



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 21 SEPTEMBRE 2022

*Inotuzumab ozogamicine*  
**BESPONSA 1mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

Réévaluation

#### L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-).  
Service médical rendu désormais important (auparavant il était faible) dans cette indication.

#### Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la chimiothérapie.

#### Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-), les options thérapeutiques (en plus de la spécialité BESPONSA (inotuzumab ozogamicine)) sont :

- une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation par GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles,
- BLINCYTO (blinatumomab), chez les patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire,

- KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les enfants et jeunes adultes (jusqu'à 25 ans inclus), en cas de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus,
- des soins de support à visée palliative.

#### **Place du médicament**

**BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) est une option de traitement chez les patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-).**

**Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe (développement concomitant) ou de donnée comparative indirecte de qualité méthodologique acceptable, sa place vis-à-vis de BLINCYTO (blinatumomab) et KYMRIA (tisagenlecleucel) ne peut pas être précisée.**

<b>Motif de l'examen</b>	Réévaluation à la demande de la Commission.
<b>Indication(s) concernée(s)</b>	<p><u>Indication de l'AMM</u> :</p> <p>« 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). »</p> <p><u>Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation<sup>1</sup></u> :</p> <p>La demande de réévaluation concerne uniquement « 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 (avec <b>chromosome Philadelphie négatif (Ph-)</b>) »</p> <p>Pour les patients avec <b>chromosome Philadelphie positif (Phi+)</b> (cad le périmètre de l'indication non concernée par la réévaluation), 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 (avec <b>chromosome Philadelphie positif (Ph+)</b>) se référer à l'avis de la Commission du 07/02/2018 (<b>SMR insuffisant</b>).</p>
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) par rapport à la chimiothérapie sur le taux de rémission complète ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle, avec une différence absolue estimée ponctuellement à 51% (IC 97,5% [38-64]), considérée comme cliniquement pertinente, dans une étude de phase III randomisée, en ouvert ;</li> <li>- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ;</li> <li>- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;</li> <li>- de la survenue plus fréquente de maladie veino-occlusive/syndrome d'obstruction sinusoidale ;</li> <li>- de la mortalité à 100 jours post-greffe plus élevée qu'avec la chimiothérapie ;</li> </ul> <p>la Commission considère que (inotuzumab ozogamicine) <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux chimiothérapies standards</b> chez les adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire (avec chromosome Philadelphie négatif (Ph-)).</p>
<b>ISP</b>	BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) <b>n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) est une option de traitement chez les patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-).</p> <p>Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe (développement concomitant) ou de donnée comparative indirecte de qualité méthodologique acceptable, sa place vis-à-vis de BLINCYTO (blinatumomab) et KYMRIAH (tisagenlecleucel) ne peut pas être précisée.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à 150 patients maximum par an.

<sup>1</sup> Ce périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation correspond au périmètre précédemment retenu par la commission pour l'octroi d'un avis favorable au remboursement (SMR faible, avis du 07/02/2018). Pour rappel, dans le périmètre non concerné par la présente demande (patients avec chromosome Philadelphie positif (Phi+)), le SMR avait été jugé insuffisant.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une réévaluation, à la demande de la Commission, de la spécialité BESPONSA (inotuzumab ozogamicine). BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) a obtenu une AMM le 29/06/2017 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. 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) ».

Dans son avis d'inscription du 07/02/2018<sup>2</sup>, la Commission avait octroyé à BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) un SMR faible et une ASMR V par rapport aux chimiothérapies standard, dans la population avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-). **Dans la population avec chromosome Philadelphie positif (Phi+), la Commission avait considéré que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.**

La Commission avait conditionné le maintien de son avis favorable aux résultats obtenus à partir d'un registre (recueil exhaustif) des patients ayant une LAL B Phi- traités par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) 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 (inotuzumab ozogamicine) et de procéder ou non à une allogreffe.

Seul le périmètre d'indication dans la population Phi- est concernée par la demande de réévaluation. Pour la population Phi+, se référer à l'avis de la Commission du 07/02/2018<sup>2</sup>.

## 02 INDICATIONS

---

« **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) »**

## 03 POSOLOGIE

---

Cf. RCP

## 04 BESOIN MÉDICAL

---

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne rare 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.

---

<sup>2</sup> BESPONSA – Avis du 07/02/2018. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16460\\_BESPONSA\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT16460.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16460_BESPONSA_PIC_INS_Avis3_CT16460.pdf) (consulté le 25/10/2021)

La LAL peut être classée en fonction de la lignée d'appartenance des blastes : la LAL de la lignée B est la plus fréquente représentant environ 85% des cas chez l'enfant et 75% chez l'adulte. La LAL de la lignée T représente 15 à 25% des cas et les LAL de phénotype mixte moins de 5% des cas.

L'incidence de la LAL est bimodale : environ 60% des cas sont observés chez l'enfant et le jeune adulte de moins de 21 ans (avec un pic d'incidence entre 1 et 10 ans), les autres cas de LAL surviennent chez l'adulte de plus de 60 ans. Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018<sup>3</sup>, la LAL représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Son pronostic est hétérogène et tient compte de plusieurs facteurs liés aux caractéristiques de la leucémie (leucocytose, facteurs cytogénétiques), à l'âge et à la sensibilité aux traitements appréciée par la quantité de maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète.

Des taux élevés de guérison (définie par l'observation d'une rémission pendant 5 ans par les experts) sont généralement observés après les protocoles de chimiothérapies conventionnelles. Ils sont estimés à 90% parmi les enfants diagnostiqués entre 1 et 10 ans, 80% pour les patients diagnostiqués entre 10 et 20 ans et environ 70 % pour ceux diagnostiqués entre 20 et 25 ans après une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. A noter que les traitements d'induction et de consolidation doivent être associés à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant la protéine de fusion BCR-ABL en cas de translocation t(9;22) (chromosome Philadelphie).

