

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
7 février 2018***Date d'examen par la Commission : 11 octobre 2017*

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 25 octobre 2017
a fait l'objet d'une audition le 24 janvier 2018.
L'avis ci-après a été adopté le 7 février 2018.*

inotuzumab ozogamicine**BESPONSA 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion****Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 334 7 9)**

Laboratoire PFIZER

Code ATC	L01XC26 (Anticorps monoclonaux)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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). »

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

SMR	<p>Dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, <u>avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-)</u> : le service médical rendu est <u>faible</u>.</p> <p>Dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, <u>avec chromosome Philadelphie positif (Phi+)</u> : le service médical rendu est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.</p>
ASMR	<p><u>Dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire</u>, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de gain démontré sur la survie globale par rapport aux chimiothérapies standards, conformément aux hypothèses statistiques du protocole, - d'un taux de rémission hématologique (80,7% versus 29,4%) et d'un recours à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) (43% versus 11%) - seul traitement curatif à ce stade de la maladie - plus élevés dans le groupe inotuzumab ozogamicine que dans le groupe chimiothérapies standards , - avec cependant, une mortalité à 100 jours post-GCSH plus élevée avec BESPONSA qu'avec les chimiothérapies standards (26% versus 6%), - de la survenue plus fréquente de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale, événement indésirable pouvant être sévère et potentiellement fatal (13,4% versus 0,7%) avec BESPONSA versus les chimiothérapies standards, - du besoin médical important, <p>la Commission considère que BESPONSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux chimiothérapies standards.</p>
ISP	Pas d'ISP
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire</u> En l'état actuel du dossier, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la présence dans l'arsenal thérapeutique de blinatumomab ayant démontré un gain sur la survie globale statistiquement significatif par rapport aux chimiothérapies standards, - de l'absence de comparaison directe de inotuzumab ozogamicine versus blinatumomab dans cette population et de l'absence de donnée robuste sur l'utilisation de inotuzumab ozogamicine en 3^{ème} ligne après échec de blinatumomab, - du profil de tolérance de BESPONSA tout particulièrement du sur-risque de MVO par rapport aux chimiothérapies, sans que les facteurs prédictifs ne soient clairement établis, - du besoin médical important, <p>la place de BESPONSA dans la stratégie thérapeutique est marginale. La commission recommande donc que l'instauration d'un traitement par BESPONSA soit décidée dans le cadre de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au regard des éléments rappelés ci-dessus. La Commission souhaite également que des données soient générées dans une étude post-inscription afin que le profil des patients traités en pratique réelle d'utilisation soit connu (cf. Recommandations).</p> <p><u>Dans la LAL Phi+ en rechute ou réfractaire</u> BESPONSA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence de donnée comparative versus un ITK en 2ème ligne notamment versus le dasatinib, comparateur cliniquement pertinent, alors que cette comparaison était possible, - de l'absence de donnée disponible avec un niveau de preuve suffisant, dans le traitement des LAL B Phi+ en 3ème ligne et plus, après échec de deux ITK.
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>Considérant les éléments actuels du dossier ne permettant pas de définir avec précision la place de BESPONSA dans la stratégie thérapeutique chez les patients ayant une LAL B Phi- en rechute ou réfractaire, la Commission conditionne le maintien de son avis favorable au remboursement aux résultats obtenus à partir d'un registre (recueil exhaustif) des patients ayant une LAL B</p>

Phi- traités par BESPONSA dont l'objectif est de connaître le profil des patients traités en pratique réelle d'utilisation. Ces données devront permettre de décrire les caractéristiques des patients traités et de leur maladie, 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 prescrire BESPONSA et de procéder ou non à une allogreffe.

La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 2 ans. Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.

Par ailleurs, la Commission réévaluera BESPONSA dans cette indication dans un délai de 2 ans.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	29 juin 2017 (procédure centralisée) Plan de gestion de risque européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (désignation 7 juin 2013) Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. ATU cohorte octroyée le 23/01/2017 dans le traitement, en monothérapie, de la leucémie aigue lymphoblastique (LAL) à précurseur B, chez l'adulte éligible à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, pour les patients en rechute ou réfractaire ou inéligible à l'ensemble des traitements disponibles autorisés, notamment le blinatumomab et les inhibiteurs de tyrosine kinase.
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC26 inotuzumab ozogamicine

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de la spécialité BESPONSA (inotuzumab ozogamicine), conjugué anticorps-médicament, dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec ou sans la présence du chromosome Philadelphie (LAL B Phi+ et Phi-).

L'inotuzumab ozogamicine associe un anticorps anti CD22 lié par covalence à une molécule de chimiothérapie (calichéamicine). L'inotuzumab ozogamicine se lie à l'antigène CD22 des cellules B cancéreuses, l'arrivée de ce complexe dans la cellule provoque une dégradation lysosomale et la libération de la calichéamicine, agent cytotoxique.

Note : la calichéamicine a déjà été associée à un anticorps monoclonal dans la spécialité MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) disponible en ATU de cohorte en association avec la daunorubicine et la cytarabine pour le traitement des patients âgés de 50 à 70 ans atteints de leucémie myéloïde aiguë de novo, précédemment non traitée, ayant une cytogénétique favorable ou intermédiaire ou une mutation FLT3-ITD +¹.

¹ ANSM – ATU de cohorte MYLOTARG. Information disponible en ligne : <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/Liste-des-specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/MYLOTARG-5-mg-lyophilisat-pour-solution-pour-perfusion>

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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). »

04 POSOLOGIE

« Lorsque l'utilisation de BESPONSA est envisagée comme traitement de la LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, il est nécessaire de valider une expression positive du CD22 initiale > 0% à l'aide d'un test validé et sensible avant d'instaurer le traitement. »

« Pour les patients présentant des lymphoblastes circulants, une cytoréduction associant hydroxyurée, stéroïdes et/ou vincristine permettant d'atteindre une numération des blastes périphériques $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ est recommandée avant l'administration de la première dose.

Avant l'administration du traitement, une prémédication à base de corticostéroïdes, d'antipyrétiques et d'antihistaminiques est recommandée.

Pour les patients ayant une masse tumorale importante, une prémédication visant à réduire les taux d'acide urique et une hydratation adéquate sont recommandées avant l'administration du traitement. »

« Posologie

L'administration de BESPONSA doit être effectuée par cycles de 3 à 4 semaines.

Pour les patients éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), la durée de traitement recommandée est de 2 cycles. Un troisième cycle peut être envisagé pour les patients n'obtenant ni une rémission complète (RC) ni une rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) avec une négativité de la maladie résiduelle minimale (MRD) après 2 cycles. Pour les patients non éligibles à une GCSH, des cycles de traitement supplémentaires (jusqu'à 6 cycles au maximum) peuvent être administrés. Les patients n'obtenant pas de RC/RCh au cours de 3 cycles doivent interrompre le traitement.

Le tableau 1 présente les schémas posologiques recommandés.

Pour le premier cycle, la dose totale recommandée de BESPONSA est de 1,8 mg/m² par cycle pour tous les patients, administrée en 3 doses fractionnées les jours J1 (0,8 mg/m²), J8 (0,5 mg/m²) et J15 (0,5 mg/m²). Le Cycle 1 s'étend sur 3 semaines mais cette durée peut être étendue à 4 semaines si le patient obtient une RC ou une RCh, et/ou pour permettre une résolution d'une toxicité.

Pour les cycles suivants, la dose totale recommandée de BESPONSA est de 1,5 mg/m² par cycle, administrée en 3 doses fractionnées les jours J1 (0,5 mg/m²), J8 (0,5 mg/m²) et J15 (0,5 mg/m²) pour les patients obtenant une RC/RCh ; ou de 1,8 mg/m² par cycle, administrée en 3 doses fractionnées aux jours J1 (0,8 mg/m²), J8 (0,5 mg/m²) et J15 (0,5 mg/m²) pour les patients n'obtenant pas une RC/RCh.

Les cycles suivants durent 4 semaines.

Tableau 1 : Schéma posologique pour le Cycle 1 et les cycles suivants en fonction de la réponse au traitement.

	Jour 1	Jour 8 ^a	Jour 15 ^a
Schéma posologique pour le Cycle 1			
Tous les patients :			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durée du cycle	21 jours ^b		
Schéma posologique pour les cycles suivants en fonction de la réponse au traitement			
Patients ayant obtenu une RC^c ou une RCh^d :			
Dose (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Durée du cycle	28 jours ^e		
Patients n'ayant pas obtenu une RC^c ou une RCh^d :			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durée du cycle	28 jours ^e		

Abréviations : NAN = numération absolue des neutrophiles ; RC = rémission complète ; RCh = rémission complète avec récupération hématologique partielle.

^a +/- 2 jours (respecter un intervalle d'au moins 6 jours entre les doses).

^b Pour les patients obtenant une RC/RCh, et/ou pour permettre une résolution de la toxicité, la durée du cycle peut être étendue jusqu'à 28 jours (c.-à-d., un intervalle sans traitement de 7 jours débutant le Jour 21).

^c La RC est définie comme < 5 % de blastes médullaires et l'absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, la récupération complète des numérations sanguines périphériques (plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ et NAN $\geq 1 \times 10^9/l$) et la résolution de toutes les atteintes extramédullaires.

^d La RCh est définie comme < 5 % de blastes médullaires et l'absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, la récupération incomplète des numérations sanguines périphériques (plaquettes $< 100 \times 10^9/l$ et/ou NAN $< 1 \times 10^9/l$) et la résolution de toutes les atteintes extramédullaires.

^e Intervalle sans traitement de 7 jours débutant le Jour 21.

Populations particulières

[...]

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BESPONSA dans les enfants (âgés de 0 à 18 ans) n'ont pas été établies. Pas de données disponibles.

« Mode d'administration

BESPONSA est destiné à une administration intraveineuse. La perfusion doit être administrée en 1 heure.

BESPONSA ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux. »

05 BESOIN MEDICAL

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne grave caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. La conséquence est l'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes. Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient^{2,3}.

² National Cancer Institute. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment—for health professionals

³ Gökbuget N, Stanze D, Becket J et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors and performance of stem cell transplantation. Blood 2012;120:2032-41.

La LAL peut être classée en fonction de la lignée d'appartenance des blastes : LAL de la lignée T et LAL de la lignée B, qui représente 75% à 85% des cas environ^{3,4}.

