrapage et 27,9% (113/405) des patients étaient en première rechute avec une première rémission ayant duré moins de 12 mois. Ont été inclus 73/405 patients (18%) réfractaires primaires. Environ un tiers (34,6% ; 140/405) des patients avaient reçu une allogreffe de CSH comme traitement antérieur. La chimiothérapie de rattrapage la plus fréquemment attribuée (41,7% ; 56/134) à la randomisation a été le schéma à base de FLAG ± anthracyclines, ce qui est conforme aux recommandations de l'ESMO 2016 et aux pratiques françaises d'après l'avis des experts.

Lors de l'analyse principale, après un suivi médian de 11,8 mois dans les deux groupes, la supériorité de blinatumomab versus le groupe traitement standard a été démontrée sur la survie globale (critère de jugement principal). La médiane de survie globale a été de 7,7 mois (IC_{95%} [5,6 ; 9,6]) dans le groupe blinatumomab versus 4,0 mois (IC_{95%} [2,9 ; 5,3]) dans le groupe chimiothérapie, soit une différence absolue de +3,7 mois en faveur de blinatumomab (HR =0,71 ; IC_{95%} [0,55 ; 0,93]) avec p=0,012 (inférieur au seuil prédéfini de 0,0183).

Au cours des 12 premières semaines de traitement :

- le taux de rémission complète (RC) a été plus élevé dans le groupe blinatumomab que dans le groupe traitement standard : 33,6% (91/271) versus 15,7% (21/134) (p<0,001).
- le taux de rémission complète avec récupération hématologique (RC/RCh/RCi) a également été plus élevé dans le groupe blinatumomab: 43,9% (119/271) versus 24,6% (33/134) (p<0,001).
- le taux de négativation de la maladie résiduelle a été plus élevé dans le groupe blinatumomab que dans le groupe traitement standard : 62,2% (74/119) versus 48,5% (16/33).

¹³ ou durée laissée au choix de l'investigateur, ou jusqu'à allogreffe de CSH, toxicité médicamenteuse, rechute ou utilisation d'un traitement non autorisé par le protocole

S'agissant du recours à l'allogreffe et à titre exploratoire :

- pour l'ensemble des patients inclus, le recours à l'allogreffe a été similaire : 65/271 (24,0%) dans le groupe blinatumomab et 32/134 (23,9%) dans le groupe traitement standard. Ce taux de recours à l'allogreffe dans le groupe blinatumomab est similaire à celui observé dans l'étude non comparative MT103-211 (25,4% ; 48/189).
- pour les 152 patients (119+33) ayant eu une RC/RCh/RCi au cours des 12 premières semaines de traitement, le taux de recours à l'allogreffe a été plus faible dans le groupe blinatumomab : 50/119 (42%) versus 18/33 (54,5%).

Le délai médian entre l'obtention de la RC/RCh/RCi et l'allogreffe a été plus long dans le groupe blinatumomab : 11,3 mois (IC_{95%} [5,2 ; non estimable]) et de 3,6 mois (IC_{95%} [2,3 ; 7,2]) dans le groupe traitement standard.

Chez les 50 patients ayant eu une RC/RCh/RCi dans les 12 premières semaines puis ayant eu une allogreffe de CSH sans avoir recours à un autre traitement anti-leucémique, la mortalité à 100 jours post greffe dans le groupe blinatumomab a été plus élevée que dans le groupe traitement standard (12,4% versus 0%), et a été similaire à celle observée initialement dans l'étude non comparative MT103-211 (11%).

Tolérance

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 EI graves apparus sous traitement a également été plus élevée dans le groupe blinatumomab que dans le groupe traitement standard (61,8% versus 45,0%). Des cas de pancréatites pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été identifiés depuis la précédente évaluation.

Discussion

Bien que des augmentations de la survie globale statistiquement significatives (7,7 mois versus 4,0 mois) et du taux de rémission hématologique (43,9% versus 24,3%) aient été observées 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.

Néanmoins, 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.

