

**INDICATION AMM**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003731/WC500198228.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003731/WC500198228.pdf)

- **Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B** exprimant le CD19, chez les patients adultes, avec chromosome **Philadelphie négatif (Ph-)** en **rechute** ou **réfractaire**, en monothérapie.

**AMM européenne conditionnelle**

■ 23/11/2015

**Avis de la CT**

■ 03/02/2016 ; 25/10/2017, 27/02/2019

**Agrément aux collectivités**

■ 05/05/2017

**Liste en sus**

■ 05/05/2017

Avis du 27/10/2017 : **SMR important (inchangé)**// **ASMR modifiée III→IV** par rapport aux protocoles de chimiothérapies compte-tenu :

- d'un gain démontré sur la médiane de survie (+ 3,7 mois), 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 sur le nombre de patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seul traitement curatif à ce stade,
- du profil de tolérance marqué par des événements indésirables neurologiques et des syndromes de relargage des cytokines plus fréquents et plus graves qu'avec les protocoles de chimiothérapie standard.

Avis du 27/02/2019 : réévaluation de l'ASMR, de l'intérêt de santé publique et de la place dans la stratégie thérapeutique, à la demande du laboratoire, suite à la levée de la conditionnalité de l'AMM : il n'existe pas de nouvelle donnée ou information susceptible de modifier l'appréciation précédente.

Blinicyto® est un traitement de **2<sup>ème</sup> ligne et plus** 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.

**Pertinence scientifique**

► **Etude MT103-211**(Topp et al. 2015) : étude de phase II non comparative ayant inclus 189 patients adultes avec une LAL B Ph- en rechute ou réfractaire. Il s'agissait d'une population au pronostic défavorable : 108 patients (57,1%) étaient en rechute ou réfractaires après un traitement de rattrapage et 64 patients (33,9%) avaient déjà reçu une allogreffe de cellules souches. 76,6% (145/189) des patients avaient un taux de blastes médullaires égal ou supérieur à 50%. S'agissant du critère de jugement principal, le taux de rémission complète (RC<sup>1</sup>) ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh<sup>2</sup>) après 2 cycles de traitement par blinatumomab a été de 42,9% (81/189) (IC95% [35,7 ; 50,2]), avec 33,3% (n=63) de RC et 9,5% (n=18) de RCh. Les résultats des critères de jugement secondaires et exploratoires suggèrent :

- une **médiane de survie globale de 6,1 mois** (IC95% [4,2 ; 7,5]), avec un suivi médian de 9,8 mois.
- un pourcentage de recours à la greffe allogénique de 39,5% chez les 81 patients ayant obtenu une rémission (RC/RCh). Parmi ces patients, on note que 5 avaient déjà bénéficié d'une allogreffe.

<sup>1</sup> taux de blastes médullaires ≤ 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).

<sup>2</sup> taux de blastes médullaires ≤ 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).

Dans l'attente des données comparatives (Etude TOWER), 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 (comparaison possédant de nombreuses limites méthodologiques avec risque de biais). Le pourcentage de rémission complète après une chimiothérapie de rattrapage a été estimé à 24% (IC95% [20 ; 27]). Le pourcentage de RCh n'a pas été estimé.

► **Etude TOWER** (Kantarjian et al. 2017): phase III randomisée, multicentrique, comparant le blinatumomab vs une chimiothérapie de référence chez 376 patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire.

La médiane de survie globale (critère principal) a été significativement plus longue sous blinatumomab (7,7 mois) que sous chimiothérapie de référence (4 mois) ; HR liée à la mortalité= 0,71, IC 95% [0,55 ; 0,93], p=0,01. Le taux de rémission au terme de 12 semaines de traitement a été significativement plus élevé dans le groupe blinatumomab (34% vs 16%, p<0,001), avec une récupération hématologique complète dans les 2 groupes. L'incidence des événements indésirables de grade 3 à 4 était plus élevée dans le groupe chimiothérapie de référence (92% vs 87%).

- **Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B** exprimant le CD19, chez les patients adultes, avec chromosome **Philadelphie positif (Ph+)** en **rechute** ou **réfractaire**, en monothérapie. **Les patients, doivent être en échec d'au moins 2 inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ET sans autre option thérapeutique.**

AMM européenne conditionnelle	■ 22/12/2020
Avis de la CT	■ en attente
Agrément aux collectivités	■ en attente
Liste en sus	■ en attente

**Pertinence scientifique**

► Etude ALCANTARA (Martinelli et al, 2017) ouverte multicentrique de phase II avec un seul bras. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une rémission complète (RC) / rémission complète avec rémission hématologique partielle (RCh). La RC était caractérisée par un taux de blastes médullaires ≤ 5% ; pas de signes de la maladie et une récupération complète des valeurs de la numération sanguine. La RCh était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5% ; pas de signes de la maladie et une récupération partielle des valeurs de la numération sanguine.