Le taux de rémission complète après un traitement de première ligne est élevé (90 à 95%). Les 5 à 10% restant correspondent aux patients décédés en raison des effets indésirables des chimiothérapies ou à ceux réfractaires d'emblée à la chimiothérapie (réfractaire primaire). Le pronostic vital de ces derniers est défavorable. Leur prise en charge comprend une deuxième chimiothérapie d'induction suivie d'une GCSH allogénique pour les patients éligibles après obtention d'une rémission complète.

Parmi les patients ayant obtenu une rémission complète après un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, environ 15 à 20% vont présenter une rechute. Le traitement de la rechute chez les enfants et jeunes adultes n'était pas standardisé mais peut inclure<sup>4</sup> :

- une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation par GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles,
- les ITK anti BCR-ABL chez les patients porteurs du chromosome Philadelphie,
- BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) chez les patients de plus de 18 ans en cas d'expression de CD22,
- BLINCYTO (blinatumomab), chez les patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire<sup>5</sup>,
- KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les enfants et jeunes adultes (jusqu'à 25 ans inclus), en cas de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus<sup>6</sup>,
- des soins de support à visée palliative.

**Malgré ces options disponibles et un besoin médical partiellement couvert, le seul traitement curatif des LAL B en rechute ou réfractaire est la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés chez ces patients.**

<sup>3</sup> Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 2 : Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-2-hemopathies-malignes> (consulté le 01/12/2021)

<sup>4</sup> Hoelzer D et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016

<sup>5</sup> BLINCYTO – Avis du 27/02/2019. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17266\\_BLINCYTO\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT17266.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17266_BLINCYTO_PIC_REEV_Avis3_CT17266.pdf) (consulté le 25/10/2021)

<sup>6</sup> KYMRIA – Avis du 24/03/2021. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19040\\_KYMRIA\\_LAL\\_B\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT19040.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19040_KYMRIA_LAL_B_PIC_REEV_AvisDef_CT19040.pdf) (consulté le 25/10/2021)

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de la réévaluation (population Phi-). Les CCP de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-).

### 05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
BLINCYTO (blinatumomab) <i>Amgen</i>	Non	Traitement des patients adultes présentant une LAL B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire	27/02/2019	Important	ASMR IV par rapport aux protocoles de chimiothérapies	Oui
KYMRIAH (tisagenlecleucel) <i>Novartis</i>	Non	Adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus	24/03/2021	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

D'après les recommandations de l'ESMO 2016 et NCCN 2021, 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 liposomique<sup>18</sup> (hors AMM) et clofarabine<sup>19</sup> (hors AMM chez l'adulte, le médicament disposant d'une AMM uniquement dans le traitement de la LAL de l'enfant)

## 05.2 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

Les comparateurs cliniquement pertinents de **BESPONSA (inotuzumab ozogamicine)** dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation sont **BLINCYTO (blinatumomab)**, **KYMRIAH (tisagenlecleucel)** et les protocoles de chimiothérapies cités, suivis d'un greffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients éligibles.

A noter que compte tenu de développements concomitants, aucune comparaison directe n'était attendue entre BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) et BLINCYTO (blinatumomab), ou entre BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) et KYMRIAH (tisagenlecleucel).

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION ÉVALUÉE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM aux Etats-Unis

BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) est indiqué aux Etats-Unis pour le traitement des adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rechute ou réfractaire. *“BESPONSA is indicated for the treatment of adults with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) »*

Dans l'AMM en Europe, il est précisé que les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Ph+) doivent avoir subi un échec de traitement avec au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK).

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM
Belgique	Oui (max 3 cycles)	Population de l'AMM
Espagne	Oui	Population de l'AMM
Italie	Oui	Population de l'AMM

## 07 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	07/02/2018 (Inscription)
<b>Indication</b>	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)

<b>SMR</b> (libellé)	<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>
<b>ASMR</b> (libellé)	<p><u>Dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire</u>, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de gain démontré sur la survie globale par rapport aux chimiothérapies standards, conformément aux hypothèses statistiques du protocole,</li> <li>- 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,</li> <li>- avec cependant, une mortalité à 100 jours post-GCSH plus élevée avec BESPONSA qu'avec les chimiothérapies standards (26% versus 6%),</li> <li>- 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,</li> <li>- du besoin médical important,</li> </ul> <p>la Commission considère que BESPONSA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux chimiothérapies standards.</p>
<b>ISP</b>	Pas d'ISP
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><u>Dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire</u></p> <p>En l'état actuel du dossier, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la présence dans l'arsenal thérapeutique de blinatumomab ayant démontré un gain sur la survie globale statistiquement significatif par rapport aux chimiothérapies standards,</li> <li>- 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 3ème ligne après échec de blinatumomab,</li> <li>- 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,</li> <li>- du besoin médical important,</li> </ul> <p>la place de BESPONSA dans la stratégie thérapeutique est marginale.</p> <p>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.</p> <p>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></p> <p>BESPONSA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de donnée comparative versus un ITK en 2ème ligne notamment</li> <li>- versus le dasatinib, comparateur cliniquement pertinent, alors que cette comparaison était possible,</li> <li>- 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.</li> </ul>
<b>Etudes demandées</b>	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.

## 08 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) avait principalement reposé sur les résultats d'une étude de phase I/II non comparative (étude B1931010), d'une étude de phase III randomisée, en ouvert, versus protocole de chimiothérapie (étude INO-VATE ALL), et des résultats d'une comparaison indirecte par rapport à BLINCYTO (blinatumomab).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de cette réévaluation sont :

- les données mises à jour de l'étude INO-VATE ALL
- étude BoReALL : étude rétrospective conduite en France, pour répondre à la demande de la Commission
- 4 autres études rétrospectives ont été jointes au dossier (cf. 8.5 données d'utilisation) :
  - o étude B1931028 : étude rétrospective conduite aux Etats-Unis sur la base de données du CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*)
  - o étude X9001222 : étude rétrospective conduite au Royaume-Uni.
  - o étude rétrospective réalisée entre 2015 et 2017 (période d'ATU) dans les centres du GRAALL
  - o étude rétrospective menée aux Etats-Unis

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etude B1931010 (phase I/II)

##### **8.1.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 07 février 2018)**

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

« 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). »

##### **8.1.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation**

Aucune nouvelle donnée n'a été déposée concernant cette étude.