Ces données soulèvent également une incertitude sur la place dans la stratégie thérapeutique de blinatumomab par rapport à l'allogreffe de CSH dans la mesure où :

- les résultats de TOWER ne permettent pas de positionner BLINCYTO comme la meilleure alternative thérapeutique pour conduire les patients à l'allogreffe puisque le recours à l'allogreffe a été identique voir inférieur dans le groupe blinatumomab en cas d'obtention d'une RC/RCh/RCi.
- l'ajout d'une phase d'entretien de 12 mois supplémentaires, sans que son intérêt et son bénéfice/risque n'aient été validés par l'AMM, a vraisemblablement conduit à retarder le recours à l'allogreffe en maintenant les patients traités par blinatumomab en réponse hématologique et/ou moléculaire.

Aucune conclusion formelle ou définitive ne peut être faite sur le positionnement de BLINCYTO en l'absence de données d'efficacité en post allogreffe (taux de rechute notamment), de données de toxicité (mortalité et morbidité post-greffe non liée à la rechute), et de données sur l'accessibilité aux greffons dans chacun des 2 groupes.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, qui démontrent que blinatumomab a allongé la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard avec un suivi médian de 11,8 mois, il est attendu un impact sur la morbi-mortalité à court terme.

Malgré cet apport, blinatumomab n'a pas permis d'accroître l'accessibilité à l'allogreffe de CSH alors que l'obtention de la réponse précoce hématologique a été plus élevée (RC/RCh/RCi) après l'induction par blinatumomab et alors que la greffe est le seul traitement curatif à ce stade de la maladie. Ainsi, blinatumomab n'est pas susceptible d'apporter de réponse au besoin de santé médical mal couvert identifié.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La leucémie aiguë lymphoblastique B est une hémopathie maligne grave caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce de maturation. La conséquence est l'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, et d'autres organes. Cet envahissement, à l'origine d'une insuffisance médullaire, engage rapidement le pronostic vital du patient.

Il s'agit d'une maladie rare, le nombre de nouveaux cas de LAL restant inférieur à 1000 par an tous âges confondus, dont 50% de patients âgés de 18 ans ou plus.

Le pronostic de la LAL B Phi- est 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+).

L'objectif du traitement de la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire est d'obtenir une rémission complète afin d'allogreffer les patients, seul traitement curatif à ce jour² et toute la stratégie est de les amener à la greffe dans les meilleures conditions de rémission et d'état général.

Le traitement est à visée curative, et repose aujourd'hui sur une poly-chimiothérapie intensive d'une durée de 6 mois environ, comportant successivement une phase d'induction puis de consolidation et selon le niveau de risque des traitements allant d'une chimiothérapie d'entretien pendant 2 ans à une allogreffe de cellules souches (CSH). 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 :

- ≤ 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/μL et plaquettes > 100,000/μL).

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.

D'après les recommandations de l'ESMO 2016² et NCCN 2017³ plusieurs protocoles de polychimiothérapies existent, sans que l'on puisse les hiérarchiser, et les plus couramment utilisés en Europe sont à base de :

- fludarabine et d'anthracycline (ex : FLAG-Ida [fludarabine + idarubicine + dose élevée de cytarabine + G-CSF]),
- cytarabine,
- agents alkylants,
- vincristine liposomique (hors AMM) et clofarabine (AMM uniquement dans le traitement de la LAL de l'enfant)

Ces recommandations mentionnent également le blinatumomab et l'inotuzumab ozogamicine.

D'après les recommandations NCCN 2017, les stratégies préconisées sont : blinatumomab (de préférence), les protocoles à base de cytarabine, agents alkylants, vincristine ou clofarabine.

Place de blinatumomab

Les taux de réponses hématologiques et moléculaires observés dans l'étude non comparative MT103-211 ont positionné BLINCYTO comme un traitement de 2ème ligne dans la LAL B Phi- dans la mesure où la qualité de la réponse obtenue permettrait d'amener les patients à l'allogreffe de CSH (« pont à l'allogreffe »), seul traitement curatif des LAL en rechute ou réfractaires (cf. avis du 03/02/2016).

Les résultats de l'étude TOWER démontrent que BLINCYTO a permis d'allonger la survie globale de +3,7 mois par rapport à la chimiothérapie, sans que l'effet ne se maintienne au-delà de 15 mois. Ils confirment que BLINCYTO permet d'obtenir des taux de réponses hématologiques et moléculaires plus élevés que ceux observés avec la chimiothérapie standard (43,9% versus 24,3% et 62,2% versus 48,5% respectivement).