Sur les 45 patients, 16 (soit 35,6%, IC<sub>95</sub> [21,9 ; 51,2]) ont obtenu une RC/RCh au cours des 2 premiers cycles dont 12 RC (soit 31,1%, IC<sub>95</sub>[18,1 ;46,6]). Au cours du cycle suivant, 2 patients ont obtenu une RC soit un taux cumulé de RC de 35,6% (IC<sub>95</sub> [21,9 ; 51,2]).

Les patients avec une charge tumorale élevée soit un taux de cellules blastiques ≥ 50% ont obtenu un taux RC/RCh de 26,5% (IC<sub>95</sub> [12,9 ; 44,4]) et les patients avec un faible charge tumorale (blastés < 50%) un taux RC/RCh de 63,6% (IC<sub>95</sub> [30,8 ; 89,1]).

- **LAL à précurseurs B** exprimant le CD19, chez les patients **pédiatriques** à partir de l'âge de 1 an, avec chromosome **Philadelphie négatif, réfractaire** ou en **rechute** après au moins **deux lignes** de traitement, ou en **rechute** après une **allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, en monothérapie.**

AMM européenne	■ 23/08/2018
Avis de la CT	■ <u>08/01/2020</u>
Agrément aux collectivités	■ <u>29/04/2020</u>
Liste en sus	■ <u>29/04/2020</u>

**SMR important, ASMR IV** en termes d'efficacité dans la prise en charge historique, fondée sur les traitements de rattrapage par chimiothérapie.

Place dans la stratégie thérapeutique : Blincyto® représente une alternative aux traitements de rattrapage par chimiothérapie dans cette indication.

La commission souligne que Blincyto® peut être administré au domicile des patients dans le cadre d'une activité d'hospitalisation à domicile (HAD), contrairement aux traitements de rattrapage par chimiothérapie, qui nécessitent des hospitalisations en raison notamment du risque de complications infectieuses liées à l'hémo-toxicité des chimiothérapies.

En l'absence de donnée comparative par rapport à Kymriah® (tisagenlecleucel), la place de Blincyto® par rapport à cette spécialité n'est pas connue. Néanmoins, chez les patients ayant un état général et une espérance de vie compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR-T, la commission considère que Kymriah® devrait être privilégiée. La commission rappelle que l'efficacité et la tolérance de Kymriah® chez les patients prétraités par Blincyto® n'est pas établie (cf. avis de la commission pour Kymriah® du 12 décembre 2018). Par ailleurs, Kymriah® n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19.

Enfin, comme chez l'adulte, en l'état actuel des données, la place de Blincyto® 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.

#### **Pertinence scientifique**

► Etude de phase I/II de recherche de dose/à doses croissantes, multicentrique, en ouvert (von Stackelberg et al. 2016) au cours de laquelle 70 patients pédiatriques (7 mois à 17 ans) atteints de LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, étaient traités selon le schéma posologique recommandé.

Une RC/RCh\* a été obtenue chez 20 patients (28,6%) au cours des 2 premiers cycles de traitement. Chez quatre patients, l'atteinte médullaire a régressé au stade M1 mais les critères de récupération des valeurs de la numération sanguine périphérique pour la RC ou la RCh n'étaient pas remplis. Onze des 20 patients (55 %) ayant obtenu une RC/RCh ont subi une allogreffe de CSH.

Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre (11,4 %), la neutropénie fébrile (11,4 %), le syndrome de relargage de cytokines (5,7 %), le sepsis (4,3 %), les infections sur dispositif (4,3 %), le surdosage (4,3 %), les convulsions (2,9 %), l'insuffisance respiratoire (2,9 %), l'hypoxie (2,9 %), la pneumonie (2,9 %), et la défaillance multiviscérale (2,9 %).

Les effets indésirables survenus chez des patients pédiatriques traités étaient de type similaire à ceux observés chez les patients adultes. Les effets indésirables observés plus fréquemment (différence ≥ 10 %) dans la population pédiatrique que dans la population adulte étaient l'anémie, la thrombopénie, la leucopénie, la fièvre, les réactions liées à la perfusion, la prise de poids et l'hypertension.

À une dose plus élevée que la dose recommandée, un cas d'insuffisance cardiaque fatale est survenu dans le contexte d'un syndrome de lyse tumorale et d'un syndrome de relargage de cytokines engageant le pronostic vital.

- **LAL à précurseurs B** exprimant le CD19, Philadelphie négatif, **en première rechute à haut risque** dans le cadre du traitement de consolidation chez les patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, en monothérapie.

AMM européenne	■ 24/06/2021
Avis de la CT	■ <u>15/12/2021</u>
Agrément aux collectivités	■ <u>12/05/2022</u>
Liste en sus	■ <u>12/05/2022</u>

**SMR important, ASMR III** par rapport à la chimiothérapie conventionnelle compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du blinatumomab en comparaison à la chimiothérapie conventionnelle, en 3<sup>ème</sup> bloc de traitement de consolidation avant l'allogreffe, en termes de survie sans événement après un suivi médian de 22 mois (HR=0,36 ; IC<sub>95%</sub> [0,19 ; 0,66] ; p<0,001) ;
- du profil de tolérance favorable du blinatumomab, marqué par une plus faible hématotoxicité en comparaison à la chimiothérapie malgré des troubles généraux et neurologiques plus fréquents,
- de l'amélioration attendue des conditions de soins par rapport à la chimiothérapie compte tenu de la possibilité d'une administration du blinatumomab principalement au domicile du patient, mais au regard :
- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie globale versus chimiothérapie, critère secondaire exploratoire de l'étude,
- de l'absence de données de qualité de vie.