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

### 8.1.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 07 février 2018)

#### Méthodologie

	Etude B193102 (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"><li>- Patients LAL B, d'expression CD22+<sup>7</sup> 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.</li><li>- Patients LAL B Phi+ après échec d'au moins un ITK de 2ème ou 3ème génération et une polychimiothérapie d'induction standard</li><li>- Patients en premier traitement de rattrapage avec une rechute tardive, jugés non éligibles à une réinduction par le traitement initial.</li><li>- Patients atteints de lymphome lymphoblastique présentant un taux de blastes médullaires <math>\geq 5\%</math> (évaluation morphologique).</li><li>- Patients <math>\geq 18</math> ans.</li><li>- Indice de performance ECOG <math>\leq 2</math>.</li><li>- Fonction hépatique acceptable, incluant la bilirubine sérique totale <math>\leq 1,5</math> LNS (limite supérieure normale) et ASAT et ALAT <math>\leq 2,5</math> LSN.</li></ul>
Critères de non inclusion principaux	<ul style="list-style-type: none"><li>- LAL de type Burkitt ou LAL de phénotype mixte selon la classification de l'OMS.</li><li>- Nombre absolu de lymphoblastes dans le sang périphérique <math>\geq 10\ 000/\mu\text{l}</math></li><li>- Localisation leucémique extra-médullaire dans le système nerveux central.</li><li>- Chimiothérapie dans les 2 semaines avant la randomisation excepté un traitement d'entretien de la LAL (mercaptopurine, methotrexate, vincristine, thioguanine et/ou ITK).</li><li>- Anticorps monoclonal dans les 6 semaines avant la randomisation (excepté pour le rituximab qui peut être arrêté <math>\geq 2</math> semaines après la randomisation).</li><li>- Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou autre immunothérapie anti CD22 <math>\leq 4</math> mois avant la randomisation.</li><li>- Antécédent de maladie hépatique chronique ou maladie veino-occlusive MVO / syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS).</li></ul>
Groupes de traitement	Randomisation 1 :1 : <b>Groupe Inotuzumab ozogamicine, 1 fois par semaine : cycles de 3-4 semaines jusqu'à 6 cycles maximum.</b> 1er cycle: de 21 jours à la dose de 0,8 mg/m <sup>2</sup> (J1) et 0,5 mg/m <sup>2</sup> 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 0,5 mg/m <sup>2</sup> (J1, J8, J15) jours ou 0,8 mg/m <sup>2</sup> (J1, J8, J15) pour les patients n'ayant pas obtenu une RC/RCh.

<sup>7</sup> 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><b>Groupe contrôle (traitement standard) : chimiothérapie laissée au choix de l'investigateur (1 à 4 cycles au maximum) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Protocole FLAG : Fludarabine + cytarabine + facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) jusqu'à 4 cycles (cycles de 28 jours).</li> <li>• Protocole MXN/Ara-C = Mitoxantrone + Cytarabine jusqu'à 4 cycles (cycle de 15 à 20 jours).</li> <li>• Protocole HIDAC = cytarabine à doses élevées jusqu'à 12 doses.</li> </ul> <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"> <li>- la durée de la 1ère rémission (&lt; ou ≥ 12 mois),</li> <li>- la ligne du traitement de rattrapage (1 ou 2)</li> <li>- et l'âge du patient à la randomisation (&lt; 55 ans ou ≥ 55 ans).</li> </ul>
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"> <li>- Période de sélection : jusqu'à 28 jours avant la randomisation.</li> <li>- Période de traitement</li> <li>- Période de suivi : au maximum 5 ans ou 2 ans après la randomisation du dernier patient.</li> </ul>
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"> <li>- <b>Taux de rémission complète (RC) ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh)</b> évalué par un comité de relecture indépendant et en aveugle. <ul style="list-style-type: none"> <li>• la RC a été définie par un taux de blastes médullaires &lt; 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.</li> <li>• la RCh a été définie par un taux de blastes médullaires &lt; 5%, une absence de lymphoblastes dans le sang périphérique, une récupération hématologique partielle (nombre absolu de neutrophiles &lt; 1 000/μl et/ou les plaquettes &lt; 100 000/μl).</li> </ul> </li> </ul>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie Globale (SG)</b> : durée entre la date de la randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause.</li> </ul> <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"> <li>- <b>Négativité de la maladie résiduelle (MRD)<sup>8</sup></b></li> <li>- <b>Durée de rémission (DR)</b></li> <li>- <b>Survie sans progression (SSP)</b> : 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.</li> <li>- <b>Taux de greffe de CSH (GCSH) après traitement.</b></li> </ul>

<sup>8</sup> 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<sup>-4</sup> blastes médullaires.

<p><b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b></p>	<p>- <b>Qualité de vie</b> mesurée par les questionnaires EORTC QLQ-C30<sup>9</sup> et EQ-5D.</p> <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 <math>\alpha</math> uniformément entre les deux co-critères principaux selon la méthode de Bonferroni.</p> <p>Un effectif de 218 patients (<math>\alpha = 0,0125</math> (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 (<math>\alpha = 0,0125</math> 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>
<p><b>Analyse statistique</b></p>	<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"> <li>- 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)</li> <li>- 2ème gel de base le 8 mars 2016 incluant les 326 les patients randomisés (rapport clinique supplémentaire (Supplemental CSR) daté du 7 octobre 2016).</li> </ul> <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 <math>\alpha</math> a été divisé à parts égales entre les deux critères de jugement principaux (<math>\alpha = 0,0125</math> (unilatéral)). Cette approche, conservatrice, 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 <math>\alpha</math> conventionnel de 5% (<math>\alpha = 0,025</math> (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"> <li>• Taux RC/RCh</li> </ul> <p>L'analyse du taux de RC/RCh a été réalisée le 2 octobre 2014 sur la population ITT218, avec un seuil de significativité <math>\alpha = 0,0125</math> (test unilatéral et un intervalle de confiance bilatéral à 97,5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Survie Globale</li> </ul>

<sup>9</sup> 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.