L'identification de la lignée d'appartenance ainsi que du degré de maturation des blastes se fait par la détection d'antigènes exprimés à la surface des cellules tumorales, qui sont spécifiques d'une lignée ou d'une autre et peuvent être exprimés à différents stades de la maturation de la cellule.

Parmi ces antigènes, le CD22 est spécifique de la lignée B et est exprimé à quasiment tous les stades de maturation de la cellule de la lignée B mais pas sur les plasmocytes^{5,6}. Une expression du CD22 a été retrouvée chez tous les patients et l'expression du CD22 a été détectée à la surface de plus de 90% des blastes chez la majorité des patients dans une étude ayant inclus 163 enfants et adultes jeunes (<25 ans) atteints de LAL à précurseurs B⁶. Une expression du CD22 a été retrouvée chez 93% des patients dans une autre étude ayant inclus 451 patients âgés de 25 à 86 ans atteints de LAL à précurseurs B⁵.

Le pronostic de la LAL B est très hétérogène en raison de l'existence de différents facteurs pronostiques défavorables, en lien avec la maladie (par exemple l'âge, les caractéristiques immunophénotypiques et cytogénétiques/moléculaires défavorables) ou la réponse au traitement dont la présence d'une maladie résiduelle positive (MRD+, correspond à la persistance de cellules blastiques anormales chez un patient en rémission). La présence de la protéine tyrosine kinase bcr-abl anormale résultant d'une translocation chromosomique t(9 ;22) (chromosome Philadelphie Phi) observée dans 15 à 35% des cas des LAL est un facteur de mauvais pronostic^{4,7}.

La LAL est une maladie rare. Selon les données de l'InVS⁸, on estime le nombre de nouveaux cas de LAL en France à 810 en 2012, dont 417 personnes âgées de 18 ans et plus, 60% des cas survenant chez les hommes.

En première ligne de traitement de la LAL B, l'objectif du traitement est l'obtention d'une rémission complète (« traitement d'induction », correspondant à la disparition des blastes dans la moelle osseuse (proportion de blastes ≤ 5%).

Le traitement est à visée curative, sauf exception, et repose sur⁹ :

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

Les molécules utilisées et ayant l'AMM sont notamment le cyclophosphamide, la vincristine, la L-asparaginase, certaines anthracyclines, le méthotrexate, la cytarabine, l'étoposide, la 6-mercaptopurine et les corticostéroïdes⁹.

L'existence d'un chromosome de Philadelphie (LAL Phi+) ou d'un transcrite de fusion BCR-ABL doit être connue car elle oriente précocement la prise en charge qui se fait alors de façon spécifique avec un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) (comme l'imatinib en première intention), associé à la chimiothérapie⁹.

⁴ Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. *Haematologica* 2013; 98:1702-10.

⁵ Raponi S, De Propis MS, Intoppa S et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 1098-107.

⁶ Shah NN, Stetler-Stevenson M, Yuan CM et al. Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 964-69.

⁷ Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010; 115:206-14.

⁸ Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Partenariat Francim/HCL/InVS/INCa. Octobre 2013.

⁹ HAS-INCa Guide ALD n°30 « Leucémies aiguës de l'adulte ». Novembre 2011.

Environ 50 à 55% des patients adultes porteurs d'une LAL seront en rechute moléculaire ou réfractaires au traitement^{10,11}. Le pronostic vital est très défavorable et les patients décèdent de leur maladie en quelques mois, en environ 4 à 6 mois.

La prise en charge des rechutes de LAL B et des formes réfractaires est difficile à standardiser car elle dépend de chaque situation. Elle est notamment orientée par la présence ou non du chromosome de Philadelphie. D'après les recommandations de l'ESMO 2016¹² et NCCN 2017¹³ :

- Dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire : la base du traitement est une polychimiothérapie selon l'âge et le traitement reçu en première ligne (protocoles à base de cytarabine, agents alkylants, vincristine ou clofarabine) ou le blinatumomab (BLINCYTO).

Pour rappel, BLINCYTO, anticorps monoclonal bispécifique CD19 et CD3, a obtenu le 25/10/2017¹⁴, un SMR important et une ASMR IV par rapport aux protocoles de chimiothérapie utilisés dans la prise en charge des patients adultes présentant une LAL B Phi- en rechute ou réfractaire sur la base des résultats d'une étude comparative versus différents protocoles de chimiothérapie (étude TOWER¹⁵). L'étude TOWER a démontré un gain sur la médiane de survie globale (+3,7 mois) par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard, sans mener plus de patients à la GCSH, seul traitement curatif.

- Dans la LAL B Phi+ en rechute ou réfractaire après un traitement par l'imatinib, un autre ITK doit être proposé, associé ou non à une polychimiothérapie : le dasatinib, puis le ponatinib en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib, ou en cas de mutation T315I^{12,13}. D'autres ITK comme le nilotinib (hors AMM) ou le bosutinib (hors AMM) sont cités dans les recommandations^{12,13}. Les recommandations NCCN 2017 mentionnent également le blinatumomab dans la LAL B Phi+ (hors AMM), après échec de 2 ITK, sur la base d'une étude clinique de phase II¹⁶.

Il est rappelé qu'à ce jour, le seul traitement curatif des LAL B en rechute ou réfractaire est la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Il existe un besoin médical important dans la prise en charge des patients atteints de LAL B Phi+ et Phi- en rechute ou réfractaire.

¹⁰ Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica* 2010; 95: 589-96.

¹¹ Tavernier E, Boiron JM, Huguet F et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007; 21:1907-14.

¹² 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.

¹³ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Acute Lymphoblastic Leukemia, 2017 V1.

¹⁴ HAS – Avis de la Commission de la Transparence pour BLINCYTO du 25/10/2017.

¹⁵ Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N et al., Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-47.

¹⁶ Martinelli G, Boissel N, Chevallier P et al. 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; 35(16):1795-1802

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

L'AMM de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) regroupe à la fois les LAL B en rechute ou réfractaires avec ou sans chromosome de Philadelphie (Phi) : les LAL Phi- et les LAL B Phi+.

Dans la mesure où, l'existence de ce chromosome Phi oriente la prise en charge, les comparateurs cliniquement pertinents sont présentés selon ces 2 situations cliniques.

D'après les recommandations de l'ESMO 2016¹² et NCCN 2017¹³ :

- Dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire, 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-Ida¹⁷ [fludarabine + idarubicine + dose élevée de cytarabine + G-CSF]),
 - cytarabine,
 - agents alkylants,
 - vincristine liposomique¹⁸ (hors AMM) et clofarabine¹⁹ (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 le blinatumomab (BLINCYTO) et les recommandations du NCCN 2017¹³ indiquent que le blinatumomab doit être utilisé préférentiellement aux chimiothérapies.

- Dans les LAL B Phi+ en rechute ou réfractaire plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase sont indiqués, en association ou non à la chimiothérapie (cf. protocoles cités pour les LAL B Phi-). Dans la mesure où GLIVEC (imatinib) est le traitement de première intention de la LAL Phi+, il n'est pas utilisé chez les patients en rechute ou réfractaires et n'est donc pas considéré comme un comparateur pertinent (avis d'expert). Le dasatinib (SPRYCEL) représente une alternative thérapeutique en seconde ligne et le ponatinib (ICLUSIG) est le traitement de recours en cas de résistance ou intolérance au dasatinib. Blinatumomab est aussi mentionné (hors AMM).

¹⁷ Specchia G, Pastore D, Carluccio P et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2005; 84: 792–95.

¹⁸ 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: 676–83.

¹⁹ Hijjiya 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: 6043–49.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
LAL Phi-						
BLINCYTO (blinatumomab) <i>Amgen</i>	Non	Dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.	25/10/2017	Important	BLINCYTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux protocoles de chimiothérapie utilisés dans la prise en charge des patients adultes présentant une LAL B Phi- en rechute ou réfractaire.	Oui
LAL Phi+						
SPRYCEL (dasatinib) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	Chez des patients adultes atteints de: - LMC en phase chronique, accélérée ou blastique en cas de résistance ou d'intolérance à un traitement antérieur incluant l'imatinib mésilate. - Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et de LMC en phase blastique lymphoïde Phi+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur.	14/03/2007	Important	Dans la LMC en phase chronique, après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure incluant imatinib, Sprycel apporte une ASMR de niveau II (importante) par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle. Dans la LMC en phase accélérée ou blastique après résistance ou intolérance à l'imatinib et dans la LAL Phi+ après résistance ou intolérance à une thérapie antérieure, Sprycel apporte une ASMR de niveau I (majeure) par rapport à la prise en charge thérapeutique actuelle.	Oui
ICLUSIG (ponatinib) <i>Ariad</i>	Non	Chez les patients adultes atteints de : - leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ou une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I ; - ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Phi+) qui présentent une résistance au dasatinib ou une intolérance au	21/01/2015	Important	En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la LMC, toutes phases, chez les patients précédemment traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la tyrosine kinase et pour lesquels l'imatinib, le nilotinib et le dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés. En l'absence de mutation T315I, ICLUSIG apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique	Oui

		dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié, ou qui expriment la mutation T315I.			actuelle de la LAL Phi+ en cas de résistance ou d'intolérance au dasatinib et lorsqu'un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié. En présence de la mutation T315I, ICLUSIG apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité chez les patients ayant une LMC, toutes phases, ou une LAL Phi+.
--	--	--	--	--	---

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

En conclusion, les comparateurs cliniquement pertinents de BESPONSA dans la LAL B d'expression positive du CD22 réfractaire ou en rechute sont :

- pour la LAL B Phi-, le blinatumomab (BLINCYTO) (à la date de rédaction de cet avis) et les protocoles de chimiothérapies cités (à la date de réalisation des études pivots). Compte tenu d'un développement concomitant, on ne dispose pas de donnée comparative entre BESPONSA et BLINCYTO,
- pour la LAL B Phi+, les ITK de 2^{ème} et 3^{ème} générations, en association ou non à la chimiothérapie, suivis d'une greffe allogénique de cellules souches (GSCH) chez les patients éligibles.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

BESPONSA a obtenu une AMM aux Etats-Unis en août 2017.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques d'efficacité de l'inotuzumab ozogamicine (BESPONSA) dans la LAL B, d'expression positive du CD22, en rechute ou réfractaire, avec ou sans la présence du chromosome Philadelphie (LAL B Phi+ et Phi-) reposent sur :

- les résultats d'une étude de phase I/II non comparative (étude B1931010, non publiée).