**Pertinence scientifique :**

► Etude randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert (20120215) évaluant la sécurité et l'efficacité de Blincyto® par rapport à une chimiothérapie de consolidation conventionnelle. Les patients éligibles étaient âgés de 28 jours à 5 ans et présentaient une LAL B Ph-, en première rechute à haut risque, et un taux de blastes < 25%. Les patients avec une atteinte du SNC avec manifestations cliniques significatives nécessitant un traitement ou des signes d'atteintes du SNC lié à la LAL en cours ont été exclus de l'étude.

La randomisation était stratifiée en fonction de l'âge (< 1 an, 1 à 9 ans et > 9 ans), du statut médullaire déterminé à la fin du deuxième bloc de consolidation et du statut de la MRD (blastes < 5% avec taux de maladie résiduelle minimale (MRD) < 1000, blastes > 5% avec taux de MRD > 1000 et blastes > 5% et ≤ 25% déterminé à la fin de l'induction. Le bras Blincyto® (n=54) a reçu un cycle de Blincyto® en perfusion intraveineuse continue de 15µg/m<sup>2</sup>/jour pendant 4 semaines (sans dépasser 28 µg/jour) et le second bras une chimiothérapie conventionnelle (n=54).

Les principaux résultats étaient :

- Une amélioration de la **survie sans événement** (SSE, critère principal) avec à 36 mois, avec 55,7 % des patients dans le bras Blincyto® et 26,6 % dans le bras chimiothérapie (HR = 0,36 (IC<sub>95%</sub>) [0,19-0,66])
- Une **survie globale** à 36 mois de 81,1 % [65,5 % ; 90,2 %] dans le bras Blincyto® contre 55,8 % [36,9 % ; 71 %] dans le bras chimiothérapie (non significatif)
- Une amélioration de la **réponse de la MRD** de 89,8 % [77,8 % ; 96,6 %] dans le bras Blincyto® et 54,2 % dans la chimiothérapie conventionnelle.

- **LAL B CD19+, Philadelphie-** en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) ≥0,1%, traitement en monothérapie chez l'adulte

**AMM européenne**

■ 18/01/2019

**Avis de la CT**

■ 15/04/2020 : pas de demande d'inscription par le laboratoire.

**Agrément aux collectivités**

■ Non

**Liste en sus**

■ Non

**Pertinence scientifique :**

► Etude multicentrique, en ouvert, à un seul bras (Gökbuget et al. 2018), chez des patients adultes (n=116) atteints de LAL à précurseurs B, sans antécédent d'allogreffe de CSH, ayant reçu au moins 3

blocs de traitement d'induction standard pour une LAL, en rémission hématologique complète et présentant un échec ou une rechute moléculaire ( $MRD \geq 10^{-3}$ ).

Au total, 88 patients sur les 113 évaluables (78%) ont obtenu une réponse complète de la MRD après un cycle de traitement par Blincyto® (critère principal). Deux patients ont obtenu une réponse complète de la MRD après un cycle supplémentaire de Blincyto®. Chez les patients présentant une LAL à précurseur B avec chromosome Philadelphie négatif (n=110), la SSR à 18 mois, censurée au moment de la greffe de CSH ou après la chimiothérapie par Blincyto® était de 54% (IC<sub>95%</sub> (33%-70%)). La médiane de survie globale était de 36,5 mois.

#### Référence bibliographique :

- Gökbuget, Nicola, Hervé Dombret, Massimiliano Bonifacio, Albrecht Reichle, Carlos Graux, Christoph Faul, Helmut Diedrich, et al. 2018. « Blinatumomab for Minimal Residual Disease in Adults with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia ». *Blood* 131 (14): 1522-31. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322>.
- Kantarjian, Hagop, Anthony Stein, Nicola Gökbuget, Adele K. Fielding, Andre C. Schuh, Josep-Maria Ribera, Andrew Wei, et al. 2017. « Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia ». *The New England Journal of Medicine* 376 (9): 836-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>.
- Stackelberg, Arend von, Franco Locatelli, Gerhard Zugmaier, Rupert Handgretinger, Tanya M. Trippett, Carmelo Rizzari, Peter Bader, et al. 2016. « Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (36): 4381-89. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301>.
- Topp, Max S., Nicola Gökbuget, Anthony S. Stein, Gerhard Zugmaier, Susan O'Brien, Ralf C. Bargou, Hervé Dombret, et al. 2015. « 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* 16 (1): 57-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2).
- Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 1;35(16):1795-1802. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2017 Aug 20;35(24):2856. PMID: 28355115.