### Principaux résultats

#### **« 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 1er cycle et 2ème cycle, respectivement.

[...]

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

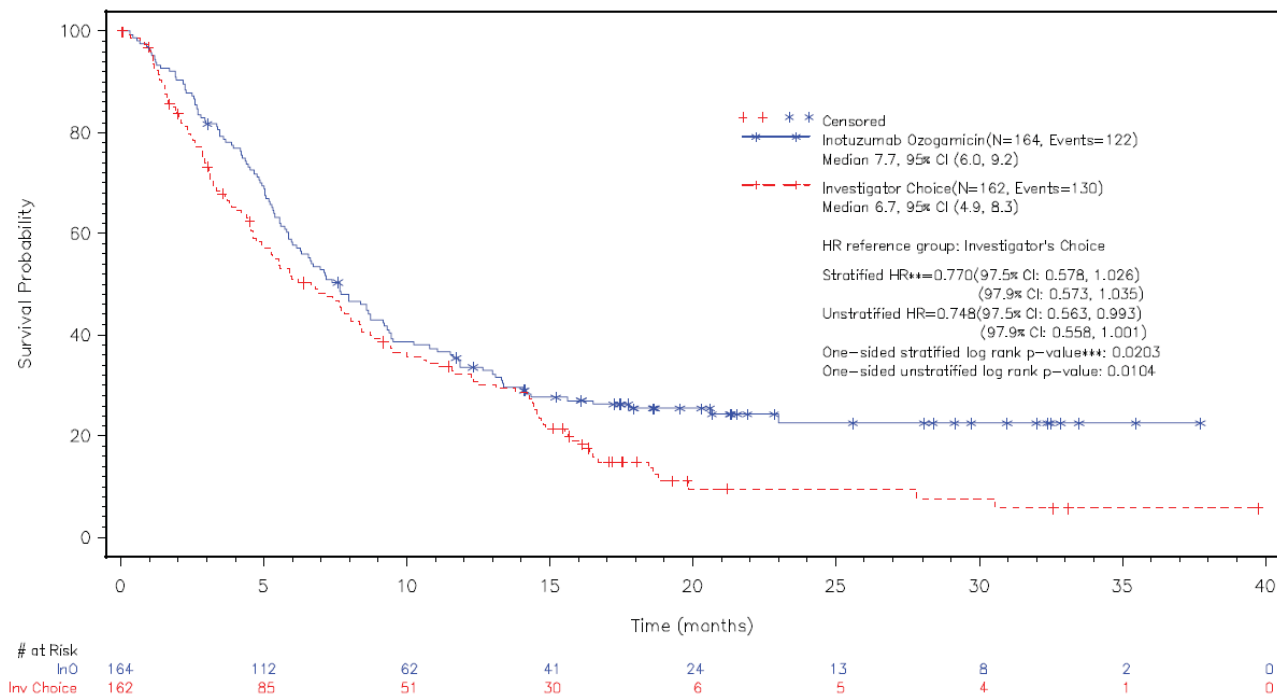
Le 8 mars 2016, lors de l'analyse principale, la médiane de survie globale a été de 7,7 mois (IC 95% [6,0 ; 9,2]) dans le groupe inotuzumab ozogamicine versus 6,7 mois (IC 95% [4,9 ; 8,3]) dans le groupe contrôle, soit une différence absolue de +1 mois (HR = 0,77 ; IC 97,5% [0,578 ; 1,026],  $p = 0,0203$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

[...]

**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%) évènements de SSP ont été observés dans le groupe inotuzumab ozogamicine versus 125 (77,2%) dans le groupe contrôle. »

A noter que dans lors de son avis initial, la Commission a bien précisé avoir réalisée l'analyse des deux co-critères de jugement principaux telle que définie au protocole, conformément à une démarche hypothético-déductive adéquate et avec la fixation a priori des règles décisionnelles. Cette démarche sera identique pour la présente réévaluation.

### 8.1.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Pour rappel, l'évaluation initiale (cf. précédemment) avait été réalisée sur 2 gels de bases de données distincts :

- **Gel de données du 02/10/2014** : correspondant à l'analyse principale du critère de jugement principal du taux de rémission complète (RC) ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh).
- **Gel de données du 08/03/2016** : correspondant à l'analyse finale du critère de jugement principal de la survie globale.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a fourni de nouvelles données d'efficacité, issues du **gel de données du 04/01/2017**, correspondant à la date de dernière visite du dernier patient dans l'étude.

#### Population totale

Il convient de noter que :

- Ces analyses **n'ont pas été spécifiées a priori** : ni dans le protocole, ni dans le plan d'analyse statistique, elles sont donc post-hoc ;
- Les analyses principales et finales des critères de jugement principaux et secondaires **ont déjà été effectuées** ;
- **Aucune méthode de prise en compte de la multiplicité des analyses** (inflation du risque alpha) n'a été mise en place pour ces analyses.

Ces analyses post-hoc sont donc purement exploratoires, et ne permettent pas (du fait des limites méthodologiques précédemment citées) de tirer des conclusions formelles. **L'apport de ces nouvelles données, par rapport aux celles déjà analysées lors de l'avis initial, est donc très limité.**

Par conséquent, seuls les principaux résultats seront résumés dans cet avis. Au 04/01/2017, plus aucun patient n'était dans l'étude. Le principal motif de sortie d'étude a été le décès (79% dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 84% dans le groupe contrôle).

Les nouvelles données d'efficacité **ont suggéré des résultats similaires** à ceux du précédent avis en termes de :

- taux de rémission complète ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle (critère de jugement principal) : 74% dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 31% dans le groupe contrôle,
- survie globale (critère de jugement principal) : médiane de 7,7 mois [IC95% : 6,0-9,2] dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 6,2 mois [IC95% : 4,7-8,3] dans le groupe contrôle,
- survie sans progression (critère secondaire hiérarchisé) : médiane de 5,0 mois [IC95% : 3,9-5,8] dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 1,7 mois [IC95% : 1,4-2,1] dans le groupe contrôle,
- taux de patients accédant à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (critère non hiérarchisé) : 48% [IC95% : 40-56] dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 22 % [IC95% : 16-29] dans le groupe contrôle,
- mortalité à 100 jours post-greffe (critère non hiérarchisé) : 25% dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 6% dans le groupe contrôle.

