

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Blinicyto® (blinatumomab) 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion

Résumé du rapport périodique final Période du 23 novembre 2015 au 29 février 2016

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T 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. Ainsi, le blinatumomab active les lymphocytes T endogènes en liant le CD3 dans le complexe TCR (T-cell receptor) et le CD19 présent sur les cellules B saines et malignes.

Le blinatumomab induit la formation d'une synapse cytolytique entre le lymphocyte T et la cellule tumorale libérant des enzymes protéolytiques pour tuer les cellules cibles en prolifération et quiescentes.

Le 1^{er} octobre 2015, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte a été octroyée par l'ANSM pour Blinicyto® (blinatumomab), 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion, 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} .

Une extension d'indication de l'ATU de cohorte a été octroyée le 22 octobre 2015 par l'ANSM dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

L'ATU de cohorte a débuté le 23 novembre 2015, avec un premier patient inclus le 24 Novembre 2015, et a pris fin le 29 février 2016 (3 mois). 23 centres hospitaliers ont été impliqués dans cette ATU et ont inclus entre 1 et 11 patients.

- **Données recueillies lors de la demande d'accès au traitement**

Dans ce rapport périodique sont décrites les données des fiches reçues entre le 23 novembre 2015 et le 14 mars 2016, date de fin de réception des fiches de recueil de données.

Au total, depuis le début de l'ATU de cohorte, 45 patients ont reçu un avis favorable d'accès au traitement. 4 patients n'ont pas été inclus dans l'ATU de cohorte car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion de l'ATU de cohorte. Parmi les 45 patients inclus, 4 avaient déjà été traités par blinatumomab 30,3 µg dans le cadre d'une ATU nominative.

Concernant la pathologie, 28 patients (62,2%) présentaient une LAL avec maladie résiduelle minimale (MRD) à un taux supérieur ou égal à 10^{-4} et 17 patients (37,8%) présentaient une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

La population des 45 patients inclus était constituée de 25 hommes et de 20 femmes d'un âge moyen de $46,4 \pm 18,1$ ans avec une médiane à 52 ans.

Parmi les patients présentant une maladie résiduelle, 12 (44,4%) avaient été précédemment traités par GRAALL 2014. Les principales raisons pour lesquelles les patients n'ont pas été traités par GRAALL 2014 étaient l'âge des patients et l'absence d'ouverture du protocole. 5 patients (17,9%) ont été traités par GRAAPH 2014 et 22 patients (78,6%) ont bénéficié d'autres traitements d'induction/consolidation.

Parmi les patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire, 11 patients (68,8%) présentaient un taux de blastes $\leq 50\%$ et 5 patients (31,3%) $> 50\%$ (donnée manquante pour un patient). Pour ces patients, les valeurs des paramètres hématologiques étaient assez souvent en dehors des valeurs seuil indiquées (blastes $\leq 5\%$, neutrophiles $\geq 1000/\mu\text{L}$, plaquettes $\geq 50000/\mu\text{L}$, valeur d'hémoglobine $\geq 9\text{g/dL}$).

Tous les patients LAL MRD+ présentaient un taux de blastes $\leq 5\%$, des neutrophiles $\geq 1000/\mu\text{L}$, des plaquettes $\geq 50000/\mu\text{L}$, une valeur d'hémoglobine $\geq 9\text{g/dL}$. Les patients ne présentaient pas d'infiltration lymphoblastique dans le liquide céphalo-rachidien ni d'envahissement extra-médullaire, sauf pour un patient.

- **Données recueillies lors du suivi**

Au total 22 fiches de suivi ont été réceptionnées pendant la durée couverte par l'ATU de cohorte Blincyto avec au moins une fiche de suivi réceptionnée pour 19 patients :

- 15 fiches de suivi au cours du 1^{er} cycle de traitement par Blincyto
- 4 fiches de suivi au cours du 2^{ème} cycle de traitement par Blincyto
- 2 fiches de suivi au cours du 3^{ème} cycle de traitement par Blincyto
- 1 fiche de suivi au cours du 4^{ème} cycle de traitement par Blincyto

Toutes les fiches de suivi n'ont pas été retournées par les prescripteurs probablement compte tenu de la courte durée (3 mois) de l'ATU.

16 patients ont été inclus durant le dernier mois de l'ATU pour lesquels aucune fiche de suivi n'était attendue sur la période de l'ATU. En effet, les fiches devaient être complétées à chaque fin de cycle, soit 6 semaines après l'initiation du traitement et l'ATU s'est terminée avant l'atteinte de ces 6 semaines pour 16 patients.

A noter que 6 patients ont reçu au moins deux cycles de Blincyto et seulement 3 patients ont reçu plus de 2 cycles de Blincyto[®] pendant la durée de l'ATU.