Cette étude n'apporte pas d'information supplémentaire par rapport à l'étude de phase III cependant elle a inclus des patients en 3^{ème} ligne et plus, contrairement à l'étude de phase III qui a inclus uniquement des patients en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne : elle est donc présentée. Les résultats de la phase I de recherche de dose ne sont pas présentés.

- les résultats d'une étude de phase III, randomisée, ouverte, comparative, visant à démontrer la supériorité de BESPONSA en premier ou second traitement de rattrapage (2^{ème} ou 3^{ème} ligne) versus un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur sur les co-critères de jugement taux de rémission complète (RC) ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) et survie globale (SG) (étude INO-VATE ALL B1931022²⁰).
- les résultats d'une comparaison indirecte par rapport à BLINCYTO (blinatumomab) pour les patients ayant une LAL B Phi- selon deux approches : comparaison indirecte ajustée par matching (MAIC) et comparaison indirecte basée sur des modèles de régression (STC)).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude de phase I/II B1931010

Seuls les résultats obtenus dans la phase II de l'étude sont détaillés ci-après, la phase I étant une phase de recherche de dose, ayant abouti à la sélection de la dose de 1,8 mg/m² par cycle jusqu'à 6 cycles pour la poursuite du développement en phases II et III.

Un total de 35 patients ayant une LAL B CD22 +, en rechute ou réfractaire, et ayant déjà reçu au minimum un traitement de rattrapage a été inclus. La moitié des patients (17/35, 48,5%) a reçu BESPONSA en troisième ligne de traitement et plus dans cette étude.

Une RC ou RCh (critère de jugement principal) a été obtenue chez 68,6% (24/35) des patients (IC 95% [50,7 ; 83,2], p < 0.0001).

²⁰ Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2016; 375(8): 740-753.

La RC a été définie par un taux de blastes médullaires < 5%, une absence de lymphoblastes dans le sang périphérique, une récupération hématologique complète (nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\ 000/\mu\text{L}$ et plaquettes $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$) et l'absence de signes d'atteintes extramédullaires.

La RCh a été définie par un taux de blastes médullaires < 5%, une absence de lymphoblastes dans le sang périphérique, une récupération hématologique partielle (nombre absolu de neutrophiles < $1\ 000/\mu\text{L}$ et/ou les plaquettes < $100\ 000/\mu\text{L}$).

8.1.2 Etude de phase III B1931022 (INO-VATE-ALL)

Etude B1931022 ²⁰ (INO-VATE ALL)	
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'inotuzumab par rapport à un traitement standard chez des patients adultes atteints de LAL B, d'expression positive du CD22, en rechute ou réfractaire avec ou sans la présence du chromosome Philadelphie sur un co-critère de jugement (taux de rémission et survie globale).
Méthode	Etude randomisée, ouverte, contrôlée versus un protocole de chimiothérapie standard laissé au choix de l'investigateur.
Population étudiée	Patients adultes atteints de LAL B, d'expression CD22+, en rechute ou réfractaire avec ou sans la présence du chromosome Philadelphie (Phi+ ou Phi-), en premier ou second traitement de rattrapage. Le nombre de patient pouvant recevoir un traitement de second rattrapage ne devait pas excéder 33% de l'ensemble des patients. De même, les patients Phi+ ne devaient pas excéder 20% des patients randomisés.
Critères d'inclusion principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Patients LAL B, d'expression CD22+²¹ en rechute ou réfractaire, éligibles à un traitement de rattrapage (en premier ou second rattrapage) et pour lesquels l'un des groupes de traitement offre une option thérapeutique. - Patients LAL B Phi+ après échec d'au moins un ITK de 2ème ou 3ème génération et une polychimiothérapie d'induction standard - Patients en premier traitement de rattrapage avec une rechute tardive, jugés non éligibles à une réinduction par le traitement initial. - Patients atteints de lymphome lymphoblastique présentant un taux de blastes médullaires $\geq 5\%$ (évaluation morphologique). - Patients ≥ 18 ans. - Indice de performance ECOG ≤ 2. - Fonction hépatique acceptable, incluant la bilirubine sérique totale $\leq 1,5$ LNS (limite supérieure normale) et ASAT et ALAT $\leq 2,5$ LSN.
Critères de non inclusion principaux	<ul style="list-style-type: none"> - LAL de type Burkitt ou LAL de phénotype mixte selon la classification de l'OMS. - Nombre absolu de lymphoblastes dans le sang périphérique $\geq 10\ 000/\mu\text{l}$ - Localisation leucémique extra-médullaire dans le système nerveux central. - Chimiothérapie dans les 2 semaines avant la randomisation excepté un traitement d'entretien de la LAL (mercaptopurine, methotrexate, vincristine, thioguanine et/ou ITK). - Anticorps monoclonal dans les 6 semaines avant la randomisation (excepté pour le rituximab qui peut être arrêté ≥ 2 semaines après la randomisation). - Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou autre immunothérapie anti CD22 ≤ 4 mois avant la randomisation. - Antécédent de maladie hépatique chronique ou maladie veino-occlusive MVO / syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS).
Groupes de traitement	Randomisation 1 :1 : Groupe Inotuzumab ozogamicine, 1 fois par semaine : cycles de 3-4 semaines jusqu'à 6 cycles maximum. 1er cycle: de 21 jours à la dose de 0,8 mg/m ² (J1) et 0,5 mg/m ² à J8 et J15. Le cycle pouvait être allongé jusqu'à 28 jours pour les patients ayant obtenu une RC/RCh. Puis les cycles suivants de 28 jours (jusqu'à 5 cycles supplémentaires) : à dose de

²¹ L'expression du CD22 a été évaluée selon une méthode de cytométrie en flux à partir d'une aspiration de moelle osseuse. Chez les patients dont le prélèvement de moelle osseuse était inapproprié, un échantillon de sang périphérique a été analysé. À défaut, l'expression du CD22 a été évaluée à l'aide de l'immunohistochimie chez les patients dont le prélèvement de moelle osseuse était inapproprié et dont le taux de blastes circulants était insuffisant.

	<p>0,5 mg/m² (J1, J8, J15) jours ou 0,8 mg/m² (J1, J8, J15) pour les patients n'ayant pas obtenu une RC/RCh.</p> <p>Groupe contrôle (traitement standard) : chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (1 à 4 cycles au maximum) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protocole FLAG : Fludarabine + cytarabine + facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) jusqu'à 4 cycles (cycles de 28 jours). • Protocole MXN/Ara-C = Mitoxantrone + Cytarabine jusqu'à 4 cycles (cycle de 15 à 20 jours). • Protocole HIDAC = cytarabine à doses élevées jusqu'à 12 doses. <p>L'investigateur devait choisir la chimiothérapie avant la randomisation de chaque patient.</p> <p>La randomisation a été stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la durée de la 1ère rémission (< ou ≥ 12 mois), - la ligne du traitement de rattrapage (1 ou 2) - et l'âge du patient à la randomisation (< 55 ans ou ≥ 55 ans).
Déroulement de l'étude	<p>L'étude a été conduite du 2 août 2012 au 8 mars 2016 dans 117 centres répartis en Amérique du Nord, en Europe (Allemagne, Espagne, République Tchèque, Finlande, France*, Hongrie, Italie, Pays bas, Pologne, Royaume Uni, Suède) et en Asie-Pacifique.</p> <p><i>*En France, 8 centres, 12 patients</i></p> <p>L'étude s'est déroulée en 3 périodes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Période de sélection : jusqu'à 28 jours avant la randomisation. - Période de traitement - Période de suivi : au maximum 5 ans ou 2 ans après la randomisation du dernier patient.
Traitements concomitants	<p>L'utilisation de l'hydroxyurée était autorisée à la dose de 1 à 5 g par jour jusqu'à 5 jours, dans les 2 groupes de traitement, pour réduire le nombre de globules blancs avant et pendant les 5 premiers jours de l'étude.</p> <p>La prophylaxie ou le traitement de maladies du SNC (ex : méthotrexate par voie intrathécale) était fortement encouragé et les facteurs de croissance et les corticoïdes autorisés.</p>
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de rémission complète (RC) ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) évalué par un comité de relecture indépendant et en aveugle. <ul style="list-style-type: none"> • la RC a été définie par un taux de blastes médullaires < 5%, une absence de lymphoblastes dans le sang périphérique, une récupération hématologique complète (nombre absolu de neutrophiles ≥ 1 000/μl et plaquettes ≥ 100 000/μl) et l'absence de signes d'atteintes extramédullaires. • la RCh a été définie par un taux de blastes médullaires < 5%, une absence de lymphoblastes dans le sang périphérique, une récupération hématologique partielle (nombre absolu de neutrophiles < 1 000/μl et/ou les plaquettes < 100 000/μl).
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Survie Globale (SG) : durée entre la date de la randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause. <p>Dans le protocole initial, le critère de jugement principal était le taux de RC/RCh, la SG était un critère secondaire. Suite à une demande de la FDA du 20 octobre 2014, le protocole a été modifié (amendement 3) afin que le critère de jugement principal devienne un co-critère ajoutant la SG au taux RC/RCh.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Négativité de la maladie résiduelle (MRD)²² - Durée de rémission (DR) - Survie sans progression (SSP) : définie comme la durée entre la date de la randomisation et la date de survenue d'un des événements suivants : décès, progression de la maladie, ou démarrage d'une nouvelle thérapie d'induction ou post-thérapie de GCSH sans atteindre le taux RC/RCh.

²² La MRD est considérée comme négative si le taux de blastes médullaires évalué à la première RC/RCh et ce jusqu'à la fin du traitement est < 10⁻⁴ blastes médullaires.