A noter que la négativité de la maladie résiduelle (critère secondaire hiérarchisé) n'a pas été analysée dans ce nouveau gel de données.

#### Analyse en sous-groupe

Le laboratoire a également fourni les résultats obtenus avec une analyse post-hoc, sur les données du 04/01/2017, chez les patients Ph- âgés de moins de 55 ans sans greffe préalable au traitement de l'étude.

Cette analyse en sous-groupe présente **d'importantes limites méthodologiques**, ne permettant pas d'assurer sa validité : analyse non planifiée a priori, absence de méthode prenant en compte la multiplicité des tests, et définition en post-hoc du sous-groupe d'intérêt. Par conséquent, ces résultats ne seront pas présentés.

## 08.2 Qualité de vie

### 8.2.1 Etude de phase III B1931022 (INO-VATE-ALL)

#### *8.2.1.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 07 février 2018)*

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

#### *8.2.1.2 Nouvelles données fournies à l'appui de cette réévaluation*

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été déposée pour cette réévaluation

**Au total, compte tenu des réserves soulevées dans l'avis initial, et de l'absence de nouvelle donnée, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie.**

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues de l'étude INO-VATE-ALL

#### *8.3.1.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission (avis du 07 février 2018)*

« 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  $\geq$  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 sinusoidale (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. »

#### *8.3.1.2 Nouvelles données fournies à l'appui de cette réévaluation*

Au 04/01/2017, les durées d'exposition n'ont pas été mises à jour. Dans le précédent gel de données, les durées d'exposition étaient : médiane de 8,9 semaines pour l'inotuzumab ozogamicine (min-max : 0,1-26,4), et médiane de 0,9 semaines pour le groupe contrôle (min-max : 0,1-15,6).

Les proportions de patients ayant eu un événement indésirable (EI) de grades 3-4, de grade 5 ou un EI grave (EIG) ont été similaires à celles rapportées dans l'avis initial :

- EI de grades 3-4 : 90% dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 96% dans le groupe contrôle
- EI de grade 5 : 16% dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 11% dans le groupe contrôle
- EIG : 52% dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 50% dans le groupe contrôle

Concernant la survenue de maladie veino-occlusive/syndrome d'obstruction sinusoidale (MVO/SOS), identifiés comme risques importants dans le PGR, les données sont similaires à celles rapportées dans l'avis initial : les MVO/SOS ont été plus fréquents dans le groupe inotuzumab ozogamicine comparativement au groupe contrôle (14% versus 2%).

Concernant la survenue du syndrome de lyse tumoral, de réactions à la perfusion, de pancréatites et d'allongements du QT, les données étaient identiques à celles de l'avis initial.



### 8.3.2 Données issues des études observationnelles

Les données de tolérance issues des études observationnelles fournies par le laboratoire seront présentées dans les paragraphes dédiés à ces études (ci-après).

### 8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) (version 1.5 du 26/04/2017) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	- Hépatotoxicité de grades $\geq 3$ et/ou graves, y compris MVO/SOS - Myélosuppression/cytopenies
<b>Risques importants potentiels</b>	- Pneumopathie interstitielle - Evènements gastro-intestinaux inflammatoires - Pancréatite - Second cancer primitif - Toxicité reproductive et lors du développement (exposition durant la grossesse et l'allaitement) - Neurotoxicité - Néphrotoxicité
<b>Informations manquantes</b>	- Utilisation chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère - Utilisation chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère - Utilisation chez les patients « <i>Hispanic</i> » et « <i>Black</i> »

### 8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant la période du 29/06/2017 au 28/12/2020 (PSUR 1 à 6).

Dans le dernier PSUR, couvrant la période du 29/12/2019 au 28/12/2020 :

- aucune mesure n'a été prise pour des raisons de tolérance
- aucun nouveau signal, signal en cours ou signal clôturé n'a été rapporté
- aucun changement n'a été apporté au document de sécurité de référence (*Core Data Sheet*)

## 08.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

Lors de son avis initial, la Commission avait souhaité obtenir les « 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 ».

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a réalisé l'étude BoReALL, décrite ci-après.

#### ► Méthode de l'étude BoReALL

Il s'agit d'une étude de cohorte, dont les principaux critères d'inclusion étaient : âge  $\geq 18$  ans, LAL B Phi- en rechute ou réfractaire et initiation ou traitement par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) entre le 15/03/2018 et le 30/11/2019.

Les données collectées étaient les caractéristiques des patients et de la maladie à l'initiation du traitement par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine), des données cliniques et biologiques de suivi, les caractéristiques du traitement par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) (posologie, dates de traitement notamment), la réponse au traitement, les données relatives à l'éventuelle réalisation d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques et les événements indésirables.

Afin d'assurer l'exhaustivité des données des patients traités par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine), le laboratoire a sollicité l'ensemble des centres ayant commandé le produit durant la période d'intérêt.

Les analyses réalisées sur les données étaient uniquement de nature descriptive.

## ► Résultats

### Caractéristiques

Parmi les 30 centres sollicités, seuls 12 (40%) ont accepté de participer à l'étude. Aucune information n'a été fournie concernant les centres ayant accepté et ceux ayant refusé, alors certaines données ont été collectées (localisation géographique, type de centre (CHU, CLCC)).

A noter que les variables ayant plus de 20% de données manquantes ne seront pas décrites.

Vingt-deux patients ont été inclus dans cette étude. L'âge médian a été de 38 ans (min-max : 18-71) et il s'agissait en majorité d'hommes (77%).

La majorité des patients n'étaient pas réfractaires lors de la 1<sup>ère</sup> ligne (86%). La majorité des patients étaient en 3<sup>ème</sup> ligne ou plus (68%). Le délai médian depuis le diagnostic initial de LAL a été de 1,2 an (min-max : 0,2-5,6).