Les examens de suivi sous traitement ont été réalisés conformément au Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT). L'analyse des résultats d'examens a été faite en comparant les résultats obtenus au cours du suivi dans le cadre de l'ATU à ceux pratiqués avant l'initiation du traitement. Parmi les patients qui avaient des examens normaux avant traitement, cette analyse met en évidence des résultats anormaux pour l'examen clinique chez 5 patients avec survenue d'une fièvre chez 4 patients et d'une neuropathie chez 1 patient. Des anomalies des paramètres biologiques ont été rapportées chez 6 patients : paramètres hématologiques pour 5 patients et CRP augmentée pour 1 patient. Enfin chez 1 patient, le test d'écriture a été noté comme anormal au cours du suivi alors qu'il était considéré comme normal avant traitement.

Concernant l'efficacité, les données recueillies au cours du suivi indiquent que :

- parmi les 11 patients présentant une LAL MRD+ pour lesquels une fiche de suivi a été reçue, 7 patients ont présenté une rémission complète ou une rémission complète hématologique, 3 patients ont présenté une réponse complète MRD ou une réponse MRD et pour 1 patient l'information était manquante
- parmi les 8 patients LAL en rechute ou réfractaire pour lesquels une fiche de suivi a été reçue, 3 patients ont présenté une rémission complète et 1 patient une réponse complète

MRD. Un patient a présenté une maladie extra-médullaire, 1 autre une progression de la maladie et enfin 2 patients ont présenté une absence de réponse.

Les critères de réponse sont décrits en bas de page ¹

Durant la période de suivi, 5 patients ont fait l'objet d'au moins une réduction de dose ou d'un arrêt temporaire.

Au total, 7 patients ont arrêté prématurément le traitement. Les raisons principales d'arrêt de traitement étaient des événements indésirables pour 4 patients, une rechute pour 1 patient, une greffe de cellules souches pour 1 patient et pour 1 patient à la fois rechute et événement indésirable.

- **Données de pharmacovigilance**

Dans le rapport final de synthèse de l'ATU de cohorte Blincyto, les données de pharmacovigilance analysées correspondent aux notifications reçues pendant la période du 23 novembre 2015 au 18 mai 2016.

Durant cette période :

- 15 patients ont présenté au moins un événement indésirable
- 8 patients ont présenté au moins un événement indésirable grave
- 7 patients ont présenté au moins un événement indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement.

15 notifications médicalement confirmées comportant au total 36 événements indésirables ont été reçues pour les patients traités par Blincyto® pendant la période couverte par l'ATU de cohorte Blincyto.

Parmi les 36 événements indésirables :

- 11 ont été considérés comme graves, incluant un cas d'issue fatale non imputé au traitement par Blincyto® (dû à la progression de la maladie). Parmi les 11 événements indésirables graves, 7 ont été considérés comme reliés au traitement par Blincyto®. Il s'agissait des événements indésirables

1

RC :	- Taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % - Absence de signes de la maladie - Récupération totale au niveau de l'hémogramme : plaquettes > 100 000/μl, et PNN > 1 000/μl
RCh	- Taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % - Absence de signes de la maladie - Récupération partielle au niveau de l'hémogramme : plaquettes > 50 000/μl, et PNN > 500/μl
Maladie évolutive :	- Une augmentation d'au moins 25 % par rapport à la valeur initiale (baseline) des blastes médullaires ou une augmentation absolue du nombre de cellules leucémiques circulantes d'au moins 5 000 cellules/μl
Maladie extramédullaire :	- En cas de signes cliniques de lésions extramédullaires, les réponses seront évaluées selon les critères de Cheson (Cheson <i>et al.</i> 2007).
Réponse MRD :	- MRD < 10 ⁻⁴ après test PCR (réaction en chaîne par polymérase) ou cytométrie en flux
Réponse complète MRD :	- Absence de cellules leucémiques après test PCR (réaction en chaîne par polymérase) ou cytométrie en flux

suivants (Preferred Term) : thrombopénie, neutropénie, pyrexie, hyperthermie, neurotoxicité, leucopénie et cellulite périorbitaire.

-25 évènements indésirables étaient non graves dont 22 évènements considérés comme reliés au traitement par Blincyto®.

- 18 évènements indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement dont 5 évènements indésirables graves (neutropénie, thrombose au niveau du cathéter, hyperthermie, cellulite périorbitale et augmentation du taux de blastes).

Au total, 29 évènements indésirables ont été considérés comme étant reliés à Blincyto® : 7 évènements graves dont 1 inattendu (hyperthermie) et 22 évènements non graves dont 4 inattendus (taux de lymphocytes anormal, fonction hépatique anormale, dysgraphie et bronchospasme)

Aucun cas d'issue fatale n'a été considéré comme relié au traitement par Blincyto®.

Enfin, aucun signalement de grossesse n'a été rapporté pendant la durée de l'ATU de cohorte.

Le profil de tolérance observé durant la période couverte par l'ATU est comparable à celui décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de Blincyto® et le rapport bénéfices/risques demeure inchangé.

Conclusion

Durant la période couverte par l'ATU de cohorte Blincyto®, les données recueillies pour les 45 patients inclus dans le cadre de cette ATU indiquent que l'utilisation de Blincyto® est conforme aux recommandations du Protocole d'Utilisation Thérapeutique. Au vu des informations de pharmacovigilance reçues sur cette période, le profil de tolérance du blinatumomab n'est pas modifié.