Pour autant, le recours à l'allogreffe a été identique (24% dans chacun des 2 groupes), voire plus faible chez les patients atteignant une RC/RCh/RCi (42,0% versus 54,5%) dans le groupe blinatumomab comparativement au groupe traitement standard.

L'ajout d'une phase d'entretien (non validé par l'AMM à ce jour) a laissé la possibilité de maintenir les patients traités par blinatumomab en réponse hématologique et/ou moléculaire et ainsi de différer l'allogreffe voire de ne pas la réaliser (10% de patients du groupe blinatumomab ont eu une phase d'entretien versus 0% dans le groupe chimiothérapie).

Au regard des résultats de l'étude TOWER 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 faite 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.

En conclusion, BLINCYTO est un traitement de la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire. En l'état actuel des données, sa place par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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 Phi-) 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 de la LAL B Phi- à visée curative.

► BLINCYTO a démontré qu'il améliorerait la survie globale (critère de jugement principal) des patients ayant une LAL B Phi- en rechute ou réfractaire avec un suivi médian de 11,8 mois, par rapport aux protocoles de chimiothérapie, ainsi que le taux de rémission hématologique. Toutefois, BLINCYTO n'a pas permis d'augmenter le recours à l'allogreffe comparativement à la chimiothérapie et des incertitudes sur l'avantage réel de blinatumomab persistent dans la mesure où seule l'allogreffe de CSH est un traitement curatif à ce stade de la maladie. BLINCYTO présente un profil de toxicité particulier avec des événements neurologiques et un syndrome de relargage des cytokines plus élevés qu'avec les protocoles de chimiothérapies. Le rapport

efficacité/effets indésirables est important à court terme et il n'est pas évalué à plus long terme notamment en l'absence de données en post greffe.

► Il existe des alternatives thérapeutiques : les poly-chimiothérapies suivies de l'allogreffe en cas d'éligibilité.

► BLINCYTO (blinatumomab) reste un traitement de la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire (2eme ligne et plus). En l'état actuel des données, et au regard des résultats de l'étude TOWER, sa place par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue (cf. paragraphe « place dans la stratégie »).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Phi-) en rechute ou réfractaire,
- de la faible incidence de la maladie,
- de la démonstration d'un gain par rapport à la chimiothérapie sur la survie globale (7,7 mois versus 4,0 mois), sur le taux de réponses hématologiques (43,9% versus 24,3%),
- et des incertitudes sur l'avantage réel du blinatumomab qui persistent dans la mesure où le taux d'allogreffe de CSH a été identique voire plus faible selon la population considérée, et qu'on constate un délai entre l'obtention de la rémission hématologique et l'allogreffe plus long dans le groupe blinatumomab par rapport au groupe chimiothérapie standard, alors que l'allogreffe de CSH est le seul traitement curatif,
- de l'absence de démonstration d'un gain sur la qualité de vie,
- des modalités d'administration de blinatumomab, en perfusion continue sur 4 semaines puis 2 semaines d'arrêt (correspondant à un cycle de traitement), blinatumomab a potentiellement un impact négatif sur l'organisation des soins.

blinatumomab n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'un gain démontré sur la médiane de survie globale (+ 3,7 mois) par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard, sans toutefois un maintien de cet avantage dans le temps (les courbes de survie se croisant au-delà de 15 mois)
- de l'absence d'avantage 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,
- du profil de tolérance 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,

la Commission considère que BLINCYTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux protocoles de chimiothérapies utilisés dans la 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

Sans objet

► Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur le positionnement du blinatumomab dans la LAL B Phi-en rechute ou réfractaire, par rapport à l'allogreffe de CSH suite aux résultats de l'étude TOWER (cf. stratégie thérapeutique), la Commission souhaite que des données soient obtenues en pratique réelle française dans un délai maximal de 2 ans. L'objectif est de préciser :

- les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge des patients, les traitements antérieurs, la durée de traitement, le délai jusqu'à l'allogreffe, le type de greffons, ainsi que tous les éléments pris en considération pour décider de procéder ou non à une allogreffe,
- l'impact de BLINCYTO en post allogreffe de CSH sur le taux et la date de rechute ainsi que toute donnée de morbi-mortalité post-greffe.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

Figure 2 : Etude TOWER - Survie globale selon les sous-groupes (population ITT)