Le délai médian entre l'initiation de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) et la dernière rechute a été de 18 jours (min-max : 3-76). Il s'agissait majoritairement d'une rechute médullaire (89%).

Parmi les traitements antérieurs :

- Tous les patients ont reçu une chimiothérapie
- 73% des patients ont reçu du blinatumomab
- 9% des patients ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques

La moitié des patients (50%) ont reçu 2 cycles de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine), et 32% des patients n'ont reçu qu'un seul cycle. La durée médiane de traitement par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) a été de 1,3 mois (min-max : 0,2-6). Au total, 23% des patients ont arrêté leur traitement pour cause de progression ou de rechute.

### Efficacité

Parmi les 22 patients, 15 (68%) ont été considérés en rémission complète/rémission complète avec récupération hématologique partielle.

La moitié des patients (50%) ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétique après le traitement par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine). Il s'agissait d'une greffe à partir de la moelle osseuse pour 4 patients, et d'une greffe à partir du sang pour 7 patients. Le délai médian entre la fin du traitement par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) et la greffe a été de 1,1 mois (min-max : 0,4-4,4).

Au total, 15 patients (68%) sont décédés au 30/11/2019. A noter que 4 décès supplémentaires (18%) ont été rapportés via la pharmacovigilance après le 30/11/2019.

### Tolérance

Seuls les événements indésirables considérés comme liés au BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) ont été rapportés. Aucune information n'a été donnée concernant l'évaluation (méthode utilisée notamment) de la causalité des événements indésirables.

Par conséquent, un biais de classement ayant entraîné une sous-estimation des événements indésirables liés au traitement ne peut pas être exclu.

Compte tenu de cette limite, les résultats ne seront pas présentés.

## 08.5 Données d'utilisation

Le laboratoire a déposé les résultats issus de 4 études observationnelles d'utilisation, détaillées ci-dessous.

### Etude X9001222 : étude rétrospective conduite au Royaume-Uni

Cette étude a été réalisée dans 4 centres situés au Royaume-Uni. Le protocole, le plan d'analyse statistique et le rapport d'étude n'ont pas été fournis. Les seules données sources transmises sont issues d'un poster de congrès.

Dans ce poster, il est indiqué que « *this poster was developed from preliminary data from an unlocked database* ». **En conséquence, la fiabilité et la validité des résultats ne peut être assurée.**

Cette étude ne sera donc pas présentée.

### Etude B1931028 : étude rétrospective conduite aux Etats-Unis sur la base de données du CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research)

Cette étude a été réalisée à la demande de la FDA. Elle concerne cependant une population restreinte de l'indication AMM de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) puisque seuls les patients ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ont été inclus.

Pour rappels, dans l'étude INO-VATE-ALL, 43% des patients du groupe inotuzumab ozogamicine ont pu bénéficier d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Au total, 184 patients ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 163 ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques après le traitement par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine), soit 89%. A noter que parmi les 136 patients adultes ayant bénéficié d'une greffe post BESPONSA (inotuzumab ozogamicine), 17% d'entre eux n'avaient pas obtenu de CR ou de Cri.

La représentativité de la population de cette étude aux Etats-Unis, par rapport à la population cible française, n'a pas été discutée. **En conséquence, la transposabilité des résultats de cette étude à la population cible de la présente réévaluation ne peut pas être assurée.**

Cette étude ne sera donc pas présentée

### Etude rétrospective menée aux Etats-Unis

Le protocole, le plan d'analyse statistique et le rapport d'étude n'ont pas été fournis. Les seules données sources transmises sont issues d'un article publié<sup>10</sup>. Cette étude a été réalisée dans 11 centres aux Etats-Unis. De même que précédemment, aucune information n'a été apportée concernant la représentativité de la population de cette étude aux Etats-Unis, par rapport à la population cible française. Par ailleurs, les auteurs mentionnent que l'exhaustivité des patients traités ne peut être assuré « *the possibility of not capturing all the patients at our centers who received drugs* ». Le chapitre méthode ne contient que très peu d'information sur la manière dont ont été identifiés les patients (en particulier, il n'a pas été précisé comment et où avait été effectuée la recherche de patients traités : dossiers papiers ou informatiques, identification via le dossier médical ou les dossiers de la pharmacie ...). **Compte tenu de l'absence de ces éléments, il n'est pas possible d'évaluer la méthodologie utilisée pour le recueil dans cette étude, et notamment d'écarter un biais de sélection.** Cette étude ne sera donc pas présentée.

### Etude rétrospective réalisée entre 2015 et 2017 (période d'ATU) dans les centres du GRAALL

Cette étude a été réalisée dans 21 centres situés en France, sur des patients traités entre 2015 et 2017 dans le cadre d'une ATU. Cette période couvre à la fois l'ATU nominative et l'ATU de cohorte<sup>2</sup>. A noter que le rapport final d'ATU n'a pas été transmis pour cette réévaluation. Le protocole, le plan d'analyse statistique et le rapport de cette étude n'ont pas été fournis. Les seules données sources transmises sont issues d'un poster de congrès.

Aucune information n'a été apportée concernant l'éventuelle exhaustivité de ce recueil, et ses biais potentiels. **En conséquence, la transposabilité des résultats de cette étude à la population cible de la présente réévaluation ne peut pas être assurée.**

Cette étude ne sera donc pas présentée.

<sup>10</sup> Badar T et al. Real-world outcomes of adult b-cell acute lymphocytic leukemia patients treated with inotuzumab ozogamicin. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2020

## 08.6 Résumé & discussion

Il s'agit de la réévaluation de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine), 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 avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-). Cette réévaluation concerne un périmètre restreint par rapport à l'indication AMM obtenue et analysée lors de l'avis initial. En effet, l'avis initial du 07/02/2018 portait sur l'indication quelle que soit le statut vis-à-vis du chromosome Philadelphie. La Commission avait cependant considéré que le SMR était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale chez les patients avec chromosome Philadelphie positif (Phi+). Elle avait attribué un SMR faible et une ASMR V par rapport aux chimiothérapies standards, chez les patients avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-). La Commission avait demandé la réalisation d'une étude sur registre (recueil exhaustif) des patients LAL B Phi- en rechute ou réfractaire traités par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine), et avait souhaité procéder à une réévaluation dans un délai de 2 ans.