	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de greffe de CSH (GCSH) après traitement. - Qualité de vie mesurée par les questionnaires EORTC QLQ-C30²³ et EQ-5D.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La taille de l'échantillon a été calculée pour évaluer une différence du taux de rémission (RC/RCh) et de la SG en divisant le risque α uniformément entre les deux co-critères principaux selon la méthode de Bonferroni.</p> <p>Un effectif de 218 patients ($\alpha = 0,0125$ (unilatéral)) permettait d'avoir une puissance d'au moins 88,5% pour la détection d'une différence de taux de rémission entre les 2 groupes avec un taux de RC/RCh de 61% pour le groupe inotuzumab ozogamicine et de 37% pour le groupe de contrôle. Il n'y avait pas d'analyse intermédiaire prévue pour le taux de RC/RCh.</p> <p>S'agissant de la survie globale, un effectif de 325 patients (107 patients supplémentaires) devait conférer une puissance d'au moins 80% pour détecter une différence clinique significative de la SG (HR = 0,67) correspondant à une médiane de survie de 6,45 mois pour le groupe inotuzumab ozogamicine et 4,30 mois pour le groupe de contrôle ($\alpha = 0,0125$ pour un test unilatéral). L'analyse finale de la SG devait être effectuée après 248 événements de SG (si les 325 patients étaient atteints).</p>
Analyse statistique	<p>Suite à l'amendement 3 du protocole, le plan d'analyses statistiques a été mis à jour (v3.0), intégrant la modification du critère de jugement principal en co-critères, incluant le taux RC/RCh et la SG.</p> <p>La population ITT218, population en ITT incluant les 218 premiers patients randomisés a été utilisée pour l'analyse finale du critère de jugement principal initial RC/RCh et pour les critères secondaires durée de rémission (DR) et taux de maladie résiduelle minimale (MRD).</p> <p>La population ITT incluant tous les patients randomisés (326 patients) a été utilisée pour l'analyse du co-critère principal SG ajouté a posteriori.</p> <p>La population de tolérance a inclus les patients randomisés, qui ont reçu au moins 1 dose du traitement à l'étude.</p> <p><u>Gel de base</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 1er gel de base le 2 octobre 2014 incluant les 218 premiers patients randomisés pour l'analyse finale du critère principal de jugement RC/RCh (rapport clinique (CSR Clinical Study Report) daté du 16 juin 2016) - 2ème gel de base le 8 mars 2016 incluant les 326 les patients randomisés (rapport clinique supplémentaire (Supplemental CSR) daté du 7 octobre 2016). <p><u>Analyse des critères principaux</u></p> <p>Pour prendre en compte la multiplicité des comparaisons statistiques, la méthode de Bonferroni a été utilisée et le risque α a été divisé à parts égales entre les deux critères de jugement principaux ($\alpha = 0,0125$ (unilatéral)). Cette approche implique que l'étude puisse être positive si l'un ou l'autre des critères principaux est positif.</p> <p>Deux analyses intermédiaires étaient planifiées avec contrôle de l'inflation du risque alpha : l'analyse finale pour la SG était planifiée au seuil de signification = 0,0104 (unilatéral) (équivalent à 0,0208 (bilatéral)).</p> <p>Cependant, l'EMA a considéré qu'il était aussi possible de tester les deux critères principaux avec un risque α conventionnel de 5% ($\alpha = 0,025$ (unilatéral)) tout en contrôlant le risque d'erreur global (Family-Wise Error Rate – FWER). Après ajustement pour les analyses intermédiaires, l'analyse finale pour la SG a été aussi effectuée au seuil de signification = 0,0229 (unilatéral).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taux RC/RCh <p>L'analyse du taux de RC/RCh a été réalisée le 2 octobre 2014 sur la population ITT218, avec un seuil de significativité $\alpha = 0,0125$ (test unilatéral et un intervalle de confiance bilatéral à 97,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie Globale

²³ 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.

L'analyse principale de la survie globale a été réalisée le 8 mars 2016 sur la population en ITT. Les patients sans événement de SG au moment de l'analyse, incluant les patients sortis d'étude refusant un suivi, ont été censurés à la dernière date connue de statut « en vie ». Les résultats étaient donnés avec un intervalle de confiance à 95% et un seuil de significativité de 0,0125 (test unilatéral). En l'absence d'une confirmation du décès, le temps de survie était censuré à la dernière date connue de statut « en vie ».

Analyse des critères secondaires

Une procédure séquentielle au seuil de significativité unilatéral de 0,0125 a été utilisée pour tester les 2 premiers critères de jugements secondaires (MRD et SSP). Les autres critères secondaires ont été testés en situation unilatérale au seuil de significativité 0,025.

Résultats :

Entre le 2 août 2012 et le 8 mars 2016, 326 patients ont été randomisés (population ITT) : 164 dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 162 dans le groupe contrôle dont 102/162 dans le groupe FLAG, 38/162 dans le groupe MXN/Ara-C et 22/162 dans le groupe HIDAC.

Tous les patients randomisés dans le groupe inotuzumab ozogamicine (164/164) ont été traités, versus 88,3% (143/162) dans le groupe contrôle (19 patients ont été randomisés mais non traités, parmi lesquels 10 patients ont retiré leur consentement, 7 pour lesquels il n'y avait pas de raison spécifiée, 1 pour survenue d'une maladie intercurrente et 1 pour erreur de randomisation).

Au cours de l'étude, les déviations au protocole observées ont été principalement liées au non-respect de la posologie ou à une erreur de posologie et d'administration : 32,3% des patients dans le groupe inotuzumab ozogamicine (53/164) et 20,7% des patients (34/162) dans le groupe contrôle.

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

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient similaires dans les 2 groupes de traitement (populations ITT218 et ITT).

Parmi les 326 patients randomisés (population ITT), 215 (66%) étaient en 2ème ligne de traitement et 108 (33%) en 3ème ligne. Un total de 253/326 patients (77,6%) était en rechute et 58 patients (17,8%) étaient réfractaires.

L'âge médian était de 47 ans (intervalle : 18 – 79 ans), et 55/307 (18%) patients avaient été greffés (chiffre uniquement disponible pour les 307 patients de la population de tolérance). Au total, 276/326 (85%) patients avaient une LAL Phi-. Parmi les 50 (15%) patients qui avaient une LAL Phi+, 4 patients n'avaient pas reçu d'ITK préalable et dasatinib a été l'ITK le plus administré (42 patients) devant l'imatinib (24 patients).

Tableau 1 : Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients (Population ITT218 [n=218] et ITT [n=326])

Caractéristiques	Groupe Inotuzumab ozogamicine		Groupe contrôle (chimiothérapie au choix de l'investigateur)	
	ITT218 (n = 109)	ITT (n = 164)	ITT218 (n = 109)	ITT (n = 162)
Sexe, n (%)				
Hommes	61 (56,0)	91 (55,5)	73 (77,0)	102 (63,0)
Femmes	48 (44,0)	73 (44,5)	36 (33,0)	60 (37,0)
Age				
< 55 ans, n (%)	66 (60,6)	104 (63,4)	69 (63,3)	103 (63,6)
≥ 55 ans, n (%)	43 (39,4)	60 (36,6)	40 (36,7)	59 (36,4)
Moyenne, années	46,2 (17,87)	45,9 (17,07)	45,8 (16,60)	46,0 (16,6)
Médiane, années	47,0 (18-78)	46,5 (18-78)	47,0 (18-79)	47,5 (18-79)
Ligne de traitement antérieure, n (%)				
1	73 (67,0)	111 (67,7)	69 (63,3)	104 (64,2)
2	35 (32,1)	51 (31,1)	39 (35,8)	57 (35,2)
Autre (≥ 3 ou manquants)	1 (0,9)	2 (1,2)	1 (0,9)	1 (0,6)
Caryotype				
Normal	27 (24,8)	46 (28,0)	23 (21,1)	42 (25,9)
Phi+	14 (12,8)	22 (13,4)	18 (16,5)	28 (17,3)
t(4 ;11)+	3 (2,8)	6 (3,7)	6 (5,5)	7 (4,3)
Autres anormalités	49 (45,0)	70 (42,7)	46 (42,2)	63 (38,9)
Inconnu/manquant	16 (14,7)	20 (12,2)	16 (14,7)	22 (13,6)
Indice de performance ECOG				
0	43 (39,4)	62 (37,8)	45 (41,3)	61 (37,7)
1	50 (45,9)	81 (49,4)	53 (48,6)	80 (49,4)
2	15 (13,8)	21 (12,8)	10 (9,2)	20 (12,3)
manquant	1 (0,9)	0	1 (0,9)	1 (0,6)
CD22 (Laboratoire central), n (%)				
≥ 90%	74 (67,9)	107 (65,2)	63 (57,8)	93 (57,4)
≥ 70 - < 90	21 (19,3)	30 (18,3)	12 (11,0)	18 (11,1)
< 70	3 (2,8)	5 (3,0)	12 (11,0)	18 (11,1)
manquant	11 (10,1)	22 (13,4)	22 (20,2)	33 (20,4)
Antécédents de GCSH, n (%)	17 (15,6)	29* (17,7)	22 (20,2)	26* (18,2)
Réponse au traitement le plus récent, n (%)				
Réponse complète	78 (71,6)	121 (73,8)	74 (67,9)	111 (68,5)
Réponse partielle	9 (8,3)	11 (6,7)	7 (6,4)	10 (6,2)
Maladie stable	1 (0,9)	1 (0,6)	4 (3,7)	4 (2,5)
Réfractaire	17 (15,6)	28 (17,1)	18 (16,5)	30 (18,5)
Progression	3 (2,8)	3 (1,8)	6 (5,5)	6 (3,7)
Inconnu	1 (0,9)	0	0	1 (0,6)
Taux de blastes médullaires, n (%)				
< 50%	30 (27,5)	53 (32,3)	29 (26,6)	48 (29,6)
≥ 50%	77 (70,6)	109 (66,5)	78 (71,6)	113 (69,8)
Manquant	2 (1,8)	2 (1,2)	2 (1,8)	1 (0,6)
Chimiothérapie de rattrapage attribuée à la randomisation, n (%)				
FLAG	-	-	69 (63,3)	102 (62,9)
MXN/Ara-C	-	-	25 (22,9)	38 (23,5)
HIDAC	-	-	15 (13,8)	22 (13,6)

* population de tolérance (N=307)

Les traitements antérieurs par ITK reçus par les 50 patients avec une LAL Phi+ (dont 1 patient ayant été par erreur classé comme ayant une LAL Phi+ et n'ayant pas reçu de traitement antérieur par ITK) sont présentés ci-après²⁴ :

	Patients ayant une LAL Phi+ (population ITT, n=50)			
	Inotuzumab ozogamicine (n=22)		Traitement standard (chimiothérapie au choix de l'investigateur) (n=28)	
ITK	n	%	n	%
Traitement antérieur par ITK	19	86,4	26	92,9
Dasatinib	18	81,8	24	85,7
Imatinib	10	45,5	14	50
Ponatinib	4	18,2	7	25
Nilotinib	4	18,2	6	21,4
Bosutinib	1	4,5	0	0
Traitement antérieur par un ITK de deuxième ou troisième génération	19	86,4	25	89,3
Pas de traitement antérieur par ITK	3	13,6	2	7,1
Ligne antérieures de traitements avec ITK				
0	3	13,6	2	7,1
1	13	59,1	15	53,6
2	6	27,3	11	39,3

Résultats sur le critère de jugement principal initial (taux de RC/RCh, population ITT218)

Le 2 octobre 2014, lors de l'analyse principale, une amélioration statistiquement significative du taux de RC/RCh a été démontrée dans le groupe inotuzumab ozogamicine versus le groupe contrôle : 80,7% (88/109) (IC95% [72,1 ; 87,7]) versus 29,4% (IC95% [21,0 ; 38,8]) (32/109) soit une différence absolue de 51,4% (IC 97,5% [38,4 ; 64,3]) (p < 0,0001 unilatéral).

Parmi les 88 patients ayant atteint une RC/RCh, dans le groupe inotuzumab ozogamicine, 72,7% (64/88) et 23,9% (21/88) ont atteint la rémission au cours du 1^{er} cycle et 2^{ème} cycle, respectivement.

Tableau 2 : Etude B1931022 - Résultats sur le critère de jugement principal initial: taux de RC/RCh (population ITT218), analyse du 2 octobre 2014

	Groupe Inotuzumab ozogamicine N = 109	Groupe (chimiothérapie au choix de l'investigateur) N = 109	Différence % (IC 97,5%)	Valeur p (unilatéral) Test Chi ²
RC/RCh, n (%) (IC 95%)	88 (80,7) (72,1 ; 87,7)	32 (29,4) (21,0 ; 38,8)	51,4 (38,4 ; 64,3)	< 0,0001
RC, n (%) (IC 95%)	39 (35,8) (26,8 ; 45,5)	19 (17,4) (10,8 ; 25,9)	18,3 (5,2 ; 31,5)	0,0011
RCh, n (%) (IC 95%)	49 (45,0) (35,4 ; 54,8)	13 (11,9) (6,5 ; 19,5)	33,0 (20,3 ; 45,8)	< 0,0001

Les analyses exploratoires réalisées dans les sous-groupes de stratification à la randomisation sont concordantes avec les résultats de l'analyse principale. On note que dans le groupe contrôle chimiothérapie, le taux de RC/RCh a été plus élevé dans le sous-groupe MXN/Ara-C avec un taux de RC/RCh de 44,0% (exploratoire) que dans les sous-groupes FLAG et HIDAC (taux de RC/RCh de 27,5% et 13,3%).

²⁴ EPAR BESPONSA, 21 avril 2017. Page 78/134. Disponible en ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004119/WC500231263.pdf

Résultats sur le co-critère de jugement principal ajouté (SG, population ITT)

Le 8 mars 2016, lors de l'analyse principale, la médiane de survie globale a été de 7,7 mois (IC 95% [6,0 ; 9,2]) dans le groupe inotuzumab ozogamicine versus 6,7 mois (IC 95% [4,9 ; 8,3]) dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de +1 mois (HR = 0,77 ; IC 97,5% [0,578 ; 1,026], p = 0,0203 (unilatéral) supérieur au seuil prédéfini de 0,0104 (unilatéral), et donc NS).

Le taux de survie à 24 mois a été de 22,6% (IC 95% [15,8 ; 30,0]) dans le groupe inotuzumab ozogamicine et de 9,6% (IC 95% [4,8 ; 16,3]) dans le groupe contrôle.

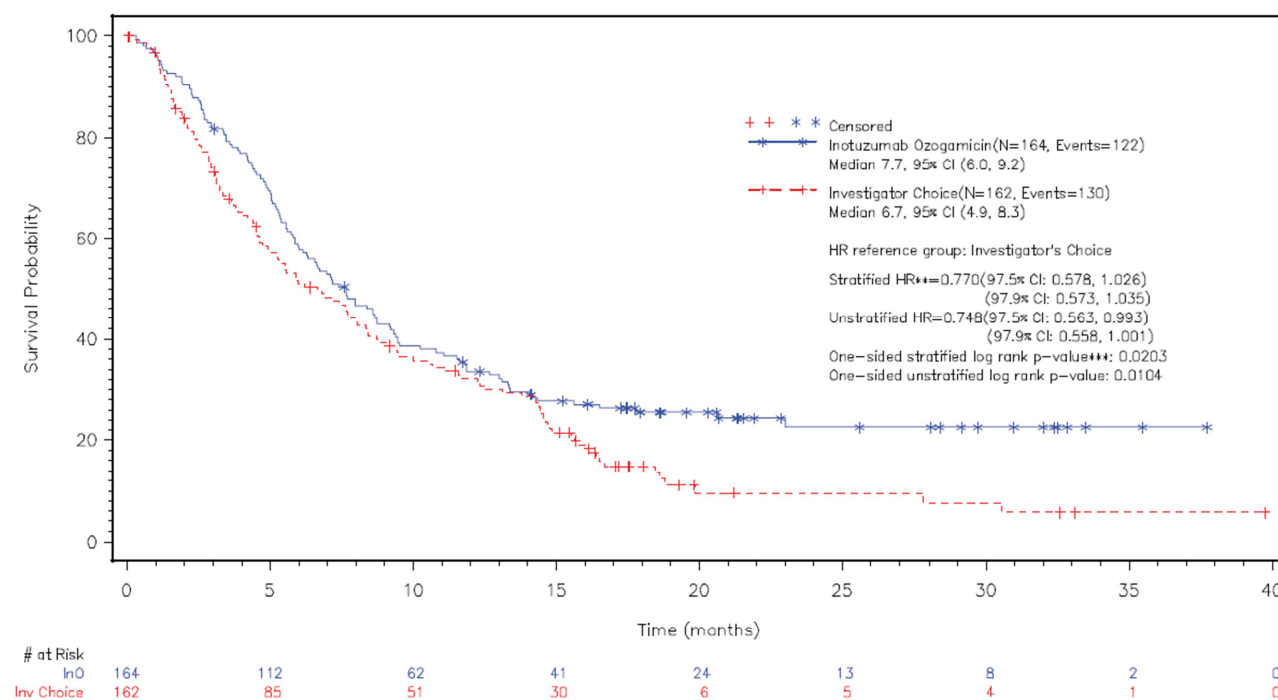
L'EMA a considéré qu'il était possible de tester les deux critères principaux avec un risque α conventionnel de 5% ($\alpha = 0,025$ (unilatéral)). Après ajustement pour les analyses intermédiaires, l'analyse finale pour la SG a été recalculée au seuil de signification $\alpha = 0,0229$ (unilatéral). A ce seuil, le résultat de l'analyse de survie globale a été statistiquement significatif (HR = 0,77 ; IC 95% [0,599 ; 0,990], p= 0,0203).

Tableau 3 : Etude B1931022 - Résultats sur le co-critère de jugement principal ajouté: survie globale (population ITT), analyse du 8 mars 2016

	Inotuzumab ozogamicine n = 164	Traitement standard (chimiothérapie au choix de l'investigateur) n = 162
Nombre de décès, n (%)	122 (74,4)	130 (80,2)
Nombre censuré, n (%)	42 (25,6)	32 (19,8)
Probabilité de survie à 24 mois (IC95%)	22,6 (15,8 ; 30,0)	9,6 (4,8 ; 16,3)
Durée médiane, mois (I 95%)	7,7 (6,0 ; 9,2)	6,7 (4,9 ; 8,3)
Hazard ratio inotuzumab / chimiothérapie (IC 97,5%)	0,77 (0,578 ; 1,026)	
Valeur de p ^a (unilatéral)	0,0203 (supérieur au seuil prédéfini de 0,0104, <u>NS</u>)	
Suivi médian, mois	7,5 (0,3 ; 37,8)	5,4 (0,03 ; 39,8)

^a La valeur p est basée sur un test du log-rank stratifié selon les facteurs du modèle de Cox, à savoir la durée de la première rémission (< 12 mois versus ≥ 12 mois), les antécédents de traitement de rattrapage (premier ou deuxième traitement de rattrapage) et l'âge (< 55 ans versus ≥ 55 ans).

Figure 1 : Etude B1931022 - Résultats sur le co-critère de jugement principal ajouté: courbes de Kaplan-Meier de survie globale (population ITT).



L'interprétation des résultats est rendue difficile en raison du croisement des courbes. Le HR pour l'évaluation de la survie globale a été estimé en utilisant un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié. Du fait du croisement des courbes de survie, ce modèle n'est plus adapté pour cette analyse. De ce fait, la quantification de la survie globale n'est plus possible en utilisant cette seule méthode.

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 d'un tiers des patients), et donc un manque d'information sur les décès liés à la maladie ou à la greffe.

Critères de jugement secondaires (avec analyse hiérarchique séquentielle)

Les critères négativité de la maladie résiduelle et SSP ont été analysés de manière hiérarchique séquentielle avec un seuil unilatéral de significativité de 0,0125, dans la mesure où le résultat sur le taux de RC/RCh a été statistiquement significatif.

- Négativité de la maladie résiduelle

Dans la population ITT218), 78,4% (69/88) des patients du groupe inotuzumab ozogamicine en rémission RC/RCh ont obtenu une MRD négative versus 27,1% (19/32) des patients dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$).

- Survie sans progression

La médiane de SSP a été de 5,0 mois (IC95% [3,7 ; 5,6]) dans le groupe inotuzumab ozogamicine versus 1,8 mois (IC95% [1,5 ; 2,2]) dans le groupe contrôle (HR stratifié = 0,452 (IC 97,5% [0,336 ; 0,609], $p < 0,0001$ (unilatéral)). Au total, 128 (78,0%) événements de SSP ont été observés dans le groupe inotuzumab ozogamicine versus 125 (77,2%) dans le groupe contrôle.

Autres critères de jugement secondaires à valeur exploratoire (absence de contrôle de l'inflation du risque alpha)

- Durée de la rémission

Dans la population ITT218, la durée médiane de rémission a été plus longue dans le groupe inotuzumab ozogamicine (4,6 mois, IC95% [3,9 ; 5,4], 85 patients) que dans le groupe contrôle (3,1 mois, IC95% [1,4 ; 4,9], 31 patients) soit une différence absolue de + 1,5 mois (HR stratifié = 0,546 (IC95% [0,309 ; 0,962])).

- Taux de GCSH

Dans l'ensemble de la population ITT, 71/164 (43,3%) patients dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 18/162 (11,1%) patients dans le groupe contrôle ont eu une GCSH directement après le traitement à l'étude, quel que soit le statut de rémission, sans avoir reçu un autre traitement anti-leucémique (ont été exclus les 21 patients ayant eu une greffe après un nouveau traitement anti-leucémique). 11 patients dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 6 patients dans le groupe contrôle ont eu une GCSH avant et après le traitement à l'étude.

Chez les patients ayant obtenu un RC/RCh (selon l'investigateur), 65/120 patients (54,2%) du groupe inotuzumab ozogamicine et 16/50 patients (32%) du groupe contrôle ont pu bénéficier d'une GCSH directement après le traitement à l'étude, sans avoir reçu un autre traitement anti-leucémique. Le délai médian entre l'obtention de la RC/RCh et la greffe de CSH a été de 67 jours (intervalle : 12 – 226 jours) dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 63 jours (intervalle : 6 – 387 jours) dans le groupe contrôle. La durée médiane de rémission post-GCSH a été similaire dans les deux groupes (8 mois).

La mortalité à 100 jours post greffe a été de 25,97% (IC_{95%} [17,61 ; 37,31]) dans le groupe inotuzumab ozogamicine et de 6,06% (IC_{95%} [1,55 ; 22,12]) dans le groupe contrôle. La mortalité post greffe a été de 59,7% dans le groupe inotuzumab ozogamicine et de 57,6% dans le groupe contrôle. La médiane de SG chez les patients ayant eu une GCSH a été de 11,9 mois dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 16,7 mois dans le groupe contrôle.

A titre descriptif, et d'après les données du laboratoire, le pourcentage de greffons issus d'un donneur compatible apparenté a été plus élevé dans le groupe contrôle par rapport au groupe BESPOUSA (35% versus 27%), le pourcentage de donneurs compatibles (apparentés et non

apparentés) étant similaire entre les deux groupes (entre 70 et 75%). Les greffons issus de sang de cordon ont été plus fréquemment retrouvés dans le groupe contrôle par rapport au groupe BESPONSA (16% versus 9%).

8.1.3 Comparaisons indirectes déposées par le laboratoire et visant à comparer l'inotuzumab ozogamicine à blinatumomab

Une comparaison indirecte ajustée en fonction des caractéristiques des patients selon deux approches (comparaison indirecte ajustée par matching (MAIC) et comparaison indirecte basée sur des modèles de régression (STC)) a été réalisée par le laboratoire (résultats non publiés) afin de comparer l'efficacité et la sécurité de l'inotuzumab ozogamicine et du blinatumomab chez les patients ayant une LALB en rechute ou réfractaire, sur les critères de jugement suivants : survie globale, survie sans événement, taux de rémission complète ou rémission complète avec récupération hématologique partielle et taux de GSCH (efficacité) ; incidence des infections de grade ≥ 3 , neutropénies fébriles de grade ≥ 3 , fièvres et des événements indésirables graves et décès dans les 42 jours après la fin du traitement (sécurité).

Les données de l'étude INO-VATE ALL d'une part, ayant comparé l'inotuzumab ozogamicine à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (FLAG, HIDAC ou Mitoxantrone/Ara-C), et de l'étude TOWER¹⁵ d'autre part, ayant comparé le blinatumomab à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (FLAG \pm anthracyclines (idarubicine), HIDAC, méthotrexate à fortes doses ou clofarabine en monothérapie ou en association), ont été utilisées pour ces comparaisons indirectes ajustées.

A noter que seuls les patients avec LAL B Phi- ont été conservés dans cette comparaison indirecte (car l'étude TOWER n'a pas inclus de patients LAL B Phi+ et que blinatumomab n'a pas l'AMM dans cette population contrairement à l'étude INO-VATE ALL où ils ont représentés 15% des patients).

Les résultats avec ces deux approches (MAIC et STC) suggèrent une différence non significative sur la survie globale et la survie sans événement entre BESPONSA et BLINCYTO chez les patients LAL B Phi- ainsi qu'une différence significative en faveur de BESPONSA sur le taux de rémission complète/rémission complète avec récupération hématologique partielle et le taux de GSCH.

Néanmoins, la Commission souligne que ces comparaisons indirectes ne permettent pas une évaluation sans biais de la quantité d'effet de BESPONSA par rapport à BLINCYTO, même après l'utilisation d'une approche par modélisation statistique (ajustement par matching et modèles de régression). On observe ainsi :

- une taille d'échantillon pour l'étude INO-VATE ALL diminuée de 75% pour les critères survie globale et survie sans événement après ajustement par matching sur la base des critères inclusion/non inclusion de l'étude TOWER ;
- des groupes contrôle disparates en termes de protocoles de chimiothérapies entre les deux études et donc susceptibles de générer une interaction avec l'effet thérapeutique et/ou le profil de tolérance;
- plus généralement, une incertitude quant à une répartition identique des variables pronostiques et prédictives connues ou inconnues entre les études pouvant être à l'origine d'une hétérogénéité des effets thérapeutiques tant sur le plan des quantités d'effet en termes de bénéfice thérapeutique que de la tolérance (par exemple, il n'a pas été possible d'effectuer un ajustement sur l'expression du CD22, les lignes de traitement antérieures, l'état de la fonction hépatique et les co-morbidités hépatiques) ;
- et l'absence de gestion de l'éventuelle hétérogénéité des effets thérapeutiques entre les études.

08.2 Données de qualité de vie

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

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Données issues de l'étude de phase III (B1931022)

Au total, 307 patients ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude (164 patients dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 143 patients dans le groupe contrôle) et ont été inclus dans la population d'analyse de la tolérance.

Au 8 mars 2016, la quasi-totalité des patients (163/164 [99,4%] dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 143/143 [100%] dans le groupe contrôle) ont eu au moins un EI au cours du traitement.

Pour 18,3 % (30/164) d'entre eux dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 8,4% (12/143) dans le groupe contrôle, cet EI a conduit à l'arrêt du traitement.

EI de grades ≥ 3

Au total, 147/164 patients (89,6%) du groupe inotuzumab ozogamicine et 137/143 patients (95,8%) du groupe contrôle ont eu un EI de grades 3/4; et 26/164 patients (15,9%) du groupe inotuzumab ozogamicine et 16/143 patients (11,2%) du groupe contrôle ont eu un EI de grade 5 (décès).

Les EI de grades 3/4 les plus fréquents (incidence $\geq 10\%$) ont été dans le groupe inotuzumab ozogamicine comparativement au groupe contrôle

- thrombopénie (40,9% versus 59,4%)
- neutropénie (47% versus 44,1%)
- anémie (22,6% versus 44,1%)
- leucopénie (26,8% versus 37,1%)
- neutropénie fébrile (26,8% versus 53,8%)
- lymphopénie (16,5% versus 24,5%)
- maladie veino-occlusive/syndrome d'obstruction sinusoidale (MVO/SOS) (10,4% versus 0,7%)

EI graves (EIG)

L'incidence globale des EIG a été similaire dans les deux groupes (51,2% dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 49,7% dans le groupe contrôle).

Les EIG les plus fréquents (incidence $\geq 10\%$) dans le groupe inotuzumab ozogamicine ont été la MVO/SOS (13,4%) et la neutropénie fébrile (11,6%). L'EIG le plus fréquent (incidence $\geq 10\%$) dans le groupe contrôle ont été la neutropénie fébrile (18,9%).

Décès

Au cours de l'étude et de la période de suivi, il y a eu 122 décès (74,4%) dans le groupe inotuzumab ozogamicine versus 121 (84,6%) dans le groupe contrôle et la majorité étaient liés à la progression de la maladie (45,7% dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 66,4% dans le groupe contrôle). Un total de 5 décès liés à une MVO/SOS (tous postérieurs à une GSCH) a été rapporté dans le groupe inotuzumab ozogamicine par rapport à aucun dans le groupe contrôle.

EI d'intérêt particulier

- Hépatotoxicité : les EI hépatiques ont été plus fréquents dans le groupe inotuzumab ozogamicine comparativement au groupe contrôle (élévation des ASAT [22,6% versus 11,2%], élévation des GGT [21,3% vs 8,4%], hyperbilirubinémie [21,3% versus 16,8%] et élévation des ALAT [15,2% vs 12,6%]).
- MVO/SOS : les MVO/SOS ont été plus fréquents dans le groupe inotuzumab ozogamicine comparativement au groupe contrôle (13,4% versus 0,7%). Parmi les 77 patients ayant eu un

GCSH dans le groupe inotuzumab ozogamicine, 17 patients (22,1%) ont eu une MVO, tandis que parmi les 32 patients ayant eu un GCSH dans le groupe contrôle, 1 patient a eu une MVO (3,1%). Le délai médian de survenue d'une MVO/SOS après une GCSH a été de 15 jours (intervalle 3-57 jours). L'exposition à plus d'un agent alkylant lors du conditionnement pour la GCSH et l'âge à la greffe ≥ 55 ans étaient associés à une augmentation du risque de MVO/SOS après la greffe chez les patients préalablement traités par BESPONSA.

- Syndrome de lyse tumorale (SLT): un SLT a été rapporté chez 2,4% des patients du groupe inotuzumab ozogamicine versus 2,1% des patients du groupe contrôle (1,8% versus 0,7% pour les SLT de grade ≥ 3).
- Pancréatite : une pancréatite a été rapportée chez 11% des patients du groupe inotuzumab ozogamicine et 2,1% des patients du groupe contrôle (4,9% versus 0,7% pour les pancréatites de grade ≥ 3).
- Allongement de l'intervalle QTc : un allongement de l'intervalle QTc a été rapporté chez 88,9 % des patients du groupe inotuzumab ozogamicine versus 72,6% des patients du groupe contrôle.
- Réaction à la perfusion : rapportée chez 32,3% des patients du groupe inotuzumab ozogamicine versus 44,1% des patients du groupe contrôle (0,6% versus 4,9% pour les réactions à la perfusion de grade ≥ 3).

8.3.2 Données issues du RCP

Contre-indications

BESPONSA est contre-indiqué chez les patients avec antécédents de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale sévère ou évolutive confirmée, ainsi que chez les patients ayant une maladie hépatique évolutive grave.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Hépatotoxicité, y compris MVO/SOS

Une hépatotoxicité, notamment une MVO hépatique/SOS sévère, menaçant le pronostic vital, et parfois d'issue fatale, a été rapportée chez les patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire traités par BESPONSA (voir rubrique 4.8). BESPONSA a significativement augmenté le risque de MVO/SOS, le rendant supérieur à celui des schémas chimiothérapeutiques standard dans cette population de patients. Ce risque était plus prononcé chez les patients ayant bénéficié ultérieurement d'une GCSH. Dans les sous-groupes suivants, la fréquence de MVO/SOS rapportée après une GCSH était ≥ 50 % :

- Patients ayant reçu un schéma de conditionnement pour une GCSH contenant 2 agents alkylants ;
- Patients âgés de 65 ans ou plus ;
- Patients présentant un taux de bilirubine sérique \geq LSN avant une GCSH.

L'utilisation de schémas de conditionnement pour une GCSH contenant 2 agents alkylants doit être évitée. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué attentivement avant l'administration de BESPONSA à des patients pour lesquels une future utilisation de schémas de conditionnement pour une GCSH contenant 2 agents alkylants semble probablement inévitable.

Pour les patients dont le taux de bilirubine sérique est \geq LSN avant la GCSH, le rapport bénéfice/risque doit être évalué attentivement au préalable d'une GCSH post-traitement par BESPONSA. . Si ces patients doivent bénéficier d'une GCSH, les signes et symptômes d'une MVO/SOS doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.2).

D'autres facteurs intrinsèques au patient et susceptibles d'être associés à une majoration du risque de MVO/SOS après une GCSH : une GCSH antérieure, un âge ≥ 55 ans, des antécédents de maladie hépatique et/ou d'hépatite survenue avant l'instauration du traitement, l'administration d'un traitement de rattrapage ultérieur, et un plus grand nombre de cycles de traitement.

Une considération approfondie est recommandée avant l'administration de BESPONSA à des patients ayant bénéficié d'une GCSH auparavant. Aucun des patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire et traités par BESPONSA au cours des essais cliniques n'avait bénéficié d'une GCSH au cours des 4 mois précédents.

Les patients présentant des antécédents de maladie hépatique doivent faire l'objet d'évaluations rigoureuses (par ex., échographie, dépistage des hépatites virales) avant l'instauration du traitement par BESPONSA et ce, afin d'exclure toute maladie hépatique évolutive grave (voir rubrique 4.3).

Pour les patients éligibles à une GCSH, la durée de traitement recommandée est de 2 cycles (3 cycles au maximum) et ce, afin de réduire le risque de MVO/SOS (voir rubrique 4.2).

[...]

8.3.3 Données issues du PGR

Le plan de gestion des risques européen de BESPONSA (version n°1.5 du 26 avril 2017), incluant un plan de minimisation des risques, prévoit le suivi des risques « importants » suivants :

- risques identifiés : hépatotoxicité grave incluant les MVO/SOS et myélosuppression/cytopénie.
- risques potentiels : maladie interstitielle pulmonaire, pancréatite, second cancer primitif, toxicité pour la reproduction et le développement (après exposition pendant la grossesse et l'allaitement), neurotoxicité et néphrotoxicité.

Les informations manquantes concernent les patients avec insuffisance hépatique modérée ou sévère, insuffisance rénale modérée ou sévère et les patients hispaniques ou noirs.

8.3.4 Données issues de l'ATU de cohorte

Au total, 66 avis favorables pour des ATU nominatives de BESPONSA ont été délivrés depuis juillet 2015.

Onze patients ont reçu BESPONSA dans le cadre de l'ATU de cohorte dans une indication²⁵ différente et plus restreinte que celle de l'AMM entre le 14 avril et le 18 juillet 2017. Des données brutes sur 19 patients ont été déposées par le laboratoire. Le premier rapport issu de l'ATU de cohorte sera disponible début 2018.

08.4 Résumé & discussion

Efficacité

Les données d'efficacité de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) sont issues d'une étude de phase III (INO-VATE ALL - B1931022) comparative, ouverte, ayant comparé inotuzumab ozogamicine par rapport à une chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur parmi 3 protocoles chez 326 patients ayant une LAL B, CD22+ Phi- ou Phi+ en rechute ou réfractaire.

Les patients ont reçu soit inotuzumab ozogamicine (n=164), soit un traitement parmi 3 protocoles prédéfinis (n=162) : FLAG (n=102/162), MXN/Ara-C (n=38/162) et HIDAC n= 22/162).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient : âge médian de 47 ans (36% âgés de 55 ans ou plus), 15% (50/326) des patients avaient une LAL Phi+, 91,5% des patients avaient plus de 70% de blastes positifs à l'expression du CD22.

Un total de 77,6% (253/326) des patients était en rechute, 17,8% (58/326) était réfractaires et 18% (55/307, population de tolérance) avaient déjà reçus une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Parmi les 50 (15%) patients qui avaient une LAL Phi+, 4 patients n'avaient pas reçu d'ITK préalable et dasatinib a été l'ITK le plus administré (42 patients) devant l'imatinib (24 patients).

La supériorité de l'inotuzumab ozogamicine a été démontrée par rapport au groupe contrôle sur le taux de rémission complète avec ou sans récupération hématologique partielle (RC/RCh) (critère de jugement principal initial) : 80,7% (IC95% [72,1 ; 87,7]) versus 29,4% (IC95% [21,0 ; 38,8]), soit

²⁵ LAL à précurseur B, chez l'adulte éligible à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, pour les patients en rechute ou réfractaire ou inéligible à l'ensemble des traitements disponibles autorisés, notamment le blinatumomab et les inhibiteurs de tyrosine kinase.

une différence absolue de +51,4% en faveur de l'inotuzumab ozogamicine (IC97,5% [38,4 ; 64,3]) ($p < 0,0001$ unilatéral, inférieur au seuil prédéfini de 0,0125).

La survie globale a été ajoutée a posteriori comme co-critère de jugement principal. Après un suivi médian de 7,5 mois dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 5,4 mois dans le groupe contrôle, la médiane de survie globale a été de 7,7 mois (IC 95% [6,0 ; 9,2]) dans le groupe inotuzumab ozogamicine et de 6,7 mois (IC 95% [4,9 ; 8,3]) dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de +1 mois (HR = 0,77 ; IC 95% [0,599 ; 0,990], $p = 0,0203$ NS car supérieur au seuil prédéfini de 0,0104 (unilatéral)). L'étude n'est donc pas conclusive sur la survie globale.

L'analyse des deux co-critères de jugement principaux prise en compte par la Commission est celle définie au protocole, conformément à une démarche hypothético-déductive adéquate et avec la fixation a priori des règles décisionnelles.

S'agissant des critères de jugement secondaires (analyse hiérarchisée) :

- le taux de négativation de la maladie résiduelle chez les patients avec RC/RCh a été plus élevé dans le groupe inotuzumab ozogamicine que dans le groupe contrôle : 78,4% (69/88) versus 27,1% (19/32) ($p < 0,0001$).
- la médiane de SSP a été plus élevée dans le groupe inotuzumab ozogamicine que dans le groupe contrôle : 5,0 mois (IC95% [3,7 ; 5,6]) versus 1,8 mois (IC95% [1,5 ; 2,2]) (HR stratifié = 0,452 (IC 97,5% [0,336 ; 0,609], $p < 0,0001$ (unilatéral)).

S'agissant des critères de jugement secondaires à valeur exploratoire sur la GCSH et comparativement au groupe contrôle :

- le recours à la GCSH a été plus important dans le groupe inotuzumab ozogamicine : 71/164 (43,3 %) versus 18/162 patients (11,1%)
- le taux de recours à la GCSH sans avoir reçu un autre traitement anti-leucémique a été plus important dans le groupe inotuzumab ozogamicine que dans le groupe contrôle chez les 170 patients ayant obtenu un RC/RCh : 65/120 patients (54,2%) versus 16/50 patients (32%)
- le délai médian entre l'obtention de la RC/RCh et la greffe de CSH a été similaire (comprise entre 63 et 67 jours)
- la durée médiane de rémission post-GCSH a été similaire (8 mois)
- la mortalité à 100 jours post greffe a été plus élevée dans le groupe inotuzumab ozogamicine : 26% versus 6%, avec un taux de mortalité post greffe similaire entre les deux groupes (59.7% versus 57.6%).

A titre descriptif, et d'après les données du laboratoire, le pourcentage de greffons issus d'un donneur compatible apparenté a été plus élevé dans le groupe contrôle par rapport au groupe BESPONSA (35% versus 27%), le pourcentage de donneurs compatibles (apparentés et non apparentés) étant similaire entre les deux groupes (entre 70 et 75%). Les greffons issus de sang de cordon ont été plus fréquemment retrouvés dans le groupe contrôle par rapport au groupe BESPONSA (16% versus 9%).

Par ailleurs, dans la population LAL Phi + en rechute ou réfractaire, les données de l'étude INOVATE ALL ne sont pas transposables à la pratique française.

Tolérance

L'incidence globale des EIG a été du même ordre dans les deux groupes (51,2% dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 49,7% dans le groupe contrôle). Moins d'EI hématologiques de grade ≥ 3 (thrombopénie, leucopénie, neutropénie fébrile, anémie) ont été rapportés dans le groupe inotuzumab ozogamicine versus le groupe contrôle. Le nombre de décès a été similaire dans les deux groupes.

Il est souligné que la maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoïdale (MVO/SOS) a été rapportée plus fréquemment dans le groupe inotuzumab ozogamicine (13,4% versus 0,7%). Le taux de MVO/SOS chez les patients ayant eu un GSCH a été plus élevé dans le groupe inotuzumab ozogamicine (22,1%) que dans le groupe contrôle (3,1%). Cinq décès liés à une MVO/SOS (tous postérieurs à une GSCH) ont été rapportés dans le groupe inotuzumab ozogamicine par rapport à aucun dans le groupe contrôle.

Discussion

Dans la mesure où l'objectif du traitement est d'induire une rémission hématologique afin de conduire les patients vers la GCSH, meilleure opportunité thérapeutique dans la population ciblée par inotuzumab ozogamicine, des incertitudes sur l'intérêt clinique supplémentaire de l'inotuzumab ozogamicine existent compte tenu :

- de l'absence d'un gain démontré en survie globale par rapport aux chimiothérapies standards, conformément aux hypothèses statistiques retenues dans le protocole,
- d'un taux de rémission hématologique (80,7% versus 29,4%) et d'un recours à la GCSH (43% versus 11%) - seul traitement curatif à ce stade de la maladie - plus élevés dans le groupe inotuzumab ozogamicine avec cependant, une mortalité à 100 jours post-GCSH plus élevée avec BESPONSA qu'avec les chimiothérapies standards (26% versus 6%),
- de la survenue plus fréquente de MVO hépatique/SOS, événement indésirable pouvant être sévère et potentiellement d'issue fatale (13,4% avec BESPONSA versus 0,7% avec les chimiothérapies standards),
- de la présence dans l'arsenal thérapeutique de blinatumomab ayant démontré un gain sur la survie globale statistiquement significatif par rapport aux chimiothérapies standards dans les LAL B Phi-, et de l'absence de comparaison directe de inotuzumab ozogamicine versus blinatumomab dans cette population,
- de l'absence de donnée comparative versus un ITK pour les LAL B Phi+, en 2^{ème} ligne notamment versus le dasatinib (AMM datant du 20/11/2006), comparateur cliniquement pertinent,
- de l'absence de donnée disponible avec un niveau de preuve suffisant, dans le traitement des LAL B Phi+ en 3^{ème} ligne et plus, après échec de deux ITK.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, qui démontrent l'absence de gain sur la survie globale par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard, malgré un taux de rémission hématologique et un recours à la GCSH (seul traitement curatif à ce stade de la maladie) plus élevés dans le groupe inotuzumab ozogamicine, il n'est pas attendu d'impact de BESPONSA sur la morbi-mortalité.

En conséquence, BESPONSA n'est pas susceptible, en l'état actuel des données, d'apporter de réponse satisfaisante au besoin médical mal couvert identifié.

08.5 Programme d'études

Aucune étude dont Pfizer est le promoteur n'est en cours avec l'inotuzumab ozogamicine. Des études financées par Pfizer sont en cours notamment dans : le lymphome, en première ligne de traitement dans la LAL et dans la LAL avec maladie résiduelle positive.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La leucémie aiguë lymphoblastique 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 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 en rechute ou réfractaire est d'obtenir une rémission complète afin de greffer les patients, seul traitement curatif à ce jour, 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.

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

L'existence d'un chromosome de Philadelphie (LAL Phi+) ou d'un transcrite de fusion BCR-ABL doit être connue car elle oriente précocement la prise en charge qui se fait alors de façon spécifique avec un inhibiteur de tyrosine kinase (comme l'imatinib en première intention), associé à la chimiothérapie⁹.

Dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire et d'après les recommandations de l'ESMO 2016 et du NCCN 2017^{12,13}, les traitements sont:

- les protocoles de polychimiothérapies et les plus couramment utilisés en Europe sont à base de (sans hiérarchie):
 - o fludarabine et d'anthracycline (ex : FLAG-Ida [fludarabine + idarubicine + dose élevée de cytarabine + G-CSF]),
 - o cytarabine,
 - o agents alkylants,
 - o vincristine liposomique (hors AMM) et clofarabine (AMM uniquement dans le traitement de la LAL de l'enfant)
- le blinatumomab ;
- l'inotuzumab ozogamicine.

Les recommandations du NCCN 2017¹³ indiquent que le blinatumomab doit être utilisé préférentiellement aux chimiothérapies.

Dans la LAL B Phi+ en rechute ou réfractaire, plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase sont indiqués, en association ou non à la chimiothérapie. Le dasatinib (SPRYCEL) représente une alternative thérapeutique en seconde ligne à l'imatinib et le ponatinib (ICLUSIG) est le traitement de recours en cas de résistance ou intolérance au dasatinib. D'autres ITK comme le nilotinib ou le bosutinib, indiqués dans la leucémie myéloïde chronique, sont cités (hors AMM) dans les recommandations NCCN et ESMO^{12,13}.

Les recommandations NCCN 2017 mentionnent également le blinatumomab (hors AMM) dans la LAL B Phi+, après échec de 2 ITK.

Place de l'ilotuzumab ozogamicine

Dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire

En l'état actuel du dossier, compte tenu :

- de la présence dans l'arsenal thérapeutique de blinatumomab ayant démontré un gain sur la survie globale statistiquement significatif par rapport aux chimiothérapies standards,
- de l'absence de comparaison directe d'ilotuzumab ozogamicine versus blinatumomab dans cette population et de l'absence de donnée robuste sur l'utilisation d'ilotuzumab ozogamicine en 3^{ème} ligne après échec de blinatumomab,
- du profil de tolérance de BESPONSA tout particulièrement du sur-risque de MVO par rapport aux chimiothérapies, sans que les facteurs prédictifs ne soient clairement établis,
- du besoin médical important,

la place de BESPONSA dans la stratégie thérapeutique est marginale.

La Commission recommande donc que l'instauration d'un traitement par BESPONSA soit décidée dans le cadre de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) au regard des éléments rappelés ci-dessus.

La Commission souhaite également que des données soient générées dans une étude post-inscription afin que le profil des patients traités en pratique réelle d'utilisation soit connu (cf. Recommandations).

Dans la LAL Phi+ en rechute ou réfractaire

BESPONSA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu :

- de l'absence de donnée comparative versus un ITK en 2ème ligne notamment versus le dasatinib, comparateur cliniquement pertinent, alors que cette comparaison était possible,
- de l'absence de donnée disponible avec un niveau de preuve suffisant, dans le traitement des LAL B Phi+ en 3ème ligne et plus, après échec de deux ITK.

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 (LAL B), Phi+ et 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.

► BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) est un traitement à visée curative.

► En l'état actuel du dossier, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques : chez les patients ayant une LAL B Phi- le blinatumomab et les chimiothérapies, et chez les patients ayant une LAL B Phi+ les ITK de 2^{ème} et 3^{ème} générations, en association ou non à la chimiothérapie, suivies d'une allogreffe de CSH chez les patients éligibles.

► Place dans la stratégie thérapeutique : cf. paragraphe 09.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B en rechute ou réfractaire,
 - de la faible incidence de la maladie,
 - de la démonstration d'un gain par rapport à la chimiothérapie sur le taux de rémission hématologique (80,7% versus 29,4%),
 - de la démonstration de l'absence de gain statistiquement significatif sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard (7,7 mois versus 6,7 mois), conformément aux hypothèses statistiques du protocole,
 - des incertitudes sur l'avantage réel de l'inotuzumab ozogamicine dans la mesure où, bien que le taux de recours à la greffe de cellules souches hématopoïétiques a été plus important après traitement par inotuzumab ozogamicine qu'après la chimiothérapie (43,3% versus 11,1%), la mortalité à 100 jours post greffe a été plus élevée (25,97% versus 6,06%, respectivement),
 - de la survenue plus fréquente de maladies veino-occlusives hépatiques/syndrome d'obstruction sinusoidale avec inotuzumab ozogamicine qu'avec la chimiothérapie (13,4% versus 0,7%, avec 5 décès dans le groupe inotuzumab ozogamicine versus 0 dans le groupe contrôle), en particulier en cas de greffe de CSH après traitement,
 - de l'absence de démonstration robuste d'un gain sur la qualité de vie dans une étude en ouvert,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,
- BESPONSA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère :

Dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-) : le service médical rendu est faible.

Dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Phi+) : le service médical rendu est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de BESPONSA dans l'indication « 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.», chez les patients ayant une LAL B Phi-, et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de BESPONSA sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de BESPONSA dans l'indication « 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.», chez les patients ayant une LAL B Phi+.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire, compte tenu :

- de l'absence de gain démontré sur la survie globale par rapport aux chimiothérapies standards, conformément aux hypothèses statistiques du protocole,
- d'un taux de rémission hématologique (80,7% versus 29,4%) et d'un recours à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) (43% versus 11%) - seul traitement curatif à ce stade de la maladie - plus élevés dans le groupe inotuzumab ozogamicine que dans le groupe chimiothérapies standards ,
- avec cependant, une mortalité à 100 jours post-GCSH plus élevée avec BESPONSA qu'avec les chimiothérapies standards (26% versus 6%),
- de la survenue plus fréquente de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoidale, événement indésirable pouvant être sévère et potentiellement fatal (13,4% versus 0,7%) avec BESPONSA versus les chimiothérapies standards,
- du besoin médical important,

la Commission considère que BESPONSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux chimiothérapies standards.

010.3 Population cible

La population cible de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) est celle des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Phi-).

En 2012, le nombre de nouveaux cas de LAL en France s'élevait à 810 patients dont 417 âgés de 18 ans et plus⁸. La LAL serait de la lignée B dans 75 à 85% des cas^{3,4} et le chromosome Philadelphie serait absent dans 64 à 85% des cas de LAL B^{4,7}. L'expression du CD22 est détectée à la surface des blastes dans plus de 90% des cas⁶. De plus, environ 50 à 55% des patients adultes porteurs d'une LAL sont en rechute ou sont réfractaires au traitement^{10,11}.

Conclusion

Ainsi, la population cible de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) dans l'indication des patients adultes atteints de LAL B d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire avec chromosome Philadelphie négatif en France serait comprise entre 90 et 135 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes de données

Considérant les éléments actuels du dossier ne permettant pas de définir avec précision la place de BESPONSA dans la stratégie thérapeutique chez les patients ayant une LAL B Phi- en rechute ou réfractaire, la Commission conditionne le maintien de son avis favorable au remboursement aux résultats obtenus à partir d'un registre (recueil exhaustif) des patients

ayant une LAL B Phi- traités par BESPONSA dont l'objectif est de connaître le profil des patients traités en pratique réelle d'utilisation. Ces données devront permettre de décrire les caractéristiques des patients traités et de leur maladie, 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 prescrire BESPONSA et de procéder ou non à une allogreffe.

La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximal de 2 ans. Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs, la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.

Par ailleurs, la Commission réévaluera BESPONSA dans cette indication dans un délai de 2 ans.