Seul le périmètre d'indication dans la population Phi- était concernée par la demande de réévaluation. Le présent avis concerne donc uniquement la population Phi-. Pour la population Phi+, se référer à l'avis de la Commission du 07/02/2018.

Les données fournies par le laboratoire à l'appui de cette réévaluation sont :

- les données mises à jour de l'étude INO-VATE-ALL
- l'étude BoReALL : étude rétrospective conduite en France, pour répondre à la demande de la Commission
- 4 autres études rétrospectives

Compte tenu des limites méthodologiques importante soulignées pour les 4 autres études rétrospectives, elles ne sont pas présentées.

L'étude BoReALL a été fournie afin de répondre à la demande de la Commission d'obtenir un recueil exhaustif des patients ayant une LAL B Phi- traités par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine). Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée chez les patients en rechute ou réfractaire ayant initié le traitement entre le 15/03/2018 et le 30/11/2019.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Les données mises à jour de l'étude INO-VATE-ALL sont issues du gel de base de données du 04/01/2017, correspondant à la date de dernière visite du dernier patient dans l'étude. Les analyses correspondantes n'ont pas été spécifiées a priori (post-hoc) et aucune méthode de prise en compte de la multiplicité des analyses n'a été mise en place. Par conséquent, ces analyses sont purement exploratoires, et ne sont pas démonstratives.

Ces analyses ont suggéré des résultats similaires à ceux de l'analyse initial en termes de co-critères de jugement principaux (taux de rémission complète ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle + survie globale), de survie sans progression (critère secondaire hiérarchisé), de taux de patients accédant à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (critère secondaire non-hiérarchisé) et de mortalité à 100 jours post-greffe (critère secondaire non-hiérarchisé).

Pour l'étude BoReALL, parmi les 30 centres sollicités en France (correspondant à l'exhaustivité des centres ayant délivrés BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) sur la période), seuls 12 (40%) ont accepté de participer à l'étude. Au total, 22 patients ont été inclus dans cette cohorte. L'âge médian a été de 38 ans (min-max : 18-71). Parmi eux, tous les patients avaient reçu une chimiothérapie antérieure, et 73% avaient reçu du blinatumomab. A noter que 32% des patients n'ont reçu qu'un seul cycle de traitement (le RCP recommande 2 cycles ou plus). Parmi les 22 patients, 15 (68%) ont été considérés en rémission complète/rémission complète avec récupération hématologique partielle. La moitié des patients (50%) ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétique après le traitement par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine). Il s'agissait d'une greffe à partir de la moelle osseuse pour 4 patients, et d'une greffe à partir du sang pour 7 patients. Le délai médian

entre la fin du traitement par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) et la greffe a été de 1,1 mois (min-max : 0,4-4,4). Au total, 15 patients (68%) sont décédés au 30/11/2019. A noter que 4 décès supplémentaires (18%) ont été rapportés via la pharmacovigilance après le 30/11/2019.

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été apportée, par rapport aux données déjà analysées dans l'avis initial.

### ► Tolérance

La mise à jour des données de tolérance dans l'étude INO-VATE-ALL est consistante avec les données initiales en termes d'événements indésirables (EI) de grades 3-4, de grade 5 ou d'EI graves. De même, comme lors de l'évaluation initiale, la survenue de maladie veino-occlusive/syndrome d'obstruction sinusoidale (MVO/SOS), identifiés comme risques importants dans le PGR, a été plus fréquente dans le groupe inotuzumab ozogamicine comparativement au groupe contrôle (14% versus 2%).

Compte tenu du manque d'information concernant l'évaluation de la causalité, et du recueil exclusif des EI considérés comme liés à BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) dans l'étude BoReALL, un biais de classement ayant entraîné une sous-estimation des événements indésirables liés au traitement ne peut pas être exclu. Les résultats ne sont donc pas détaillés.

### ► Discussion

Cette réévaluation repose sur les données mises à jour de l'étude de phase III (INO-VATE ALL) et sur les données issues d'une cohorte française de patients traités par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine).

Les résultats de suivi fournis pour l'étude INO -VATE-ALL sont, du fait de limites méthodologiques (analyse post-hoc, non prise en compte de la multiplicité des analyses), purement exploratoires. Les données suggèrent cependant des résultats similaires à ceux déjà observés dans l'avis initial. Au total, concernant l'étude INO-VATE ALL, la Commission considère qu'il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en ouvert, versus comparateur actif pertinent (chimiothérapie), ayant démontré la supériorité de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) sur un critère de jugement principal jugé pertinent (RC/RCh), mais n'ayant pas démontré de supériorité en termes de survie globale (co-critère de jugement principal).

Dans le cadre de cette réévaluation, la Commission souhaitait disposer d'un recueil exhaustif, permettant de connaître le profil des patients traités en pratique réelle d'utilisation par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) pour une LAL B Phi- en rechute ou réfractaire. Pour répondre à cette demande, le laboratoire a sollicité l'ensemble des centres ayant utilisés BESPONSA (inotuzumab ozogamicine). Seuls 12 centres (40%) ont accepté de participer à l'étude. Le laboratoire n'a fourni aucune donnée permettant de les comparer les centres ayant participé par rapport aux autres (et n'a pas discuté leur représentativité). Par ailleurs, du fait de la non-inscription de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) sur la liste en-sus, un biais de sélection des patients ne peut pas être écarté. Cependant, malgré ces limites méthodologiques, la Commission juge que ces données préliminaires d'utilisation en France sont satisfaisantes au regard du besoin médical et des alternatives disponibles (**avis d'expert**).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) sur la morbidité. L'impact sur la survie globale et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 08.7 Programme d'études

### 8.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

#### ▸ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
B1931030 PASS NCT03677596	A Phase 4 open-label, randomized, interventional study of 2 inotuzumab ozogamicin dose levels in adult patients with relapsed or refractory B-cell ALL eligible for HSCT and who have risk factor(s) for VOD/SOS.	Décembre 2023
NCT02981628 ITCC-059 (CRC)	Inotuzumab Ozogamicin in Treating Younger Patients With B-Lymphoblastic Lymphoma or Relapsed or Refractory CD22 Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia	Décembre 2022

#### ▸ Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
B1931024	BESPONSA® Injection 1 mg Special Investigation.
B1931027	Korean Post Marketing Surveillance study to observe safety and effectiveness of BESPONSA®
B1931028 PASS	A non-interventional post-authorisation safety study (PASS) of inotuzumab ozogamicin to characterize complications post-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) following inotuzumab ozogamicin treatment in adult and pediatric patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL).
B1931029	Epidemiology, treatment pattern and economic evaluation among refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia patients in Taiwan.
B1931039	Clinical characteristics, medical risk factors, and prognosis for adult patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), in Argentina.
X9001222	A retrospective chart review of UK patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia treated with inotuzumab ozogamicin, a real world research study.

### 8.7.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

## 09 PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Chez les patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-), les options thérapeutiques (en plus de la spécialité BESPONSA (inotuzumab ozogamicine)) sont<sup>4</sup> :

- une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation par GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles,
- BLINCYTO (blinatumomab), chez les adultes (18-25 ans) en cas de LAL B Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire et chez les moins de 18 ans ayant une LAL B Philadelphie négatif, exprimant le CD19, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques<sup>11 12</sup>,

<sup>11</sup> BLINCYTO – Avis du 27/02/2019. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17266\\_BLINCYTO\\_PIC\\_REEV\\_Avis3\\_CT17266.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17266_BLINCYTO_PIC_REEV_Avis3_CT17266.pdf) (consulté le 25/10/2021)

<sup>12</sup> BLINCYTO – Avis du 08/01/2020. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17807\\_BLINCYTO\\_PIC\\_EI\\_pediatre\\_AvisDef\\_CT17807.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17807_BLINCYTO_PIC_EI_pediatre_AvisDef_CT17807.pdf) (consulté le 25/10/2021)

- KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les enfants et jeunes adultes (jusqu'à 25 ans inclus), en cas de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus<sup>13</sup>,
- des soins de support à visée palliative.

#### **Place de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) dans la stratégie thérapeutique :**

**BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) est une option de traitement chez les patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-).**

**Compte tenu de l'absence de donnée comparative directe (développement concomitant) ou de donnée comparative indirecte de qualité méthodologique acceptable, sa place vis-à-vis de BLINCYTO (blinatumomab) et KYMRIA (tisagenlecleucel) ne peut pas être précisée.**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

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

### **010.1 Service Médical Rendu**

► La leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B 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.

► La spécialité BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est encore mal établi compte tenu d'une efficacité démontrée uniquement sur la rémission complète avec une quantité d'effet importante, mais sans efficacité démontrée sur la survie globale et avec un profil de tolérance marqué par une survenue plus fréquente de MVO. Cependant, les données préliminaires d'utilisation en France sont jugées satisfaisantes au regard du besoin médical et des alternatives disponibles (**avis d'expert**).

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) est une option de traitement chez les patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-).

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la gravité de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B en rechute ou réfractaire,
- de sa faible incidence (environ 800 nouveaux cas par an),
- du besoin médical partiellement couvert,

<sup>13</sup> KYMRIA – Avis du 24/03/2021. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19040\\_KYMRIA\\_LAL\\_B\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT19040.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19040_KYMRIA_LAL_B_PIC_REEV_AvisDef_CT19040.pdf) (consulté le 25/10/2021)

- de l'absence de réponse au besoin identifié considérant les données disponibles (amélioration de la rémission complète, absence d'impact démontré sur la survie globale et la qualité de vie),
  - de l'absence de donnée permettant d'évaluer son impact supplémentaire sur le parcours de soins,
- BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) est **important** dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-).

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire (avec chromosome Philadelphie négatif (Ph-)).

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) par rapport à la chimiothérapie sur le taux de rémission complète (RC) ou de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh), avec une différence absolue estimée ponctuellement à 51% (IC 97,5% [38-64]), considérée comme cliniquement pertinente, dans une étude de phase III randomisée en ouvert ;
- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ;
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- de la survenue plus fréquente de maladie veino-occlusive/syndrome d'obstruction sinusoidale ;
- de la mortalité à 100 jours post-greffe plus élevée qu'avec la chimiothérapie ;

la Commission considère que BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux chimiothérapies standards chez les adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire (avec chromosome Philadelphie négatif (Ph-)).

## 010.3 Population cible

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

Le nombre de nouveaux cas de LAL en France a été estimé à 900 en 2018, dont environ 420 patients ayant 20 ans ou plus<sup>3</sup>.

La LAL serait de la lignée B dans 75 à 85% des cas, soit 357 patients maximum<sup>2</sup>. Le chromosome Philadelphie serait absent dans 64 à 85% des cas de LAL B, soit 304 patients maximum<sup>2</sup>. L'expression du CD22 est détectée à la surface des blastes dans plus de 90% des cas, soit 274 patients maximum<sup>2</sup>. De plus, environ 50 à 55% des patients adultes porteurs d'une LAL sont en rechute ou sont réfractaires au traitement, soit environ 150 patients<sup>2</sup>.

**La population cible est estimée à 150 patients maximum par an.**



## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnement

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

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13/09/2021 Date d'examen : 14/09/2022 Date d'adoption : 21/09/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>BESPONSA 1mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</u> Boite de 1 flacon (CIP : 34009 550 334 7 9)
Demandeur	PFIZER
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 29 juin 2017 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : voir chapitre 10.3.3 10.3.3 Données issues du RCP Plan de gestion de risque européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date octroi 7 juin 2013) ATU de cohorte (date de début 14 avril 2017, date de fin 29 septembre 2017 dans le traitement, en monothérapie, de la leucémie aigüe 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) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XC26

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire