

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2022

THESE 2022/TOU3/2060

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

PAULINE MOCQUOT

Née le 16 Septembre 1995, à JOIGNY (89)

**BLINATUMOMAB : ETAT DES LIEUX DE LA LITTERATURE, SYNTHÈSE DES
DONNÉES MONDIALES DE PHARMACOVIGILANCE ET ANALYSE DES PRATIQUES
DANS DEUX CENTRES HOSPITALO-UNIVERSITAIRES DE LA RÉGION OCCITANIE**

30 Septembre 2022

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Fabien DESPAS

JURY

Président : Madame le Professeur Brigitte SALLERIN
1^{er} assesseur : Monsieur le Professeur Mathieu BOULIN
2^{ème} assesseur : Monsieur le Docteur Florent PUISSET
3^{ème} assesseur : Monsieur le Docteur Fabien DESPAS
4^{ème} assesseur : Monsieur le Docteur Zoubeir RAMJAUN

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitolo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique

Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

Aux membres du jury :

Madame la Présidente Brigitte SALLERIN, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et vous suis très reconnaissante de m'avoir permis de suivre le parcours qui me tient à cœur en acceptant mes inter-CHU.

Monsieur le Professeur Mathieu BOULIN, je suis très honorée que tu aies accepté de faire partie de mon jury, cela compte énormément pour moi en ce grand jour. Tu as été un modèle pendant ces années de faculté et c'est en partie grâce à toi si j'en suis là aujourd'hui.

Monsieur le Docteur Florent PUISSET, je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Zoubeir RAMJAUN, je te remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury afin de juger mon travail. Je t'adresse toute ma reconnaissance et ma plus grande estime.

Monsieur le Docteur Fabien DESPAS, je te remercie très sincèrement d'avoir accepté de te lancer dans cette grande aventure avec moi. Merci de m'avoir soutenue pendant cette année, de t'être rendu disponible à chacune de mes sollicitations et de m'avoir aidée à réaliser ce travail qui me tient tant à cœur. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi, que ce soit en Pharmacovigilance ou pendant cette dernière année.

A toutes les équipes rencontrées au cours de mon internat :

A Rangucil, pour mon 1^{er} semestre d'internat en tant que bébé interne

Isa, je te remercie pour toute la bienveillance que tu as eue à mon égard.

Chloé, alias Danette, ma toute première assistante, et la grande Laura, ces grandes sœurs qui veillent au grain. Merci d'avoir été là, vous êtes géniales <3

A notre bureau d'internes : aux petites perruches Max et Paulo ; à Isa et à son apprentissage des réparties cinglantes ; à M-L, ma fidèle VP Tuto.

A Mont-de-Marsan, alias « Mont-De » pour les intimes

A Catherine, tu as été comme une mère pour moi pendant ces 6 mois, je ne te remercierai jamais assez de t'être aussi bien occupée de moi, je t'embrasse fort !

A Christine et Nathalie, pour nos conversations sur la vie, sur la pharmacie et le tout, autour du petit café de midi.

A Mélanie pour ton sourire, nos fous rires et pour m'avoir aussi gentiment accueillie dans ton bureau.

A Jean-Mich, pour nos moments peinards enfermés dans notre préparatoire, au calme, à discuter de la vie en général. PS : je n'ai toujours pas osé manger tes M&M's emballés à l'unité, une si belle attention, petit cachotier ;))

J'embrasse toute l'équipe de la pharma avec une pensée toute particulière à l'équipe des chimios... c'est avec grand plaisir que je vous ai fait l'animation lors de ma première mise en seringue de chimio... vous vous êtes bien foutus de moi bande de chacaux !

Vous êtes gravés dans ma mémoire, merci de m'avoir ouvert les bras, ces 6 mois étaient géniaux parmi vous !

Aux DM à Ranguel

A Isa, tu me manquais déjà après 6 mois, que je reviens à Ranguel !

A Véro, j'ai appris grâce à toi qu'il ne fallait jamais, au grand jamais, penser à l'éventualité d'un scénario catastrophe parce que parfois, le scénario se met en place plus vite qu'on ne le croit #AOEndoscopie... heureusement la fin se termine bien pour chacun ;)

A toutes les deux, je vous remercie de m'avoir fait aimer cette partie de la pharmacie. Une vraie révélation !

Passons aux choses sérieuses, et non les moindres : le bureau des DM

A ma super co-interne, la viciosa, aussi connue sous le nom de Claire : ce semestre en ta compagnie a été parsemé de belles tranches de rire et d'une imagination débordante pour toujours réutiliser les DM à des fins plus amusantes !

A Edwige, alias « maman » pour son sourire et ses mots toujours rassurants.

Aux « enfants » Cécile et Sergen... alors là je n'étais pas prête. Travailler avec vous dans la bonne humeur et les éclats de rire a rendu ce stage inoubliable !!

Un petit détour par l'équipe des médocs quand même... on n'est pas des brutes :

Merci Roxanne, Lulu, Soso, Soso, Clara pour ce bureau de la bonne humeur et du râlage en masse !! Non je ne citerai personne... vous vous reconnaitrez ;)

Et un grand merci à l'équipe de la gestion DM (Dorothee, Viviane, Emilie, Vanessa) : c'est aussi grâce à vous si le stage a été une partie de plaisir, merci pour votre aide à chaque étape de notre apprentissage.

A la Pharmacovigilance

A nos séniors : Jean-Louis Montastruc, Agnès Sommet, Haleh, Geneviève, Isabelle, Maryse, François, Fabien, Emilie, Camille : merci à tous de nous avoir accompagnés tout au long de ce semestre, ce fut très agréable de travailler avec des personnes aussi passionnées et aussi intéressantes que vous. Un semestre à la PV et notre regard sur les choses devient différent : on ne cesse de se poser des questions après être passé chez vous !

Une dédicace toute particulière à Fabien : je ne pouvais pas m'arrêter à une dédicace officielle tout de même ! Je te remercie de m'avoir guidée pendant ces 6 mois sur la pharmacovigilance

appliquée à la cancérologie : je me suis régalée à tes côtés. Et merci pour ta joie de vivre et ton sourire : tu as toujours la banane grand chef !

Une petite dédicace à Isabelle : je te remercie très chaleureusement pour ces conversations, débats, mises en situation sur la grossesse et l'allaitement toujours imprévus ... et surtout pour les fous rires qui parsemaient chaque phrase. Tu m'as laissé un souvenir indélébile Isa !

A Margaux et Claire, c'était un plaisir de bosser et surtout de déconner avec vous !

A la team de choc d'internes avec Mélanie, Marine et Jacques : je suis ravie d'avoir passé ces 6 mois avec vous les p'tits potes ! Je te plains Jacques d'être tombé avec nous : entre celle qui a avalé un bouquin sur les articles de lois de ce pays, l'autre qui a un problème avec les radars (promis, j'allais pas vite !) et moi, la plus saine d'esprit, avec mes expressions sorties de nulle part. Avoue que c'était un de tes meilleurs semestres d'internat ! ;p

A la team de Saint-Eloi

A Isabelle : merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur pendant ces 6 mois, c'était vraiment chouette de travailler avec toi.

A ma Lisa : je ne t'ai pas oubliée (comment pourrais-je t'oublier ?), regarde plus bas ;)

A Virginie (Virginit) et Daylale (Dayday), nos deux co-internes de la disp, toujours plus barrées.

Au service d'hématologie avec Patrice, Jean-Jacques, Biloul (le roi de la semoule), Safia la douce et mon Pierre (Dr Caca) : ce fut un régal de venir vous voir en hémato ! Et je n'oublie pas notre Valou, pour sa douceur légendaire ! Le service ne serait pas le même sans elle ;)

A l'équipe de Val d'Aurelle :

A Monsieur Frédéric P, je vous remercie pour ces 6 mois passés parmi vous et pour ce rock endiablé sur la piste de danse de la SFPO !

A Khedi pour tes bons conseils, ta gentillesse tout au long de ces 6 mois, c'est toujours un grand plaisir de te revoir #toulousain.

A Léa et Cyril, l'équipe de choc de radiophar : ce fut un réel plaisir de prendre les pauses café avec vous.

A Charlotte, ma co-interne de l'autre côté du couloir, pour nos conversations sans fin et nos râles (enfin surtout moi j'avoue !)

A Gégé, ce pilier, merci pour tout, pour ton aide, ton soutien moral, pour toutes les bêtises que tu racontes (et tu en racontes un sacré paquet !), je t'adore, ne change rien Gégé.

A Ben, pour ta gentillesse et ta joie de vivre, et à tous ces potins toujours plus nombreux que l'on a pu raconter, sans parler des fous rires... parfois même plusieurs fois par jour !!

A Laurie pour toutes ces conversations qui font voyager jusqu'au bout de la terre : éclate-toi en Nouvelle-Calédonie !

A Fabien, c'était un plaisir de travailler avec toi.

A tous les autres que je n'ai pas cités : merci de m'avoir accueillie dans votre équipe !

A l'Hôtel-Dieu :

A Marion C-M : merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur, tu gères une famille de DM qui se révèle pleine de surprises, même après 6 mois ! Et merci pour ce calendrier de l'Avent où je retiens que tu as voulu me planter avec une seringue de NaCl juste pour faire une photo !!

A Mélanie, ma co-interne de choc, mon binôme des ruptures, ma Picsou : merci pour ce semestre fait de râles, de fous rires et de chansons de dessins animés ! « Au plus noir de la nuit » ... comment résister ? Merci pour tout le soutien que tu me témoignes ma Mélanie, tu es une vraie amie sur laquelle je peux compter dans n'importe quelle situation <3

A Pascale et Aurélie, nos deux bouées de sauvetage, un très grand merci pour votre présence, votre écoute et vos conseils.

A l'équipe UniHA : Audric, Nono, Mégane, Anjani : nous nous sommes régalées à travailler en collaboration avec vous, surtout ne changez rien, on vous adore !

A l'UMFA :

A Zoubeir : je te remercie pour ce semestre passé à l'UMFA à papoter de sport ou de sujets plus sérieux, comme le rôle du pharmacien en pharmacotechnie. Je ne ressors pas de ce stage avec la même vision du métier de pharmacien et je t'en remercie !

A Laëti : je te remercie pour ta bienveillance tout au long de cet internat.

A Camille, pour ta gentillesse et pour ce côté malicieux qui est surprenant et imprévisible mais avec des p'tits pics toujours bien placés.

Au Docteur (!) Caro, également Dr Caca, pour ton rire, tes blagues, pour le pétage de câbles du vendredi et pour le savoir que tu ne cesses de nous transmettre... : « dans la jungle, ça pue, ça chlingue [...] j'ai la chiasse [...] moi j'ai cagué [...] » ... voilà je n'en dis pas plus, je ne trouve plus les mots... tu ne cesses de me surprendre !

A Aglaé, aux dames de cantine de luxe que nous sommes, merci pour ton soutien et tes danses toujours plus cheloues qui risquent (souvent) de finir avec des bobos.

A Roxanne pour nos chansons du vendredi soir, pour nos moments Insta, pour tes petites marques d'attention qui me remontent le moral : #gâteauderiz, #Anastasia et parce qu'il faut que ça cesse ! Je t'adore ma Roxanne !

A Aurélie, pour ce franc parler qui me tord de rire ! « ta merde, ton problème ».

A Nico, ou Diego, ce petit frère dévoué si gentil qui a presque failli se faire traumatiser par notre Roxanne.

A l'ensemble de l'équipe des préparateurs + Rodrigue + Fathia : merci pour votre soutien dans les moments difficiles et pour votre bonne humeur.

Cœur sur toi l'ICP et sur ta petite flamme d'amour.

A tous les copains découverts pendant mon internat

A Marine, alias Marin, pour tes larmes de joie à chaque fou rire, tu me manques ma montpelliéraine !

A Caro, ma danseuse préférée et twerkeuse officielle de frigo.

A Popo G : ma jolie rousse, ma twerkeuse de frigo et ma compagne des Férias de Mont-de-Marsan <3

A Anissa, alias Niniss, pour sa douceur, pour toutes ces soirées passées ensemble à danser et à chanter « Anissa » sur l'air de « Aïcha ».

A Delphine, pour toutes tes petites attentions et ta gentillesse.

A Jamal, alias Djadja, je t'ai gonflé avec ce surnom et cette chanson pendant ces quelques années et je pense que ce n'est pas fini, sorry !

A Paulo et Dodo, les copains du beer pong du samedi soir.

A Adrien, toi je ne t'oublie pas... la vengeance est un plat qui se mange froid... je n'oublie pas les crasses que tu m'as faites Adri !

A JuJu : ce grand-frère de l'internat et la seule personne que je connais qui ne dort pas à 4h du mat' et qui emmène avec joie les vacanciers à l'aéroport pour s'occuper : je t'adore !

A Marie, Hugo, Maximin : les colocs de l'internat. Merci d'avoir mis l'ambiance dans notre grande baraque !

A Popo Puyo, Pinpin, Caly : les copains de galère (#gardes) et de grosses soirées. Allez les gars, on tient le bon bout, je vous fais des bisous ;)

A Sam, Léa, Cyrielle, Marianne : pour votre folie et votre franc-parler, on ne s'ennuie jamais avec vous les filles !

A la toute nouvelle équipe de piou-pious de l'internat :

Nico, Nicos, Djouly, Fat, Jess, Medhi, Selim, Cléclé (le mouflet !), Aglaé, Clatoune, CC, Cancan : profitez de cet internat qui passe si vite, ce fut un plaisir de vous rencontrer les piou-pious !

Aux co-internes de soirées d'AG :

Rémi, Féfé, Alix, Pauline, Aude, Émeline, Léa, Justine, Inès, Eléonore : l'AG de Grenoble c'était la meilleure !

Petites dédicaces

A **Julie**, alias Djoule, et **Audrey**, mes copines de fac. Je me souviens encore du jour où vous m'avez recueillie et depuis ce moment, on ne s'est plus jamais quittées. Je vous adore mes copines dijonnaises !

A **Emma**, mon binôme de choc, ce binôme avec laquelle tu partages tout. Je t'adore mon caribou, reviens nous vite ! ;)

A **Lisa**, ma très chère Lisa, comme je suis heureuse d'avoir eu l'immense honneur de te rencontrer. Ça a été le coup de foudre. Je t'adore ma Lisa pour tout ce que l'on a partagé, pour nos fous rires, pour nos conversations philosophiques, tu es une personne parfaite à mes yeux <3 Et surtout, tu me fais rêver quand tu dances avec ton petit pas sur le côté et cette petite moue sur ton visage <3

A **Toto**, une autre rencontre tout bonnement géniale. A toutes ces choses que l'on ne dit pas mais je pense qu'au fond, on se comprend. Tu es vraiment une belle personne, n'en doute jamais, à très vite mon Toto !

A **Pierre-Etienne**, ce parisien rencontré à l'occam d'un WE entre copains où nous avons passé notre WE à parler de la vie, de nos rêves, à faire des plans sur la comète comme si on se connaissait depuis des années : merci de veiller sur moi tel un grand frère mon p'tit PE !

A **Elodie**, ma Elooo que j'aime d'amour depuis que je l'ai rencontrée. Je n'ai pas souvent rencontré des personnes comme toi dans ma vie et j'ai beaucoup de chance de t'avoir pour amie. Tu comptes comme une sœur pour moi, ma Elo adorée <3

A **Hélène**, ma copine d'enfance. On ne s'est jamais quittées jusqu'à la fac. J'espère que tout va bien pour toi chaton, je pense fort à toi et t'envoie plein de bisous !

A ma Lilly, ma fidèle compagne de voyage

Et à Michel, cet individu que personne ne connaît mais qui fait très souvent partie de nos conversations :p

A ma famille :

A ma mamie que j'embrasse très fort et que je n'oublie pas malgré la distance.

A mes parents, mes piliers qui m'ont permis de surmonter tous les obstacles. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez apporté. Je vous aime de tout mon cœur !

A mon grand frère François, merci d'avoir toujours veillé sur moi et de m'avoir soutenue pendant toutes ces années, je t'aime mon frangin !

A Pierre, mon petit coniglio qui sait toujours comment faire l'idiot (Kiki ? Coco ?) pour me faire rire jusqu'à en pleurer ! Pour nos délires (les petits cailloooux, tout dooouuux), nos moments partagés à profiter de la vie et de nous deux. Je suis heureuse de tourner cette page avec toi à mes côtés et ne souhaite qu'une chose pour la suite : que l'on continue notre chemin ensemble, main dans la main, en regardant ce que l'avenir nous réserve de beau !

Je t'aime <3

A mon grand-père, qui me manque terriblement, j'aurais souhaité te raconter tout ce qui m'est
arrivé depuis que tu es parti... tu as laissé un gouffre en moi Papy
Je t'aime

Table des matières

<i>Remerciements</i>	7
<i>Liste des figures</i>	21
<i>Liste des tableaux</i>	22
<i>Liste des abréviations</i>	23
<i>Introduction générale</i>	26
<i>Partie I : La leucémie aiguë lymphoblastique : de sa découverte à son diagnostic en routine</i>	27
I. Introduction	27
II. La leucémie aiguë lymphoblastique	28
II. 1. La leucémie dans l'Histoire.....	28
II. 2. Définitions : leucémie et leucémie aiguë lymphoblastique.....	30
II. 3. Épidémiologie	30
II. 4. Diagnostic et symptomatologie clinique	30
II. 5. Atteintes extramédullaires.....	30
II. 6. Les facteurs de risques de leucémie : les maladies génétiques	31
II. 7. Les altérations génétiques	31
II. 8. Les marqueurs immunophénotypiques.....	34
<i>Partie II : Les thérapeutiques passées, présentes et futures de la leucémie aiguë lymphoblastique</i>	35
I. Retour sur l'histoire des différents agents de chimiothérapie utilisés dans la leucémie	35
I. 1. L'arsenic	35
I. 2. Les moutardes azotées.....	37
I. 3. De l'acide folique au méthotrexate en passant par l'aminoptérine	37
I. 4. La 6-mercaptopurine	38
I. 5. Les corticoïdes.....	38
I. 6. Les anthracyclines	38
I. 7. Les vinca-alcaloïdes	38

I. 8. L’asparaginase.....	39
I. 9. L’étoposide.....	39
I. 10. La cytarabine	39
II. Thérapies dites ciblées	40
III. Autres thérapies.....	40
III. 1. Les rayons X et la radiothérapie.....	40
III. 2. La greffe de cellules souches hématopoïétiques	41
IV. L’immunothérapie	41
IV. 1. Les anticorps monoclonaux.....	41
IV. 2. Les anticorps bispécifiques	41
IV. 3. La thérapie génique avec les CAR-T cells	42
V. Les médicaments en cours d’évaluation.....	42
<i>Partie III : Revue de la littérature sur le blinatumomab</i>	<i>43</i>
<i>Partie IV : Recueil de données des patients sous blinatumomab dans deux centres hospitalo-universitaires d’Occitanie.....</i>	<i>72</i>
I. Introduction	72
II. Matériels et méthode	72
III. Résultats	73
III. 1. Population de l’étude.....	73
III. 2. Présentation des différents critères non respectés pour l’inclusion dans l’un des trois essais cliniques	75
III. 3. Résultats obtenus après traitement par blinatumomab.....	78
III. 4. Cas particuliers.....	80
IV. Discussion / Conclusion.....	81
<i>Partie V : Étude des différences entre les données des effets indésirables neurologiques retrouvés dans la banque mondiale de Pharmacovigilance (VigiBase®) et ceux rapportés dans les essais cliniques</i>	<i>85</i>
I. Introduction	85
II. Matériels et méthode.....	85
II. 1. Patients	85

II. 2. Design de l'étude.....	87
II. 3. Méthode d'analyse	89
III. Résultats	89
III. 1. Description des effets indésirables neurologiques sous blinatumomab dans VigiBase® et les essais cliniques le 06 septembre 2020.....	91
III. 2. Description des effets indésirables neurologiques sous blinatumomab dans VigiBase® et les essais cliniques le 14 août 2022	94
IV. Discussion / Conclusion.....	98
<i>Bibliographie</i>	<i>101</i>
<i>Annexe 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion des trois principaux essais cliniques évaluant le blinatumomab dans le cadre du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique : TOWER, ALCANTARA et BLAST.....</i>	<i>113</i>

Liste des figures

Figure 1 : Classification générale des leucémies	27
Figure 2 : Chronologie de la découverte des traitements de la leucémie.....	36
Figure 3 : Répartition fictive des patients en fonction des critères d'inclusion et de non inclusion des essais cliniques	75
Figure 4 : Répartition des critères de non-inclusion des patients dans l'essai clinique TOWER-like (en pourcentage).....	77
Figure 5 : Répartition des critères de non-inclusion des patients dans le groupe ALCANTARA-like (en pourcentage).....	78
Figure 6 : Répartition des critères de non-inclusion des patients dans le groupe BLAST-like (en pourcentage).....	78
Figure 7 : Répartition des patients ayant eu accès à l'allogreffe après leur traitement par blinatumomab.....	79
Figure 8 : Classification MedDRA	89
Figure 9 : Répartition dans les différentes classes d'âge des patients ayant exprimé au moins un EIN (VigiBase®) au 06/09/2020 et au 14/08/2022.....	90

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude.....	73
Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients dans chacun des groupes reprenant les critères des 3 essais cliniques.....	74
Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des patients éligibles ou non à l'un des trois essais cliniques fictifs	74
Tableau 4 : Proportion de chaque association de traitement dans chacune des issues (succès et échec) pour le groupe ALCANTARA-like	80
Tableau 5 : Présentation des 4 cas de patients ayant reçu à deux reprises le blinatumomab..	80
Tableau 6 : Caractéristiques des essais cliniques retenus pour l'étude au 06 septembre 2020	87
Tableau 7 : Caractéristiques des essais cliniques retenus pour l'étude entre le 06 septembre 2020 et le 14 août 2022	88
Tableau 8 : Répartition du sexe des patients ayant eu au moins un EIN (VigiBase®) au 06/08/2020 et au 14/08/2022.....	90
Tableau 9 : Effets indésirables neurologiques (HLGT) sous blinatumomab retrouvés dans VigiBase® versus les essais cliniques le 06 septembre 2022	92
Tableau 10 : Effets indésirables neurologiques (HLT) sous blinatumomab retrouvés dans VigiBase® versus les essais cliniques le 06 septembre 2022	94
Tableau 11 : Effets indésirables neurologiques (HLGT) sous blinatumomab retrouvés dans VigiBase® versus les essais cliniques le 14 août 2022	95
Tableau 12 : Effets indésirables neurologiques (HLT) sous blinatumomab retrouvés dans VigiBase® versus les essais cliniques le 14 août 2022	97

Liste des abréviations

AAP : autorisation d'accès précoce
ABL : Abelson
ADN : acide désoxyribonucléique
ADR : adverse drug reaction
AE : adverse event
ALAT : alanine aminotransférase
ALL : acute lymphoblastic leukaemia
AML1 : acute myeloid leukemia 1 protein
AMM : autorisation de mise sur le marché
ATM : ataxia telangiectasia mutated
BCR : breakpoint cluster region protein
BD : bispecific drug
BiTE : Bispecific T-cell Engager
CAR-T : Chimeric Antigen Receptor - T
CD : cluster of differentiation
CRP : C-reactive protein
CRS : cytokine release syndrome
CSF : cerebrospinal fluid
CSH : cellules souches hématopoïétiques
CT : clinical trial
DEHP : diethylhexylphtalate
DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma (lymphome diffus à grandes cellules B)
EEG : électroencéphalogramme
EMA : European Medicines Agency
EVA : ethyl vinyl acetate
Fc : fragment cristallisable
FDA : Food and Drug Administration
FISH : Fluorescence In Situ Hybridization
GVL : graft-versus-leukaemia
HAS : Haute Autorité de Santé
HLA : Human Leukocyte Antigen
HLE : half-life extended

HLGT : High Level Group Term
HLT : High Level Term
iAMP21 : intrachromosomal amplification of chromosome 21
ICAM : intercellular adhesion molecule
ICSR : individual case safety report
IFN-gamma : interféron gamma
IKZF : Ikaros Zinc finger protein
IL : interleukin
INCa : Institut National du Cancer
ITK : inhibiteur de tyrosine kinase
IV : intraveineux
JAK : Janus kinase
K_D : constante de dissociation
KMT2A : lysine methyltransferase 2A
LAL : leucémie aiguë lymphoblastique
LAL-B : leucémie aiguë lymphoblastiques à cellules B
LFA-1 : lymphocyte function-associated antigen-1
LLT : Lowest Level Term
LNH : lymphome non-Hodgkinien
MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities (dictionnaire médical pour les activités réglementées)
MHC : major histocompatibility complex
MLL : mixed lineage leukemia
MRD : minimal residual disease (maladie résiduelle minimale)
NCA : non classé ailleurs
NCT : National Clinical Trial
NF1 : neurofibromatose 1
NFS : numération formule sanguine
NGS : Next-Generation Sequencing
PCR : Polymerase Chain Reaction
PNN : polynucléaire neutrophile
PT : Preferred Term
PVC : polyvinyl chloride
RC : rémission complète

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

scFv : single-chain variable fragment

SNC : système nerveux central

SOC : System Organ Class

TNF-alpha : tumor necrosis factor-alpha

TP53 : tumor protein 53

VCAM : vascular cell adhesion molecule-1

VLA-1 : very late antigen-1

WHO : World Health Organization

Introduction générale

Les leucémies sont un groupe de pathologies complexes qui ont suivi la découverte du globule blanc et celle des outils nécessaires à sa caractérisation, tel que le microscope. A la fin du XVIII^{ème} siècle les premières descriptions du globule blanc voient le jour et ce dernier sera caractérisé et nommé ainsi en 1845 par R. Virchow et J.H. Bennett. Depuis cette période (et encore de nos jours), la recherche ne cesse d'affiner la classification de ces pathologies grâce aux méthodes de détection des anomalies génétiques et moléculaires telles que le caryotype, la fluorescence par hybridation in situ (FISH), la réaction en chaîne de la polymérase (PCR) ou encore la cytométrie en flux¹. Détecter une mutation permet d'y associer un pronostic et d'orienter le choix des traitements pharmacologiques. Tout comme le diagnostic, l'élaboration de traitement se veut de plus en plus spécifique. Le début du XX^{ème} siècle a vu naître de nombreux agents de chimiothérapie, notamment par le biais des deux Guerres Mondiales. La découverte de ces agents, parfois issus de plantes ou de poisons, gratifieront nombre de scientifiques de Prix Nobel. Depuis la fin du XX^{ème} siècle, les médicaments mis sur le marché pour traiter les leucémies ciblent de plus en plus les cellules tumorales et cherchent même à rediriger le système immunitaire contre la pathologie tumorale. Le blinatumomab fait partie de ces médicaments innovants. Cet anticorps bispécifique cible, comme son nom l'indique, deux entités moléculaires : une située sur le lymphocyte T à pouvoir cytotoxique et une seconde présente sur les cellules tumorales. La Partie III du présent manuscrit fait l'état des lieux des connaissances scientifiques actuelles sur ce médicament commercialisé depuis 2015 en Europe. Le blinatumomab est un médicament qui fait l'objet de nombreux essais cliniques (plus de 90 essais cliniques en cours ou terminés). C'est la raison pour laquelle nous avons souhaité aborder les pratiques de prescription du blinatumomab sur deux centres hospitalo-universitaires à l'aide d'une étude descriptive et rétrospective. Enfin, nous nous sommes intéressés au profil d'effets indésirables du blinatumomab. Celui-ci rapporte des effets indésirables neurologiques pouvant engager le pronostic vital du patient. Devant la diversité potentielle des effets neurologiques et suite à l'utilisation du blinatumomab pendant les 7 dernières années, il paraissait opportun d'étudier, dans la dernière partie de ce manuscrit, l'ensemble des effets indésirables neurologiques notifiés dans Vigibase[®] (base de données mondiale qui rassemble les rapports de cas individuels de pharmacovigilance) par rapport à ceux décrits dans les essais cliniques.

Partie I : La leucémie aiguë lymphoblastique : de sa découverte à son diagnostic en routine

I. Introduction

Les leucémies constituent l'une des trois sous-familles d'hémopathies malignes, les deux autres étant les syndromes myélodysplasiques et les lymphomes. L'Institut National du Cancer (INCa) définit la leucémie comme une « *maladie qui se caractérise par la production d'un grand nombre de globules blancs immatures qui, s'ils quittent la moelle osseuse et circulent dans le sang, peuvent envahir tous les organes* »². Le terme de leucémie a été énoncé pour la première fois par R. Virchow pour définir le « sang blanc » (du grec *leukos* « blanc » et *aima* « sang ») retrouvé chez certains patients^{3,4}.

Il existe deux types d'apparition de la pathologie : aiguë et chronique. Une leucémie aiguë se manifeste rapidement par un excès de cellules immatures (appelées blastes) ou peu différenciées et nécessite d'être traitée dans les plus brefs délais. A l'inverse, les leucémies chroniques se développent lentement, à bas bruit, avec la présence de cellules plus matures (différenciées)⁵. Le diagnostic de la leucémie dépend ensuite de la lignée atteinte : myéloïde ou lymphoïde. Dans le cas de la leucémie aiguë lymphoblastique, qui fait l'objet de ce manuscrit, cette pathologie se divise en deux catégories en fonction de la lignée lymphocytaire touchée : cellule B ou cellule T (**Figure 1**).

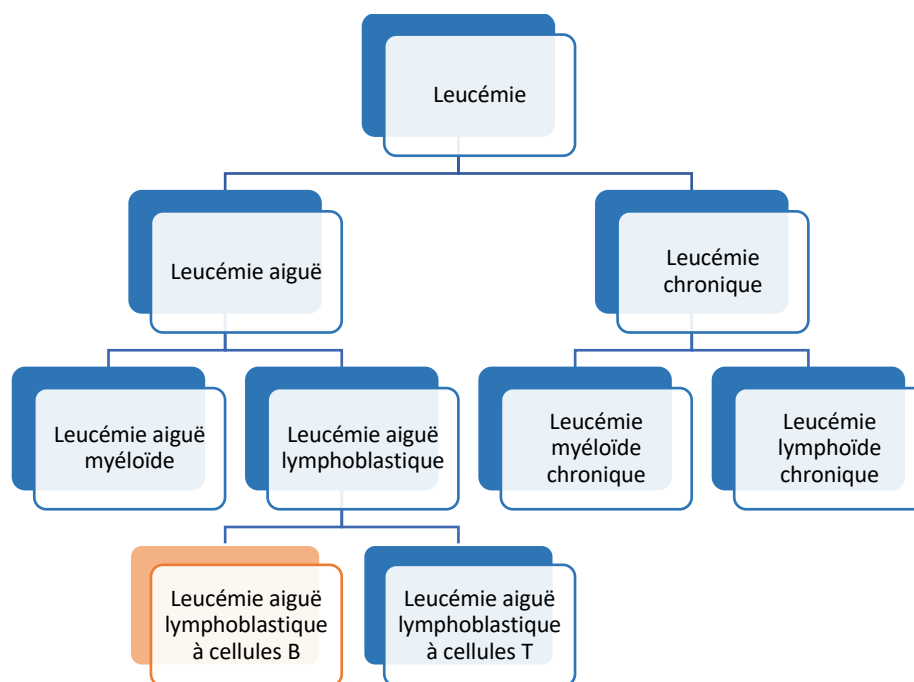


Figure 1 : Classification générale des leucémies

En termes d'épidémiologie, la leucémie est le cancer le plus fréquent chez l'enfant en Europe et aux Etats-Unis⁶. 10 à 15% des hémopathies malignes sont des leucémies aiguës. L'incidence annuelle des leucémies aiguës en France est de 4 cas pour 100 000 habitants⁷. Les leucémies aiguës représenteraient environ 30% des cancers pédiatriques⁸.

II. La leucémie aiguë lymphoblastique

II. 1. La leucémie dans l'Histoire

Un des outils essentiels à la caractérisation de la leucémie a été le microscope. Le premier microscope à lumière a été élaboré en 1595 par H. Janssen et Z. Janssen et le nom de microscope n'a été inventé qu'en 1625 par G. Faber⁹. Les deux pionniers dans l'utilisation du microscope à des fins de recherche sont R. Hooke et A. van Leeuwenhoek. Le premier utilisait un microscope semblable à ceux utilisés aujourd'hui : une source de lumière, une platine et trois lentilles⁹. L'ensemble de ses observations ont été publiées dans *Micrographia* en 1665. Le second a amélioré la conception des lentilles du microscope, ce qui lui a permis d'observer les microorganismes et de réaliser une avancée majeure sur la compréhension de la structure cellulaire en 1678¹⁰.

Le médecin J. Lieutaud a été le premier à décrire les globules blancs comme des « *globuli albicantes* » en 1749¹¹. La même année, J.-B. Sénac appelle ces cellules « *les globules blancs du pus* ». Ce sera le « père de l'Hématologie », W. Hewson, qui donnera une description plus précise des globules blancs en 1774 en les nommant « *cellules incolores* » ou « *particules centrales* »^{12,13}. Il supposait alors que les globules blancs étaient fabriqués dans le système lymphatique¹².

C'est à partir du XIX^{ème} siècle que seront décrits les premiers cas de leucémie de l'Histoire.

En 1811, le chirurgien P. Cullen publie le cas d'un patient ayant une hyperplasie aiguë de la rate. Son sérum a été décrit comme ayant la couleur et la consistance du lait, du fait de l'accumulation de globules blancs dans le sérum¹⁴.

En 1827, A. Velpeau décrit le cas d'un patient ayant un foie et une rate de tailles augmentées. Son sang est décrit comme rempli « *d'une espèce de putrilage* »¹⁵, semblable à du gruau en termes de consistance et à du sang rempli de pus³. Velpeau mentionnait déjà « *je ne crois pas qu'il soit possible de contester ici l'existence d'une altération profonde du sang* » devant le cas de son patient¹⁵.

Jusqu'ici, l'inflammation et le pus sont associés au sang¹¹. Un tournant dans l'histoire de la médecine est pris en 1844 avec les observations du médecin français A. Donné. Sur demande du Dr J.-B. Barth, il examine au microscope un sang de patient présentant une « *énorme tuméfaction de la rate* »¹⁶. Il écrit que « *les cellules du pus ne peuvent pas encore être différenciées des cellules muqueuses (globules blancs)* »¹⁷. Dans son *Cours de microscopie complémentaire des études médicales : anatomie microscopique et physiologie des fluides de l'économie* (1844), il écrit « *le sang de ce malade présentait une telle quantité de globules blancs, qu'en raison même de la nature de son affection j'étais porté à croire que le sang était réellement mêlé de pus ; mais en définitive, il ne me fut pas possible de constater une différence tranchée entre ces globules et les globules blancs ; et, en effet, on ne trouva, à l'autopsie, aucune trace de pus dans les vaisseaux, [...]. [...] je suis plus porté à croire aujourd'hui que l'excès de globules blancs tient plutôt à une sorte d'arrêt dans l'évolution du sang, qu'à la présence de globules d'une nature étrangère, comme ceux du pus* »¹⁸. A. Donné a donc été le premier à décrire précisément et à illustrer la modification de la composition du sang observée chez les patients leucémiques grâce au microscope³.

En 1845, le médecin J.H. Bennett désigne cette augmentation de corpuscules incolores (qui ressemblent exactement à ceux du pus¹⁹ dans le sang « *leucocythemia* ». Il conclut alors que l'accumulation de leucocytes est due à un désordre primaire du système sanguin³.

La même année, le médecin pathologiste R. Virchow observe qu'il y a un « *équilibre inversé* » dans la composition du sang en faveur des globules blancs par rapport aux globules rouges, avec même une suppression de ces derniers. R. Virchow affirme que l'origine de l'augmentation des globules blancs n'est pas purulente et nomme cette pathologie « *leukämie* » en 1847. Il est le premier à différencier les leucémies spléniques des leucémies lymphatiques selon l'organe le plus hypertrophié^{3,4}.

En 1868, le Professeur E. Neumann établit un lien entre la source du sang et la moelle osseuse suite à la constatation de changements de la moelle osseuse lors de leucémies^{3,11}.

En 1879, le médecin P. Ehrlich publie sur l'utilisation en microscopie des colorants chimiques (colorants anilines) comme colorants biologiques sélectifs des différents types de globules blancs²⁰⁻²². Cette avancée a permis la classification des leucémies en myéloïdes (cellules granulocytaires) et lymphoïdes (cellules non granulocytaires)¹¹. W. Ebstein propose en 1889 de différencier les leucémies selon leur caractère aigu ou chronique⁴.

II. 2. Définitions : leucémie et leucémie aiguë lymphoblastique

La leucémie est due à une prolifération clonale médullaire de cellules issues de la moelle osseuse, qui passent dans le sang²³. Dans le cas de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), les cellules en excès sont des cellules immatures et de nature lymphoïde appelées lymphoblastes. Ceux-ci prolifèrent dans la moelle osseuse, le sang et aussi parfois dans des sites extramédullaires (voir *infra*)²⁴.

II. 3. Épidémiologie

La LAL représente 80% des leucémies de l'enfant avec une incidence annuelle de 1,5 cas pour 100 000 habitants et une prédominance pour le sexe masculin⁷. Le phénotype B représente environ 85% des LAL⁷.

A l'opposé, la LAL ne représente qu'environ 20% des leucémies de l'adulte²⁵.

II. 4. Diagnostic et symptomatologie clinique

Les examens réalisés en routine pour le diagnostic de LAL sont²⁶ : la numération formule sanguine (NFS) et le frottis de sang périphérique ; la biopsie de moelle osseuse ; les examens cytochimiques, cytogénétiques et immunophénotypiques.

Le diagnostic de LAL est établi lorsque le pourcentage de blastes représente plus de 20% des cellules de la moelle osseuse et lorsque les blastes envahissent le sang et la moelle.

Les désordres hématologiques associés à la LAL sont l'anémie, la thrombopénie et la leucopénie en raison de l'envahissement médullaire dû aux lymphoblastes.

II. 5. Atteintes extramédullaires

En plus de l'envahissement médullaire et/ou sanguin de la leucémie, les blastes peuvent également être détectés dans le système nerveux central (SNC) lors du diagnostic. L'incidence de cette atteinte est inférieure à 10%²⁷. Pour la diagnostiquer, il est nécessaire de réaliser une ponction de liquide céphalorachidien et d'effectuer une analyse cytologique à la recherche de lymphoblastes²⁷.

L'atteinte du SNC peut également être retrouvée dans le cadre d'une rechute de la LAL, tout comme l'atteinte des gonades. Ces deux atteintes représentent environ 87% des rechutes de LAL infantiles²⁸.

II. 6. Les facteurs de risques de leucémie : les maladies génétiques

Certaines pathologies sont connues pour augmenter le risque de cancer, et plus particulièrement les leucémies. Voici quelques exemples de pathologies expliquées brièvement ci-dessous :

- Le syndrome de Down, aussi appelé trisomie 21, est causé par la présence d'un chromosome 21 supplémentaire dans le génome. Cette pathologie entraîne un retard au niveau du développement physique et un déficit intellectuel²⁹.
- Le syndrome de Bloom est une maladie génétique rare, autosomique récessive qui induit une instabilité au niveau du génome. Celle-ci est due à la mutation du gène BLM qui code pour une enzyme nécessaire au maintien de l'intégrité du génome³⁰.
- Le syndrome de Li-Fraumeni est un syndrome rare qui prédispose le patient à l'apparition de cancers dits primitifs (cancers du sein, de l'os, tumeurs cérébrales, leucémies, etc.). Le risque de développer un second cancer est augmenté de 50%. Cette pathologie autosomique dominante est due à une mutation sur le gène suppresseur de tumeur TP53³¹.
- L'ataxie télangiectasie se caractérise principalement par un déficit immunitaire (à l'origine d'infections, surtout au niveau des voies respiratoires), une ataxie cérébelleuse et des télangiectasies (dilatation des petits vaisseaux). Cette maladie autosomique récessive résulte de la mutation inactivatrice du gène ATM qui code pour une protéine kinase impliquée dans la réparation des cassures double brin d'acide désoxyribonucléique (ADN)³².
- La neurofibromatose de type 1, aussi appelée maladie de von Recklinghausen est une maladie autosomique dominante qui se manifeste par des atteintes cutanées et neurologiques (neurofibromes) majoritairement. Elle est causée par une mutation inactivatrice au niveau du gène suppresseur de tumeur NF1³³.

II. 7. Les altérations génétiques

II. 7. a. Moyens de détection des mutations

Il existe à l'heure actuelle de nombreuses mutations génétiques à l'origine de la LAL. Il est primordial de détecter ses mutations génétiques afin d'adapter la prise en charge thérapeutique. Plusieurs techniques sont utilisées pour investiguer le génome :

- Analyse des bandes chromosomiques
- Hybridation in situ par fluorescence (FISH)
- Réaction en chaîne par polymérase (PCR)/PCR en temps réel

- Technologie des puces à ADN/transcriptome
- Séquençage de nouvelle génération (NGS)

II. 7. b. Les mutations génétiques fréquemment retrouvées dans la LAL

II. 7. b. i. Aneuploïdies

Les aneuploïdies sont des anomalies de nombre portant sur un ou plusieurs chromosomes. Il existe deux grands types d'aneuploïdies : l'hyperdiploïdie et l'hypodiploïdie.

L'hyperdiploïdie élevée est définie ici comme un génome de cellule leucémique contenant plus de 50 chromosomes et plus précisément entre 51 et 67 chromosomes par cellule leucémique. Ce sous-type est retrouvé dans 25% des LAL pédiatriques et est d'excellent pronostic³⁴.

L'hypodiploïdie se définit par un nombre de chromosomes inférieur à 44. Elle représente 1 à 2% des LAL pédiatriques et reste de mauvais pronostic, en particulier chez les patients ayant une maladie résiduelle minimale positive (MRD)³⁵. Elle peut se décomposer en deux sous-types : l'hypodiploïdie faible et la pseudo-haploïdie.

L'hypodiploïdie faible présente entre 31 et 39 chromosomes³⁵ et est souvent associée à des mutations du gène codant la protéine TP53 et à des altérations du gène IKZF2³⁶. La pseudo-aploïdie ne contient qu'entre 24 et 30 chromosomes³⁵ et est associée à des altérations de la signalisation Ras et des mutations du gène IKZF3³⁶.

Pour rappel, les gènes IKZF2 et IKZF3 codent pour des protéines qui font partie de la famille Ikaros. Ces protéines sont des facteurs de transcription hématopoïétiques impliqués dans la régulation du développement lymphocytaire³⁷.

II. 7. b. ii. Translocations

- Gène de fusion BCR-ABL

Le gène de fusion BCR-ABL, également nommé chromosome de Philadelphie, a une activité tyrosine kinase et est la conséquence de la translocation t(9;22)(q34;q11.2). Ce gène de fusion est retrouvé chez 3 à 5% des enfants ayant une LAL-B³⁸. Le pronostic de ce sous-type de LAL s'est amélioré depuis la commercialisation des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK).

Il existe également des LAL nommées « BCR-ABL1-like » (« chromosome *Philadelphia-like* ») qui ont le même profil d'expression génétique que les LAL avec chromosome de

Philadelphie positif mais qui ne possède pas le gène de fusion BCR-ABL³⁹. Ce type de LAL présente également une fréquence élevée d'altérations au niveau du gène IKZF1³⁹.

- Gène de fusion ETV6-RUNX1

Le gène de fusion ETV6-RUNX1, aussi appelé TEL-AML1, résulte de la fusion de deux gènes codant pour des facteurs de transcription hématopoïétiques⁴⁰. La translocation à l'origine de la fusion est t(12;21)(p13;q22). Ce gène de fusion est retrouvé dans 25% des LAL pédiatriques et présente un taux de survie élevé avec un faible risque de rechute⁴⁰.

Il existe également des LAL « ETV6-RUNX1-like » qui ont le même profil génétique et immunophénotypique que les LAL ETV6-RUNX1 avec comme différences l'absence du gène de fusion ETV6-RUNX1 et la présence d'altérations sur ETV6 associées à des lésions de IKZF1⁴¹.

- Gène de fusion TCF3-PBX1

TCF3 code pour des facteurs de transcription impliqués dans la maturation des cellules B et PBX1 est un gène exprimé dans tous les tissus sauf dans les lymphocytes B et T⁴². Le gène de fusion TCF3-PBX1 est également appelé E2A-PBX1. La translocation à l'origine du gène de fusion est t(1;19)(q23;p13.3)³⁴ et est présente chez environ 5 à 6% des patients ayant une LAL pédiatrique⁴³. Le pronostic de ce sous-type de LAL a été amélioré au cours du temps grâce aux nouvelles thérapeutiques mais c'est un sous-type qui reste plus à risque de rechute au niveau du SNC⁴⁴.

- Réarrangement KMT2A

Il existe plus de 100 réarrangements³⁴ impliquant le gène KMT2A présent sur le chromosome 11 (gène également connu sous le nom de « *mixed-lineage leukemia* » (MLL)). Ces réarrangements MLL sont retrouvés chez presque 80% des enfants ayant une LAL⁴⁵ et génèrent des pathologies agressives et de mauvais pronostic⁴⁶.

Une des mutations les plus connues est la translocation t(4;11)(q21;q23) : il en résulte un gène de fusion appelé MLL-AF4.

Il existe également des mutations qui ne sont ni des aneuploïdies, ni des translocations. Pour exemple, la mutation iAMP21 (intrachromosomal amplification of chromosome 21) : c'est une mutation définie par la présence de trois copies ou plus du gène RUNX1 sur un chromosome 21 structurellement anormal ou par la présence de 5 signaux RUNX1 ou plus par cellule⁴⁷. Cette

mutation est retrouvée dans 2% des LAL pédiatriques et est associée à un faible pronostic et à un risque plus élevé de rechute⁴³.

Certaines de ces mutations génétiques font l'objet de cibles thérapeutiques en cours d'évaluation.

II. 8. Les marqueurs immunophénotypiques

Certaines mutations génétiques entraînent parfois l'expression de marqueurs immunophénotypiques, comme par exemple la mutation ETV6-RUNX1 entraîne l'expression du cluster de différenciation (CD) CD27 mais ne retrouve qu'une faible intensité d'expression au niveau du marqueur CD44³⁴. L'immunophénotypage est réalisé grâce à la technique de cytométrie en flux. Cette analyse est essentielle pour la caractérisation de la leucémie et également pour le choix de thérapeutiques ciblées le cas échéant. Les principaux marqueurs recherchés et / ou retrouvés sur les cellules lymphoblastiques sont :

- CD10 : marqueur exprimé par les précurseurs des cellules B et par les cellules stromales de la moelle osseuse
- CD19 : marqueur exprimé sur les cellules B depuis le stade le plus précoce jusqu'au stade précédant la différenciation en plasmocytes
- CD20 : marqueur présent sur les cellules B
- CD22 : marqueur exprimé à la surface des lymphocytes B et également retrouvé dans le cytoplasme des pro-B tardifs et les pré-B précoces
- CD52 : exprimé par les lymphocytes

Les marqueurs immunophénotypiques sont les cibles de traitement utilisés en routine et de traitement en cours de développement.

Le diagnostic de la LAL est complexe et nécessite l'utilisation de techniques de plus en plus modernes afin de détecter le maximum d'éléments (comme les mutations génétiques ou encore les marqueurs immunophénotypiques) pouvant orienter les choix thérapeutiques. Ces derniers se sont considérablement multipliés depuis le début des années 2000 avec l'arrivée des thérapies dites ciblées telles que les anticorps monoclonaux et bispécifiques, ou encore les CAR-T cells.

Partie II : Les thérapeutiques passées, présentes et futures de la leucémie aiguë lymphoblastique

Comme énoncé dans la partie précédente, les leucémies ont commencé à être décrites au milieu du XVIII^{ème} siècle. La découverte des traitements pouvant être utilisés dans cette pathologie a débuté à la même période, avec parfois des traitements connus depuis l'Antiquité (exemple de l'arsenic). La **Figure 2** résume l'ensemble des découvertes et des évolutions des principaux traitements utilisés à l'heure actuelle pour traiter la leucémie.

I. Retour sur l'histoire des différents agents de chimiothérapie utilisés dans la leucémie

I. 1. L'arsenic

L'arsenic est une molécule connue depuis l'Antiquité avec Hippocrate puis Galien⁴⁸ qui l'utilisaient pour soigner entre autres les ulcères cutanés⁴⁹ et les caries⁵⁰ mais ce n'est qu'au XIX^{ème} siècle qu'elle va être utilisée dans le cadre du traitement de la leucémie.

C'est le médecin et pharmacien T. Fowler qui invente en 1786 la « solution de Fowler », aussi appelée « liqueur de Fowler », une solution hydroalcoolique d'arsenite de potassium à 1% utilisée pour guérir les maux de tête et les fièvres rémittentes^{11,51}. En 1865, D. Lissauer, médecin allemand, utilise par hasard la solution de Fowler chez deux de ses patients mourants et voit leur état s'améliorer transitoirement⁵². En 1878, les médecins E.G. Cutler et E.H. Bradford étudient les effets de l'arsenic sur les lignées sanguines et montrent que l'arsenic diminue le nombre de leucocytes et de globules rouges chez les patients traités^{11,53}. Cependant il est noté par D. Lissauer qu'à l'arrêt du traitement par arsenic, le taux de globules blancs réaugmente et le patient rechute de sa leucémie⁵⁴. L'arsenic sera utilisé jusque dans les années 1930, avant d'être remplacé par les rayons X⁵⁵. L'arsenic est encore utilisé de nos jours sous forme de trioxyde (TRISENOX[®]) dans la leucémie aiguë promyélocytaire. Le mécanisme du trioxyde d'arsenic n'est pas totalement élucidé : il induirait *in vitro* des altérations morphologiques et des fragmentations d'ADN⁵⁶.

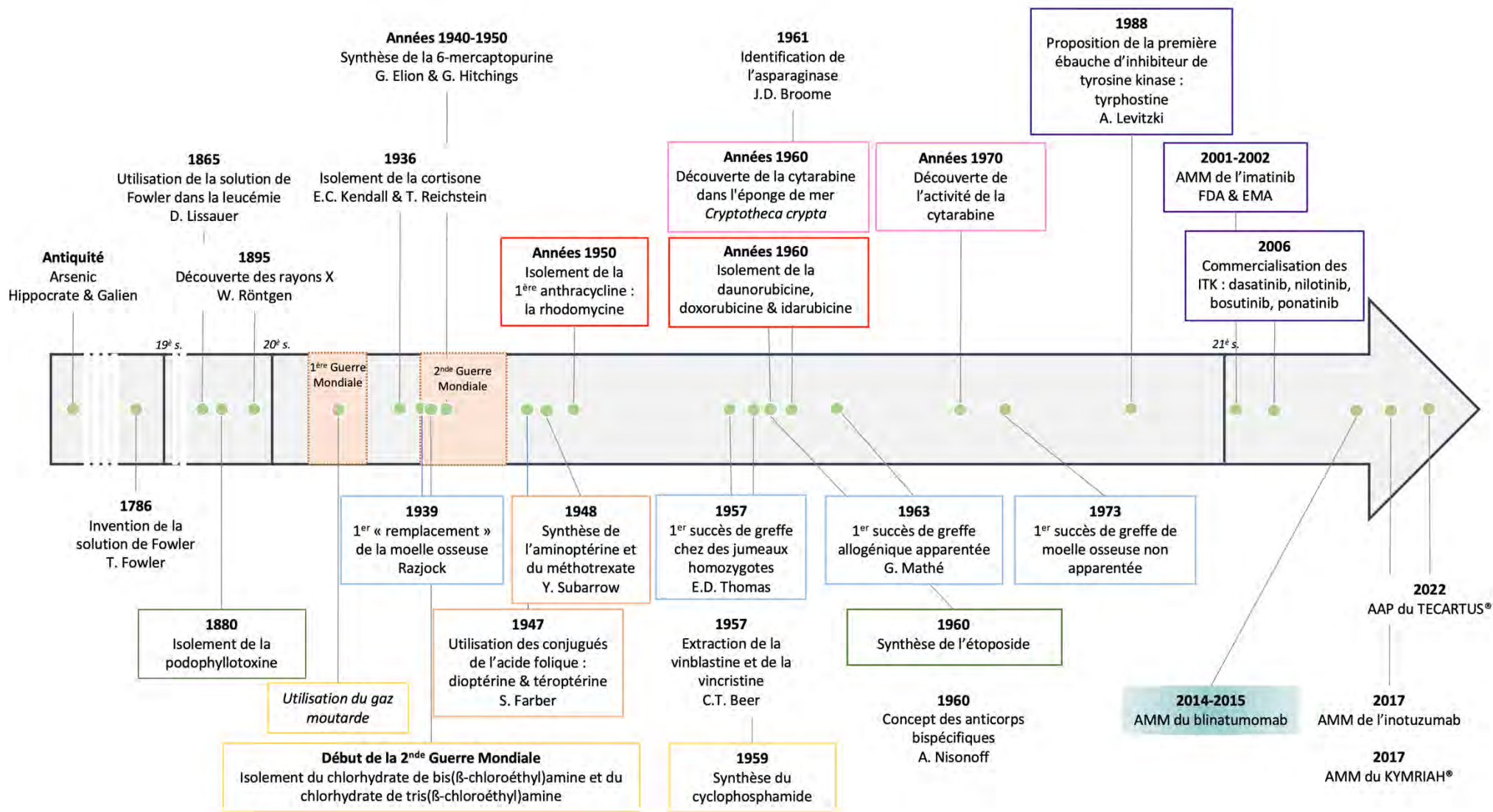


Figure 2 : Chronologie de la découverte des traitements de la leucémie

Légende : AAP : autorisation d'accès précoce, AMM : autorisation de mise sur le marché, FDA : Food and Drug Administration, EMA : European Medicines Agency, ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

I. 2. Les moutardes azotées

L'utilisation des armes chimiques remontent à la Première Guerre Mondiale avec le très célèbre gaz moutarde et son pouvoir vésicant (capacité à former des bulles au niveau de la peau). Durant la guerre il a été constaté que ce gaz avait des effets sur les tissus hématopoïétiques en plus d'effets au niveau gastrointestinal et sur l'équilibre hydroélectrolytique.

Dans l'intervalle entre les deux grandes guerres mondiales, de nombreux travaux ont été entrepris dans le but d'approfondir les connaissances sur les effets biologiques de ces agents chimiques. Il a été admis que le gaz moutarde avait une action majeure et rapide sur les leucocytes avec une leucopénie, une neutropénie voire une agranulocytose, puis plus tardivement une action sur les globules rouges (anémie) et sur les plaquettes (thrombopénie).

C'est au début de la Seconde Guerre Mondiale que les recherches des vingt dernières années ont permis de sélectionner plusieurs composés d'intérêt comme le chlorhydrate de *bis*(β -chloroéthyl)amine et le chlorhydrate de *tris*(β -chloroéthyl)amine. Ces composés ont montré des actions cytotoxiques et ont été utilisés dans le traitement de la leucémie aiguë. Leur activité est semblable à celle des rayons X et ils sont principalement utilisés à des fins palliatives.

Plusieurs médicaments utilisés de nos jours dans le cadre de la LAL sont dérivés du gaz moutarde : le melphalan et le busulfan sont utilisés dans le conditionnement avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

En 1959, le cyclophosphamide, analogue de la moutarde azotée⁵⁷, est synthétisé lors du développement d'un « transport inactif » (prodrogue) du groupe β -chloroéthyle⁵⁸. Le cyclophosphamide est un agent alkylant qui agit directement sur l'ADN et conduit *in fine* à l'inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN, induisant ainsi la mort cellulaire⁵⁹.

I. 3. De l'acide folique au méthotrexate en passant par l'aminoptérine

En 1947, S. Farber, pathologiste pédiatrique, traite les patients atteints de leucémie avec des conjugués de l'acide folique (acide ptéroyldiglutamique (diophtérine) et acide ptéroyltriglutamique (téoptérine))⁶⁰. C'est en constatant que l'administration de ces conjugués « accélèrent le phénomène » [de leucémie] que Farber conclut à l'avantage qu'apporteraient des antagonistes de l'acide folique⁶⁰. En 1948, le biochimiste Y. Subbarow et son équipe synthétisent les premiers antagonistes de l'acide folique (acide ptéroylaspartique et acide méthylptéroïque) dont le plus connu et le plus efficace est l'aminoptérine^{11,60,61}. L'aminoptérine a induit des améliorations clinique, hématologique et pathologique majeures mais qui n'ont été que temporaires⁶⁰. Un deuxième antagoniste de l'acide folique sera ensuite synthétisé par Y.

Subarow : l'améthoptérine qui sera ensuite connu sous le nom de méthotrexate^{11,62}. Celui-ci remplacera l'aminoptérine dans le traitement de la leucémie aiguë^{11,57}. Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique qui agit par inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase induisant ainsi l'inhibition de la synthèse de l'ADN⁶³.

I. 4. La 6-mercaptopurine

Dans les années 1940 et début 1950, la biochimiste et pharmacologue G. Elion et le pharmacologue G. Hitchings synthétisent la 6-mercaptopurine⁵⁷ qui est une prodrogue inactive agissant comme un antagoniste de la purine. Une fois le métabolite actif synthétisé (le 6-thioguanine nucléotide), celui-ci inhibe la synthèse de la purine et est également incorporé à la place de la purine dans les acides nucléiques (cytotoxicité)⁶⁴. Cette découverte sera récompensée par un Prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1988 pour « leur découverte des principes importants des traitements médicamenteux »^{65,66}.

I. 5. Les corticoïdes

La cortisone a été isolée par E. Kendall et T. Reichstein en 1936 et était jusque-là nommée « composé E ». Le nom qu'on lui connaît aujourd'hui a été définitivement arrêté en 1939⁶⁷. Ce sont T. Dougherty et A. White qui ont établi le lien entre les tissus lymphoïdes et la stimulation du cortex surrénalien en 1944⁶⁸. En effet l'injection ou la sécrétion d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) induit une profonde lymphopénie⁶⁹.

I. 6. Les anthracyclines

Dans les années 1950, la première anthracycline, nommée rhodomycine, est isolée à partir de la bactérie *Streptomyces purpurascens* par H. Brookman et K. Bauer. De nombreuses autres anthracyclines ont ensuite été isolées dans les années 1960, comme la daunorubicine, la doxorubicine et l'idarubicine qui ont montré une activité antibactérienne en plus de leur forte activité antitumorale. Ces médicaments sont utilisés de nos jours en association lors de la thérapie d'induction de la LAL. Les anthracyclines agissent en s'intercalant entre deux bases de l'ADN et provoquent ainsi des changements de structure et de fonction de l'ADN⁷⁰.

I. 7. Les vinca-alcaloïdes

Un peu avant 1954, R.L. Noble découvre par hasard que certains composés présents dans la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) ont des effets sur la lignée blanche en

diminuant le taux de leucocytes. Et c'est en 1957 que C.T. Beer identifie par extraction chromatographique le composé qu'on nommera plus tard la vinblastine et qui appartient à la famille des vinca-alcaloïdes. Lors de cette même extraction un second composé est identifié mais n'est pas présent en quantité suffisante pour permettre son extraction avec le même matériel : la vincristine⁷¹. C'est ce médicament qui sera utilisé dans les leucémies pour son action sur les microtubules cellulaires (poison du fuseau)⁷². Il agit en inhibant la polymérisation des microtubules et en induisant la dépolymérisation des microtubules formés⁷³.

I. 8. L'asparaginase

En 1953, J.G. Kidd observe la régression de lymphome murin après injection de sérum de cobaye. En 1961, J.D. Broome identifie l'enzyme présente dans ce sérum, l'asparaginase, qui est responsable de l'hydrolyse de l'asparagine en acide aspartique et ammoniac⁷⁴. L'asparagine est un acide aminé essentiel à la synthèse protéique des cellules lymphoblastiques. Cependant les cellules tumorales ne sont pas capables de synthétiser elles-mêmes cette asparagine et sont contraintes d'utiliser l'asparagine extracellulaire pour survivre. L'administration d'asparaginase induit une diminution du taux d'asparagine extracellulaire. Les cellules cancéreuses rentrent donc en apoptose par manque d'asparagine extracellulaire disponible⁷⁵.

I. 9. L'étoposide

L'étoposide est un agent de chimiothérapie dérivant de la podophyllotoxine, qui est un composé naturel extrait de la plante *Podophyllum peltatum* Linnaeus et *Podophyllum emodi* en fonction de la zone géographique⁷⁶. L'agent naturel a été isolé en 1880 alors que l'étoposide a été synthétisé dans les années 1960. Dans le cadre du traitement de la leucémie, l'étoposide est utilisé en association avec d'autres agents de chimiothérapie dans la phase d'induction de traitement. Son action finale serait la cassure de l'ADN double brin, soit par inhibition de l'enzyme topoisomérase de type II (chargée de ressouder les deux brins d'ADN lors des cassures), soit par la formation de radicaux libres⁷⁷.

I. 10. La cytarabine

Dans les années 1960, la cytarabine a été découverte dans une éponge marine des Caraïbes, appelée *Cryptotheca crypta*⁷⁸. Ce n'est que dans les années 1970 que son activité a été étudiée⁷⁹. Cet antimétabolite, analogue nucléosidique de la pyrimidine, perturbe la phase S du cycle

cellulaire et inhibe ainsi la synthèse de l'ADN⁸⁰. Il est souvent utilisé par voie intrathécale en association avec le méthotrexate et les corticoïdes dans le cas de l'atteinte méningée des LAL⁸¹.

II. Thérapies dites ciblées

En 1979, T. Hunter expose le mécanisme de phosphorylation par les tyrosine kinases (TK). En 1988 la première ébauche d'inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) (appelée tyrphostine) est proposée par le professeur en chimie biologique A. Levitzki⁸². Le premier inhibiteur, et aussi le plus connu, l'imatinib (GLIVEC[®]), est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2001, et par l'European Medicines Agency (EMA) en 2002, dans l'indication de leucémie myéloïde chronique⁸². En 2006 la Haute Autorité de Santé (HAS) étend les indications de l'imatinib au traitement des LAL avec chromosome de Philadelphie positif⁸³. Depuis 2006 ont été commercialisés des ITK de 2^{ème} génération (dasatinib, nilotinib, bosutinib) et de 3^{ème} génération (ponatinib). Les premiers sont efficaces lorsqu'il y a des mutants résistants à l'imatinib et le second est actif lorsque la mutation T315I est présente⁸⁴. Leurs mécanismes d'action reposent sur l'inhibition de la protéine de fusion BCR-ABL (codée par le gène de fusion BCR-ABL, aussi appelé chromosome de Philadelphie ou chromosome Ph1) qui possède une activité tyrosine kinase dérégulée et engendre *in fine* la multiplication cellulaire⁸⁵.

III. Autres thérapies

III. 1. Les rayons X et la radiothérapie

En 1895, W. Röntgen, physicien, découvre les rayons X¹¹. Cette découverte, qui a révolutionné le radiodiagnostic médical ainsi que la radiothérapie, lui vaut le premier Prix Nobel de Physique en 1901⁸⁶. En 1903, N. Senn, chirurgien et professeur en chirurgie, utilise la thérapie Roentgen pour traiter les hypertrophies de la rate des patients leucémiques^{57,87}, entraînant ainsi une diminution du taux de globules blancs⁵². Ces résultats sont similaires à ceux obtenus après traitement par arsénite de potassium^{11,52}. Cette nouvelle thérapie remplacera même l'arsenic comme traitement palliatif⁵⁷. Le médecin W. Osler rapporte en 1914 que les rayons X n'ont pas amélioré de manière permanente la prise en charge des patients leucémiques⁸⁸. La radiothérapie est utilisée de nos jours dans le cadre de l'irradiation du SNC ou des testicules dans le cas de localisations secondaires de la LAL. Elle peut également être pratiquée avant une greffe de cellule souches hématopoïétiques (CSH) ou dans le traitement de la douleur osseuse⁸⁹.

III. 2. La greffe de cellules souches hématopoïétiques

En 1939, Razjock est le premier à « remplacer » la moelle osseuse en greffant directement dans la cavité contenant la moelle osseuse native⁹⁰. En 1957, le Dr E.D. Thomas publie le premier succès de greffe de moelle osseuse chez un enfant leucémique⁹¹ avec un greffon appartenant à son jumeau homozygote⁹². Il obtient en 1990 le Prix Nobel de Médecine avec J. Murray pour « leurs découvertes concernant les transplantations d'organes et cellulaires pour le traitement des maladies humaines ».

Le système HLA (Human Leukocyte Antigen) est découvert en 1958 par le médecin immunologiste et hématologue J. Dausset⁹³, ce qui lui vaut le Prix Nobel de médecine en 1980. En 1963, G. Mathé expose son premier succès de greffe de moelle osseuse allogénique apparentée avec une survie à long terme⁹⁴. Et c'est en 1973 que la première réussite de greffe de moelle osseuse non apparentée est réalisée⁹².

IV. L'immunothérapie

En 1975, G. Köhler et C. Milstein développent la technologie de l'hybridome qui a conduit par la suite à la production des anticorps monoclonaux. Un hybridome est issu de la fusion entre un lymphocyte B, capable de synthétiser un anticorps d'intérêt, et d'une cellule de lignée myéломateuse (cellule cancéreuse donc « immortelle »)⁹⁵. Il en résulte une cellule capable de synthétiser indéfiniment un anticorps donné. Cette découverte est récompensée du Prix Nobel de Physiologie ou Médecine de 1984 pour « les théories concernant la spécificité dans le développement et le contrôle du système immunitaire et la découverte du principe de production des anticorps monoclonaux ».

IV. 1. Les anticorps monoclonaux

En 2017, l'anticorps anti-CD22 inotuzumab ozogamicine (BESPONSA[®]) est mis sur le marché pour traiter les LAL. Cet anticorps est couplé à un cytotoxique aux propriétés antibactériennes, la calichéamicine (dont dérive l'ozogamicine) qui, après internalisation du complexe anticorps-calichéamicine dans la cellule cible, va induire des coupures double brin de l'ADN⁹⁶.

IV. 2. Les anticorps bispécifiques

Le concept d'anticorps bispécifiques a été énoncé en 1960 par A. Nisonoff *et al.* Mais ce n'est que dans les années 1980 que le format est évoqué⁹⁷. Le premier anticorps bispécifique indiqué

dans la LAL est approuvé en 2014 par la FDA et en 2015 par l'EMA : le blinatumomab BLINCYTO®. Ce médicament fait l'objet de la **Partie III** du présent document.

IV. 3. La thérapie génique avec les CAR-T cells

L'année 2017 est marquée par le début de la commercialisation des médicaments CAR-T (Chimeric Antigen Receptor – T) cells : la FDA approuve le KYMRIAHA® (tisagenlecleucel) indiqué dans la LAL en rechute chez les enfants et les jeunes adultes jusqu'à 25 ans^{98,99}. L'EMA a autorisé sa commercialisation en décembre 2018¹⁰⁰.

Le second CAR-T cells, TECARTUS® (brexucabtagène autoleucel), a obtenu une autorisation d'accès précoce (ex Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte) le 1^{er} mars 2022 chez les patients adultes atteints de LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire¹⁰¹. Les CAR-T cells sont des médicaments fabriqués à partir des lymphocytes T du patient. Ces derniers subissent une modification génique (apport du gène codant la protéine CAR) dans le but de cibler les cellules cancéreuses (via ce nouveau récepteur) et sont ensuite réinjectés à ce même patient.

V. Les médicaments en cours d'évaluation

La LAL est une pathologie au cœur de la recherche sur les thérapeutiques. De multiples stratégies sont actuellement proposées dans les essais cliniques (EC). De manière générale, nous pouvons retrouver²⁴ :

- Les anticorps monoclonaux
 - o Anti-CD19 conjugué : coltuximab ravtansine (SAR3419), denintuzumab mafodotin (SGN-CD19A), loncastuximab tesirine (ADCT-402)
 - o Anti-CD20 : rituximab, ofatumumab, obinutuzumab
 - o Anti-CD22 : epratuzumab ; anti-CD22 conjugué : moxetumomab pasudotox
 - o Anti-CD25 conjugué : camidanlumab tesirine (ADCT-301)
 - o Anti-CD52 : alemtuzumab
- Les inhibiteurs du protéasome (bortezomib, carfilzomib, ixazomib)
- Les inhibiteurs de la voie JAK (ruxolitinib)
- Autres : combotox (mélange d'immunotoxines anti-CD19 et anti-CD22), decitabine (agent hypométhylant)



Partie III : Revue de la littérature sur le blinatumomab

Le blinatumomab est le premier anticorps bispécifique de format BiTE (Bispecific T-cell Engager) à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) par la FDA puis par l'EMA. Ce médicament est actuellement indiqué dans le traitement de la LAL mais fait l'objet de nombreux EC dans le but d'étudier le blinatumomab dans d'autres indications (lymphome non-Hodgkinien (LNH)) voire en association avec d'autres médicaments tels que les ITK ou les anticorps monoclonaux.

L'article présenté ci-après a été rédigé afin de résumer l'ensemble des informations disponibles à ce jour sur le blinatumomab en monothérapie. Des notions telles que l'ingénierie de ce nouveau format d'anticorps, la pharmacocinétique, les mécanismes de résistance, les EC ou encore les effets indésirables (EI), seront abordées en utilisant la base de données bibliographiques PubMed.

Cet article a été soumis dans le journal « Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics » le 14 juin 2022 et accepté le 29 juin 2022.

The pharmacology of blinatumomab: state of the art on pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse drug reactions and evaluation in clinical trials

Pauline Mocquot MPharm¹  | Yasmine Mossazadeh MPharm¹ |
Léopoldine Lapiere MMED² | Fanny Pineau Ph D² | Fabien Despas PharmD, PhD^{1,3,4} 

¹Département de Pharmacologie Médicale, CHU de Toulouse, Université Toulouse III - Paul Sabatier, Toulouse, France

²Département d'Hématologie et de Médecine Interne, Institut Universitaire du Cancer-Oncopole, CHU de Toulouse, Toulouse, France

³Université Toulouse III - Paul Sabatier, Toulouse, France

⁴INSERM CIC1436 CIC Toulouse, France

Correspondence

Fabien Despas, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, Université de Toulouse III, 37, Allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France.

Email: fabien.despas@univ-tlse3.fr

Abstract

What is known and objective: Bispecific drugs (BDs) belong to the family of immunotherapies along with checkpoint inhibitors and CAR-T cells. In the field of oncology, BDs are designed to simultaneously bind a tumour antigen on the one side and an antigen present on the surface of effector cells on the other. This review summarizes the information available to date on the first marketed BiTE-format bispecific antibody, blinatumomab BLINCYTO[®] in acute lymphoblastic leukaemia.

Methods: A literature search was conducted in the PubMed database by including studies published in English using the term blinatumomab. Furthermore, bibliographies of selected references were also evaluated for relevant articles. Clinical trial (CT) data were retrieved from clinicaltrials.gov (ongoing trials, adverse events [AEs]) and global pharmacovigilance data were retrieved from VigiBase[®].

Results and discussion: Blinatumomab is a fusion protein which consists of two single-chain variable fragments arranged in tandem: the first binds the CD19 surface antigen of all B cells and the second targets the CD3 antigen of T cells. Binding of blinatumomab to B and T cells induces apoptosis of B cells after secretion of granzymes and perforins by T cells. T-cell activation results in secretion of pro-inflammatory cytokines and upregulation of activation markers and adhesion molecules on the surface of T cells. The major CTs that led to an indication show increased overall survival with blinatumomab with better efficacy in patients in haematological remission with minimal residual disease $\geq 10^{-3}$. The major AEs are cytokine release syndrome, neurotoxicity and hypogammaglobulinemia. The three most frequent system organ classes in CTs are haematological, gastrointestinal and general disorders. These results are also found in VigiBase[®] but neurological disorders and infections appear more frequently in real life.

What is new and conclusion: This review summarizes the current knowledge of blinatumomab in the literature. The subject of many CTs is to improve the route of administration and expand the indications for treatment.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2022 The Authors. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* published by John Wiley & Sons Ltd.

KEYWORDS

acute lymphoblastic leukaemia, bispecific antibody, blinatumomab, pharmacovigilance

1 | WHAT IS KNOWN AND OBJECTIVE

Research into the development of treatments that act on the modulation of the immune response for anti-cancer purposes dates back several decades, in particular with the intratumoral injections of *Streptococcus pyogenes* by Dr. William COLEY.¹ However, the advent of the term immunotherapy came with the first checkpoint inhibitors in the 2010s. Immunotherapy strategies are now complemented by CAR-T (chimeric antigen receptor-T) cells and bispecific drugs. These drugs use a cell of the immune system (T cell, NK cell, etc.) as a direct or indirect target to promote the recognition of tumour cells as a foreign body.

Bispecific drugs are genetically engineered proteins. They are antibody sequences of interest capable of recognizing two or more different epitopes simultaneously. They are designed to bind an antigen expressed by the tumour tissue on one side and an antigen present on the surface of the effector cells on the other (often the CD3 of T cells). These antibodies recruit effector cells and concentrate the activity of the immune system in the tumour environment. Such binding abilities bring the T cell physically closer to the tumour cell. The family of bispecific drugs is composed of two main types, according to the presence or absence of the crystallizable fragment (Fc) of the antibodies from which they are derived. Several formats are being developed with complex constructs and a wide variety of targets are being evaluated. Blinatumomab is the first BiTE-format drug in the bispecific class to obtain a marketing authorization. It is indicated for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL).

This drug has been the subject of many clinical trials and the scientific data are scattered across different works. Therefore, the objective of this work was to collect and summarize the information available to date on the first bispecific antibody marketed, blinatumomab BLINCYTO®.

2 | METHODS

A literature search was conducted in the PubMed database for studies published in English between 2006 and 2021 having the word blinatumomab. The bibliographies of the selected articles were also assessed for relevant articles. Collection for this review was limited to the most recent available human data and only with the pathology ALL.

The referenced clinical trials that evaluate blinatumomab were identified from the ClinicalTrials website: www.clinicaltrials.gov. Data from each trial were analysed to investigate the following parameters: phase, status (active, not recruiting, recruiting, completed, suspended, and terminated), study results, pathology and estimated number of

patients enrolled. Adverse event (AE) data from the three main trials that led to the first marketing approvals were examined.^{2–5} Considering that the referencing of AEs was different from one trial to another in the articles, we chose to study AEs via the ClinicalTrials website. An analysis was performed by selecting the serious AEs, defined as ‘an adverse event that results in death, is life-threatening, requires inpatient hospitalization or extends a current hospital stay, results in an ongoing or significant incapacity or interferes substantially with normal life functions, or causes a congenital anomaly or birth defect. Medical events that do not result in death, are not life-threatening, or do not require hospitalization may be considered serious adverse events if they put the participant in danger or require medical or surgical intervention to prevent one of the results listed above’. The data presented for serious AEs were selected for AEs that occurred with a frequency of more than 1% for all the patients exposed in the three trials. An analysis of data from serious and non-serious AEs was carried out by presenting only AEs that occurred with a frequency of more than 10% for all patients exposed in the three trials.

Pharmacovigilance data were analysed from the World Pharmacovigilance Bank: VigiBase®. In May 2022, VigiBase® contained >30 million individual case safety reports (ICSRs) from 127 countries. Each ICSR consists of a description of the drugs that are suspected of causing adverse drug reactions and contains information on patient age, gender, medical history, country, drugs taken, and drug initiation and stop dates. The 10 most common system organ classes (SOC) for blinatumomab were examined.

3 | RESULTS AND DISCUSSION

3.1 | Drug composition

Blinatumomab is a member of the bispecific family of drugs, specifically the Bispecific T-cell Engager (BiTE) antibodies.⁶ During the development evaluation studies, it was described as MT103, MEDI-538,⁷ bscCD19xCD3⁶ or AMG103.⁸ It was named according to the World Health Organization (WHO) rules, which resulted in blinatumomab, which stands for ‘B-lineage-specific antitumor mouse monoclonal antibody’.⁷ The size is 504 amino acids,⁹ approximately one-third of a traditional antibody⁷ with a molecular weight of approximately 55 kDa.¹⁰ The fact that it is smaller than an antibody is presented as an advantage for better intra-tumour penetration.¹¹ It is a non-glycosylated fusion protein¹² consisting of two single-chain variable fragments (scFv) arranged in tandem.¹³ The first scFv fragment is directed against the CD19 surface antigen of all B cells (healthy or malignant⁶), except haematopoietic stem cells and plasma cells which do not display this antigen.¹⁴ The second scFv fragment targets the

epsilon subunit of the CD3 invariant antigen of the T-cell TCR^{13,15,16} (Figure 1). Each scFv fragment consists of a large binding sequence. The fragments are linked together by a flexible, non-immunogenic, non-glycosylated linkage of 5 amino acids (4 glycine and 1 serine¹¹).^{10,17} The sequence that links the two fragments must allow a high degree of rotational flexibility so that each epitope present on the cells of interest can be bound simultaneously.¹⁰

Blinatumomab is genetically engineered using the recombinant DNA technique (requiring the respective cDNAs of the four variable domains and three binding sequences). The CD19-targeting scFv is derived from the parental murine monoclonal antibody HD37 and is placed N-terminally in the final molecule. The CD3-binding scFv is produced from the parental murine monoclonal antibody L2K-07 and is located on the C-terminal to the final molecule.^{10,18} The drug is produced in hamster ovary cells in both monomeric and dimeric forms (biologically active forms): only the monomeric form is purified due to its superior biological and pharmaceutical properties.^{10,19}

3.2 | Pharmacodynamics and effects of blinatumomab

After infusion, blinatumomab is thought to bind preferentially to B cells (due to a higher affinity) and then to T cells.¹¹ This binding forces B and T cells to come together and form a structurally normal

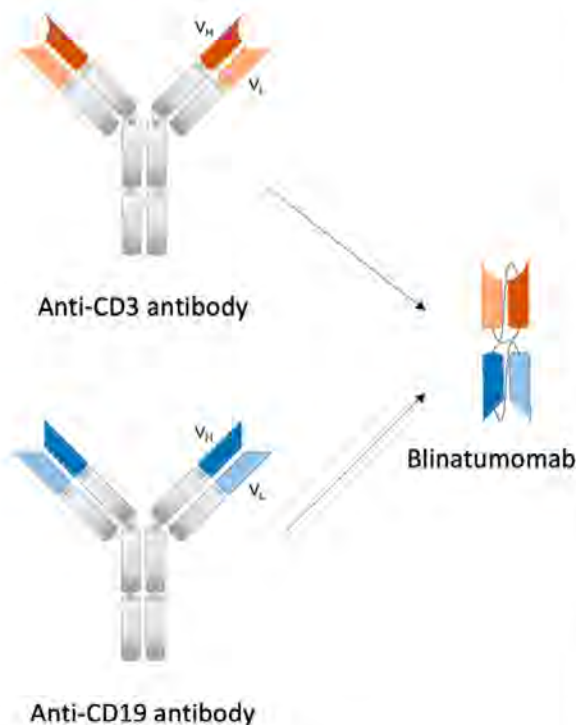


FIGURE 1 Structure of blinatumomab

cytolytic immune synapse similar to that found in physiological situations.^{14,20} In T cells, activation events trigger the migration of vesicles containing granzymes and perforins to the cell membrane to deliver these cytotoxic contents²⁰ into the synaptic space. Perforins create pores in the membrane of target cells in the presence of extracellular calcium. These pores allow the penetration of granzymes which will induce apoptosis of the targeted B cells. In fact, granzyme B cleaves pro-caspases (3 and 7²¹) and itself acts as a caspase by cleaving substrate proteins such as activated caspases.²⁰ The consequences could be DNA fragmentation, membrane damage and cleavage of poly-ADP ribose polymerases, resulting in the release of the cytosolic contents of B cells.²⁰

It is important to note the following:

- Recruitment of polyclonal T cells and their activation only occur when the second arm of blinatumomab binds to the target cell antigen. A single binding of blinatumomab to the T cell is not sufficient to activate it.^{12,22}
- The major histocompatibility complex (MHC) is not required to activate T cells, so antigen presentation is not required,¹² nor is TCR specificity or the presence of co-stimulatory molecules (interleukin-2 [IL-2], CD28).^{11,14} This is advantageous because MHC is often absent or down-regulated in tumour cells.²³
- Cytotoxic T cells have a high lytic potential because few CD3 receptors are engaged, the lytic mode is rapidly established and proliferation occurs following binding to the activation site.²⁴ In fact, an activated T cell can kill several target B cells.²⁵
- There is a low incidence of immunogenicity with less than 1% of patients developing neutralizing anti-drug antibodies.²⁴
- The therapeutic effect depends on 3 key points: T-cell activity, T-cell to target B-cell ratio and time to form a cytolytic synapse.²⁷

3.3 | Blinatumomab effects on blood cells

After administration of blinatumomab, T cells disappear from the bloodstream (between 2 and 6 h after the start of the blinatumomab infusion). They then return to basal levels within 7–10 days²⁸ and exceed this threshold within a few days.⁷ Such kinetics suggests redistribution rather than elimination.¹²

The early disappearance of T cells may be due to either increased adhesion to the vascular endothelium or their extravasation triggered by monovalent blinatumomab-CD3⁺ T-cell binding.⁷ The phenomenon of cell expansion can be explained by the proliferation of memory effector T cells²⁴ following stimulation by cytokines. This proliferation would occur locally to increase the level of T cells in the target tissue.²⁰

The T-cells that predominantly expand after blinatumomab binding are the CD8⁺ and CD4⁺ memory effector cells that have a CD45RA⁻/CCR7⁻ phenotype (CCR7 also known as CD197²⁹).^{20,24} CD8⁺ cells with a naive, central memory phenotype and CD45RA⁺ memory effectors have more or less constant levels.²⁴

T-cell activation is mediated by the binding of blinatumomab to these cells and to B cells.⁶ This activation is accompanied by the upregulation of activation markers such as CD69 and CD25 and adhesion molecules CD2 and LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1) on the surface of T cells.⁶ The markers CD69 and CD25 have peak levels in 2 and 3 days, respectively, and both persist for up to 6 days.⁶ CD2 has a maximum expression 72 hours after administration and LFA-1 has a level that increases up to 6 days. LFA-1 is thought to switch from a low affinity to an intermediate conformation, which favours binding to ICAM (intercellular adhesion molecule).²⁸

In addition, angiotensin-2 (a marker of endothelial activation) levels were shown to increase 6 hours after the start of blinatumomab infusion and to return to normal within 7 days.²⁸ T-cell activation is also thought to induce the production of granzymes and perforins to fill the vesicles required for serial lysis by T cells.²⁰

When patients are treated with higher doses of the drug, T-cell levels increase several-fold from baseline, which correlates with the expression of the activation markers CD69 and CD25 with a higher proportion for CD8⁺ T-cells.²⁴

It is important to note that:

- On the subsequent treatments, patients show a transient decrease in T-cell count with an accelerated return to basal status compared to the first treatment cycle.²⁹
- Despite constant exposure to blinatumomab for several months, there was no evidence of uncontrolled T-cell activation or signs of T-cell anergy.¹⁵
- A low level of circulating regulatory T cells is thought to be associated with a better response to blinatumomab in patients with B-precursor ALL.³⁰
- T-cell parameters are not different between responders and non-responders.²⁹

On the first day of infusion, the B-cell count decreases rapidly: it falls by 50% within 1 hour and then by 90% within 4 hours,¹¹ and below the detection limit within 2 days (less than one B-cell per microliter¹¹). The B-cell level remains undetectable throughout the infusion period.⁷ The absence of B cells during continuous infusion of blinatumomab is mainly explained by their death by apoptosis rather than by redistribution.²⁹

This decrease in CD19⁺ B-cell count is also thought to be accompanied by an increase in annexin V, which is a marker of early apoptosis.^{24,29} In addition, it is important to note that B cells are not cleared from the bloodstream in many non-responders.³¹

3.4 | Blinatumomab effects on cytokines

Binding of blinatumomab to T and B cells induces secretion of pro-inflammatory cytokines such as IL-2, TNF-alpha (tumour necrosis factor-alpha), IFN-gamma (interferon-gamma), IL-6 and IL-10, by peripheral T cells⁶ (IL-4 is not detectable²⁹). The three cytokines with the

highest blood concentrations are, in descending order, IL-10, IL-6 and IFN-gamma.²⁹ These cytokine peaks are transient, short-lived and self-limiting.³² This massive secretion of cytokines is detectable during the first 2 days with maximum concentrations obtained on the first day. After these 2 days, the concentrations decrease rapidly until they become undetectable. These peaks would not be repeated in the subsequent cycles.²⁹ However, it is important to note that there is significant inter-individual variability in the levels of cytokines measured during blinatumomab administration and that the cytokine peaks obtained do not correlate with the clinical response to blinatumomab.²⁹

3.5 | Mechanisms of resistance

Several mechanisms of resistance are described in the literature. It is still difficult to establish the degree of involvement of each of the mechanisms:

- Target antigen density,³³ variation in target antigen expression,³⁴ disruption of CD19 membrane export to the post-endoplasmic reticulum compartment responsible for loss of CD19 surface expression,³⁵ the presence of a partial deletion of exon 2 of the CD19 gene, CD19 ex2part,³⁶ a low level of CD19 RNA expression and the presence of a mutation in the CD19 chaperone protein, CD81.³⁶
- Expression of proteins that block perforin/granzyme and caspase-induced apoptosis (e.g., concanamycin A and calcium chelating agents are perforin inhibitors^{16,37}; aprotinin is a granzyme inhibitor³⁷; caspase inhibitors³⁷).
- Secretion of molecules that interfere with T-cell adhesion,³³ formation of anti-drug antibodies,³⁴ increased expression of PD-L1 present on blasts,^{34,38} increased expression of inhibitory proteins such as TIM-3, LAG-3, PD-1 and CTLA-4 on T-cells.³⁸
- Expression of signalling molecules that induce apoptosis or anergy in T cells or prevent their differentiation.³³
- Extramedullary relapse³⁹ (the presence of extramedullary ALL at the time of treatment is predictive of poor response to blinatumomab⁴⁰).
- Activation of other signalling pathways.³⁴
- Increase in the number of CD3⁺ CD4⁺ CD25^{high} FoxP3⁺ regulatory T cells that provide immunosuppression through IL-10 production⁴¹ and suppress T-cell proliferation and cytotoxicity.³⁰
- Alteration of the ratio of regulatory T cells to effector T cells.⁴²
- Switch from lymphoid to myeloid lineage.⁴²

3.6 | Pharmacokinetics of blinatumomab

The route of administration is intravenous (IV). The steady-state serum concentration found in the literature is 500–700 pg/mL with an IV dosage of 28 µg/day.⁴³ The subcutaneous route is being evaluated in various clinical trials.

3.7 | Distribution

The volume of distribution is estimated to be $1.61 \pm 0.74 \text{ L/m}^2$ or 4.5 L^{B} which shows tissue distribution close to the plasma compartment.⁴⁴

3.8 | Metabolism

The metabolism of blinatumomab is still poorly understood. It is assumed that blinatumomab is degraded to small peptides and amino acids by cellular catabolic pathways common to all antibodies.⁴⁵

3.9 | Elimination

The half-life of the drug is relatively short. It is estimated to be $1.25 \pm 0.63 \text{ hour}^7$ or 2.1 hours.⁸ This half-life is due to the lack of recycling of the antibody as it does not contain an Fc fragment in its structure.⁴⁶ Therefore, continuous IV infusions are required in order to obtain constant serum concentrations.¹² The average renal clearance is $22.3 \pm 5 \text{ L/day/m}^2$.⁷ According to *Buie et al.*, the urinary excretion of unchanged blinatumomab is 0.2% and therefore negligible.²⁶ However, it has been shown that in bilaterally nephrectomized mice, the systemic exposure and half-life of blinatumomab were increased compared to the control group.⁴⁶ Consequently, the mechanisms of elimination may be quite complex.

3.10 | Variation factors

The pharmacokinetic parameters of blinatumomab are independent of age, gender, weight, body surface area, pathology and disease state.^{26,43,45}

The equilibrium dissociation constant (K_D) for CD19 is approximately $1 \times 10^{-9} \text{ M}$ compared to $1 \times 10^{-7} \text{ M}$ for CD3.¹⁰

Blinatumomab induces B-cell lysis at very low concentrations⁶ (10–100 pg/mL), and at an effector-to-target cell ratio as low as 2:1.⁴⁷ The low dose required to achieve a response is probably related to the high lytic potential of cytotoxic T cells.⁷

3.11 | Drug interactions

The increase in cytokines, primarily IL-6, following administration of blinatumomab is thought to induce the inhibition of cytochrome P450 (CYP) activity. Substrates metabolized by CYP3A4, CYP2C9 and CYP1A2 in the presence of blinatumomab have a less than 2-fold increase in concentration.⁴⁷ This increase in IL-6 levels also results in an increase in C-reactive protein (CRP) levels, so there is an inverse correlation between CRP levels and CYP3A4 activity. The duration of suppression of CYP3A4 enzyme activity can therefore be estimated from the duration of CRP elevation.⁴⁷ As a result, close monitoring is necessary for drugs with a narrow therapeutic range.⁴⁷ The risk of

interactions is greatest during the first nine days of treatment and the first two days of cycle 2.⁴⁵ Mild to moderate renal impairment has been shown to have little or no effect on the clearance of blinatumomab and therefore no dose adjustment is required.²⁶ For patients with renal insufficiency with a glomerular filtration rate of less than $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ or on dialysis, no recommendation has yet been made.²⁶ Hepatic impairment does not affect the clearance of blinatumomab.⁴⁶

3.12 | Dosage adjustment and methods of administration

The daily dose is calculated according to the patient's weight.⁴⁹

- For patients who weigh 45 kg or more, the recommended dose is $9 \mu\text{g/day}$ by continuous infusion from day 1 (D1) until day 7 (D7) and $28 \mu\text{g/day}$ from day 8 (D8) until day 28 (D28). For the subsequent cycles, the recommended dose is $28 \mu\text{g/day}$.^{49,50}
- If the patient weighs less than 45 kg, then the dose is adapted to the body surface area: from D1 to D7, the dose is $5 \mu\text{g/m}^2/\text{day}$ and from D8 to D28, the dose is $15 \mu\text{g/m}^2/\text{day}$. For the subsequent cycles, the dose is $15 \mu\text{g/m}^2/\text{day}$. Note that the dose of $28 \mu\text{g/day}$ should not be exceeded for this patient group.⁴⁹

The dose levels are valid for the treatment of refractory or relapsed B-precursor ALL. For the treatment of B-precursor ALL with minimal residual disease (MRD), there is no dose escalation: the dose is $28 \mu\text{g/day}$ or $15 \mu\text{g/m}^2/\text{day}$ depending on patient weight.⁵¹

B-cell depletion and objective response are obtained from $15 \mu\text{g/m}^2/\text{day}$. Adverse events (mainly neurological) limit the dose to be administered.^{14,52} The maximum tolerated dose is $60 \mu\text{g/m}^2/\text{day}$.¹⁴

The drug is supplied in a 35- μg vial of lyophilized blinatumomab and a 10 mL vial of stabilizing solution used for the final bag. In any case the stabilizing solution should be used to reconstitute the vial of blinatumomab.⁵⁰

The infusion should be prepared under aseptic conditions.^{49,53} The different steps of preparation are:

- Reconstitute the blinatumomab vial with 3 mL of water for injection by running the water down the sides of the vial to avoid foaming.^{49,54}
- Gently shake the vial to avoid excessive foaming: the resulting solution has a concentration of $12.5 \mu\text{g/mL}$ with a final volume of 3.08 mL.^{49,55}
- Add 5.5 mL of stabilizing solution to a pre-filled 250 mL bag of 0.9% sodium chloride.^{49,54,55}

Note: the infusion bags, pump cassettes and tubing used must be made of polyolefin or polyvinyl chloride (PVC) without diethylhexylphthalate (DEHP) or ethyl vinyl acetate (EVA).^{49,55,56}

- Gently mix this bag.^{49,54,55} The stabilizing solution prevents blinatumomab from sticking to IV bags and tubing.²⁶

- Transfer the appropriate volume of blinatumomab to the infusion bag containing the stabilizer and shake gently.^{49,55}
- Connect tubing with a sterile, non-pyrogenic 0.2 micron filter to the bag.^{8,49,55}
- Remove air from the bag and prime the infusion line with the final blinatumomab solution.⁴⁹
- The infusion bag can be stored for 10 days at 2–8°C and 96 hours at room temperature (27°C maximum) if prepared under controlled and validated aseptic conditions.⁴⁹

Blinatumomab is administered through a central venous line as a continuous IV infusion over 4 weeks followed by a 2-week break. Some clinical trials on the administration of blinatumomab over 2 or 4 hours revealed a significant rate of adverse events, such as neurological effects, cytokine release syndromes and infections, which led to these trials being stopped.⁷ A portable pump (programmable, lockable, non-elastomeric with an alarm⁴⁹) is used for administration which ensures a continuous and uniform flow rate.⁵⁷ Therefore, it allows for sustained, predictable and linear blood levels of blinatumomab.⁷ Dexamethasone 20 mg IV is administered in pre-medication 1 hour before each start of infusion, before dose escalation or before reintroduction after an interruption of infusion of 4 hours or more.^{11,50} Dexamethasone has been reported to have only a weak effect on cell proliferation and no effect on blinatumomab-induced cell lysis.⁶ It is important to note that when changing bags or at the end of the infusion, the infusion line should not be flushed as there is a risk of overdosing and the consequent development of adverse effects.⁵⁸

Hospitalization is required for the first few days of the first cycle and for the first 2 days of the subsequent cycles to monitor for treatment-related adverse events.⁵⁰ Further infusions can be administered at home¹⁷ using a portable pump.⁵⁷ Infusion bags can be changed either in the hospital or at home by an external company.⁵⁷

3.13 | Clinical development of blinatumomab

The three main clinical trials that made it possible to compile the data to obtain the first marketing authorizations are presented in Table 1.

Of these three trials, only the TOWER trial compares blinatumomab with chemotherapy. The primary endpoint for both TOWER and ALCANTARA was overall survival. These two studies show a similar overall survival (7.7 months and 9 months, respectively). In contrast, the BLAST trial showed a longer overall survival (36.5 months, almost 4 times the overall survival obtained by the other 2 trials). MRD of less than 10^{-4} is therefore a predictive factor for longer overall survival. Complete response to blinatumomab in MRD (the primary endpoint for BLAST) averaged 78% (after weighting each outcome against the number of patients who received blinatumomab in each trial). The endpoints '12-month remission rate', 'duration of remission' and 'allogeneic stem-cell transplantation' are similar in TOWER and ALCANTARA. The BLAST study again showed better results with 54% of patients being event-free within 18 months of blinatumomab

administration. In addition, a higher percentage of patients reached haematopoietic stem-cell transplantation (67% of patients included in BLAST).

Therefore, these three studies show the clinical efficacy of blinatumomab in ALL with much better results in patients in haematological remission with an MRD $\geq 10^{-3}$. Different clinical trials evaluating blinatumomab are presented in Table 2. Clinical trials are referenced with varying degrees of progress (extracted on April 2022 on clinicaltrials.gov).

In addition to the data from the referenced clinical trials, various publications are available, in particular on case reports or small series studies. In fact, patients with Down's syndrome and ALL have achieved a negative MRD after one cycle of treatment and without significant toxicity.⁵⁹ Some patients with genetically altered ALL have also responded favourably to blinatumomab (CRLF2 rearrangement,³⁶ T315I or E255K mutations,⁶⁰ ABL1 mutations,⁶¹ presence of transcription factor TCF3-HLF⁶²). For some patients, blinatumomab has been shown to be again effective in the retreatment of patients with relapsed or refractory ALL who have previously responded to blinatumomab with a relapse within 12 months with CD19.⁶³ In clinical trials, the use of blinatumomab is extensively examined prior to stem-cell transplantation but it is reported to be effective post-transplant by restoring the effects of graft-versus-leukaemia (GVL) in relapsed post-allograft patients.⁶⁴ Due to the mechanism of action (recruitment of T cells), blinatumomab may not be indicated in patients with lymphopenia due to previous treatments. *Ramdeny et al* showed that blinatumomab was effective in patients with congenital or acquired T-cell lymphopenia. This suggests that blinatumomab is able to activate and expand a small fraction of functional T cells.⁶⁵ In addition, other findings such as the lower efficacy of blinatumomab on high tumour loads (greater than 50% blasts in the bone marrow) should lead to changes in treatment regimens. Reduction therapy would be recommended in such cases.⁶⁶ Finally, in order to monitor response to blinatumomab, bone marrow MRD at D15 and CD19 ex2part levels would be markers of complete response and non-response to blinatumomab, respectively.^{36,67}

3.14 | Adverse event profile

In the TOWER study, 271 patients were included in the blinatumomab arm. A total of 267 received protocol-specified treatment and were therefore analysed in the following tables.

To classify the adverse events (AE) reported in the clinical trials, we added the number of patients who reported an AE in each clinical trial. We then calculated the proportion of patients who reported an AE out of the total number of patients who received blinatumomab in the three trials (expressed as a percentage).

Only AEs with a frequency greater than 1% (all trials combined) are presented in Table 3. The full list of adverse events collected during these trials can be found in online Appendix 1.

Table 4 represents the overall AEs (serious and non-serious) reported in the three clinical trials on clinicaltrials.gov. Only AEs with

TABLE 1 Outcomes in three clinical trials of blinatumomab

Name of clinical trial (NCT)	TOWER (NCT02013167) ²	ALCANTARA (NCT02000427) ^{3,4}	BLAST (NCT01207388) ⁵
Design	Phase 3 trial Prospective Randomly assigned with a 2:1 ratio	Phase 2 trial Open-label Single-arm study	Phase 2 trial Open-label Single-arm study
Pathology	Heavily pretreated B-cell precursor ALL	Relapsed or refractory Ph ⁺ ALL	B-cell precursor ALL in complete hematologic remission with MRD ($\geq 10^{-3}$)
Population concerned	18 years of age or older	18 years of age or older	18 years of age or older
Dose of blinatumomab	9 $\mu\text{g}/\text{day}$ for 7 days (in cycle 1) and 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ thereafter 1 cycle = 4 weeks of continuous IV infusion followed by a 2-week treatment-free interval	9 $\mu\text{g}/\text{day}$ for 7 days (in cycle 1) and 28 $\mu\text{g}/\text{day}$ thereafter 1 cycle = 4 weeks of continuous IV infusion followed by a 2-week treatment-free interval	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per day by continuous IV infusion for up to 4 cycles 1 cycle = 4 weeks of continuous IV infusion followed by a 2-week treatment-free interval
Treatment	Blinatumomab versus SOC	Blinatumomab	Blinatumomab
Number of patients	271 versus 134	45	116
Overall survival (median)	7.7 versus 4.0 months (HR for death: 0.71; 95% CI: [0.55–0.93]; $p = 0.01$)	9.0 months (95% CI: [5.7–13.5] months)	36.5 months
Complete MRD response	76% versus 48%	88% (95% CI: [62–98] %)	78%
Remission rates within 12 weeks	With full hematologic recovery: 34% versus 16% ($p < 0.001$) With full, partial or incomplete hematologic recovery: 44% versus 25% ($p < 0.001$)	With full, partial or incomplete hematologic recovery: 36% (95% CI ^{22–51} ; %)	NA
Survival analysis: Event-free survival	6-month estimates: 31% versus 12% (HR ⁶ : 0.55; 95% CI: [0.43–0.71]; $p < 0.001$)	6.8-month estimates: 50% (95% CI: [4.4–NE])	18-month estimates: 54%
Relapse-free survival			
Duration of remission (median)	7.3 versus 4.6 months	6.8 months (95% CI: [4.5–NE] months)	NA
Allogeneic stem-cell transplantation	24% for each group	20%	67%

Abbreviations: ALL, acute lymphoblastic leukaemia; 95% CI, 95% confidence interval; HR, hazard ratio; IV, intravenous; MRD, minimal residual disease; NA, not applicable; NCT, national clinical trial; NE, not estimable; p , p -value; Ph⁺, Philadelphia chromosome positive; SOC, standard-of-care.

⁶For a relapse after achieving complete remission with full, partial, or incomplete hematologic recovery, or death.

a frequency of more than 10% (all trials combined) are presented in Table 4. All the AEs noted during these trials can be found in online Appendix 2.

3.15 | Specific adverse drug reactions (ADR)

3.15.1 | Cytokine release syndrome (CRS)

This ADR is characterized by symptoms such as fever, chills,⁶⁸ shortness of breath, hypotension¹⁹ and other constitutional symptoms.⁶⁸

These symptoms appear rapidly after the start of the infusion.⁶⁸ CRS can range from mild to life-threatening.^{69,70} It may be due to rapid destruction of leukaemic cells by T-cells,¹⁹ resulting in a massive influx of cytokines into the bloodstream. The risk of developing high-grade CRS appears to be correlated with tumour mass and the initial dose of blinatumomab.⁷⁰ In addition, older people are at greater risk of developing

CRS compared to a younger population.⁷¹ In order to prevent the development of CRS, particularly in patients with a large tumour mass, the starting dose should be 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ with dose escalation to 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$ in subsequent weeks depending on the tolerability.^{70,72}

Corticosteroids may also be given as premedication in order to avoid the development of CRS.^{19,70}

When CRS occurs with blinatumomab, 2 treatments can be given to improve symptoms: corticosteroids (methylprednisolone) and tocilizumab (8 mg/kg IV).^{73,74} It is important to note that tocilizumab, which is an IL-6 receptor antagonist, does not have an inverse activity to the anti-leukaemic activity.²⁶ Discontinuation of treatment may also be considered until symptoms resolve (grades 3–4) and then be resumed with a gradual increase in dose starting with 9 $\mu\text{g}/\text{day}$.⁵¹ According to the US Food and Drug Administration (FDA), a grade 4 CRS should lead to permanent discontinuation of treatment.⁵¹ Marini *et al* report a patient with a grade 4 CRS for whom they reintroduced blinatumomab. The dose was escalated (9 $\mu\text{g}/\text{day}$ for 5 days,

TABLE 2 All ongoing clinical trials on *clinicaltrials.gov*

Phase	Status	Study results	Pathology	Number of clinical trials	Estimated number of patients enrolled		
Phase 1	Active, not recruiting	Results available	Diffuse large B-cell lymphoma	1	31		
		No results available	Diffuse large B-cell lymphoma	1	14		
		No results available	Indolent non-Hodgkin lymphomas/Chronic lymphocytic leukaemia	1	19		
	Completed	Results available	Non-Hodgkin's lymphoma	1	76		
		No results available	Non-Hodgkin's lymphoma	1	36		
	Recruiting	No results available	Acute lymphoblastic leukaemia (ALL)	4	137		
			ALL/Mixed phenotype acute leukaemia	1	30		
			Myeloid leukaemia/Chronic myeloid leukaemia/ALL/B-cell precursor type acute leukaemia	1	62		
	Suspended	No results available	Recurrent B-cell lymphoma, unclassifiable	1	44		
	Terminated	No results available	Multiple myeloma	1	6		
Phase 1/ Phase 2	Completed	Results available	ALL	2	159		
	Not yet recruiting	No results available	ALL	1	90		
	Recruiting	No results available	ALL	4	375		
ALL/B-cell non-Hodgkin lymphoma			1	64			
Phase 2	Active, not recruiting	No results available	ALL	6	467		
			Non-Hodgkin lymphoma	1	13		
			Richter syndrome	1	41		
	Completed	Results available	ALL	5	443		
			Diffuse large B-cell lymphoma	2	72		
		No results available	ALL	2	29		
			Haematopoietic and lymphoid cancer/Richter's transformation	1	10		
	Not yet recruiting	No results available	ALL	1	180		
	Recruiting	No results available	ALL	10	438		
			ALL/Acute myeloid leukaemia/Myelodysplastic syndromes/NK-cell leukaemia/Hodgkin lymphoma/Non-Hodgkin lymphoma/Juvenile myelomonocytic leukaemia/Chronic myeloid leukaemia	1	140		
			ALL/Acute myeloid leukaemia/Myeloid sarcoma/Chronic myeloid leukaemia/Juvenile myelomonocytic leukaemia/Myelodysplastic syndrome/Non-Hodgkin lymphoma	1	52		
			ALL/B lymphoblastic lymphoma	1	80		
			Chronic myelogenous leukaemia/ALL/Acute myeloid leukaemia	2	120		
			Down's syndrome/ALL	1	550		
			Mixed phenotype acute leukaemia	1	5		
			Terminated	Results available	Diffuse large B-cell lymphoma	1	10
			No results available	B-cell adult ALL/Stem-cell leukaemia/Minimal residual disease	1	8	
Unknown status			No results available	ALL	2	72	
Phase 2/ Phase 3	Completed	Results available	Non-Hodgkin lymphoma	1	41		
	Recruiting	No results available	ALL	1	1000		

TABLE 2 (Continued)

Phase	Status	Study results	Pathology	Number of clinical trials	Estimated number of patients enrolled
Phase 3	Active, not recruiting	Results available	ALL	1	111
		No results available	ALL	2	1158
	Not yet recruiting	Results available	ALL	1	121
		No results available	ALL	1	80
	Recruiting	No results available	ALL/Mixed phenotype acute leukaemia	1	160
			Down's syndrome/ALL	5	12,283
Terminated	Results available	ALL	1	405	
Phase 4	Recruiting	No results available	ALL	1	45
Unknown phase	Active, not recruiting	No results available	Blincyto use in routine clinical practice	1	279
				1	212
	Recruiting	No results available	ALL	1	60
				1	180
	Unknown status	No results available	ALL	1	92

Note: 'Estimated number of patients enrolled' is the target number of participants that the researchers need for the study.

TABLE 3 Serious adverse events in three clinical trials of blinatumomab

	TOTAL Serious adverse events N = 428 patients (%)	TOWER Serious adverse events n = 267 patients (%)	ALCANTARA Serious adverse events n = 45 patients (%)	BLAST Serious adverse events n = 116 patients (%)
<i>Preferred term</i>				
• Pyrexia	35 (8.18%)	16 (5.99%)	2 (4.44%)	17 (14.66%)
• Febrile neutropenia	29 (6.78%)	23 (8.61%)	4 (8.89%)	2 (1.72%)
• Sepsis	17 (3.97%)	13 (4.87%)	3 (6.67%)	1 (0.86%)
• Overdose	14 (3.27%)	8 (3.00%)	1 (2.22%)	5 (4.31%)
• Device-related infection	12 (2.80%)	6 (2.25%)	3 (6.67%)	3 (2.59%)
• Tremor	12 (2.80%)	1 (0.37%)	3 (6.67%)	8 (6.90%)
• Pneumonia	11 (2.57%)	10 (3.75%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
• Encephalopathy	11 (2.57%)	4 (1.50%)	1 (2.22%)	6 (5.17%)
• Cytokine release syndrome	10 (2.34%)	7 (2.62%)	1 (2.22%)	2 (1.72%)
• Aphasia	10 (2.34%)	3 (1.12%)	1 (2.22%)	6 (5.17%)
• Septic shock	9 (2.10%)	8 (3.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
• Neutropenia	7 (1.64%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	5 (4.31%)
• Bacterial sepsis	6 (1.40%)	6 (2.25%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
• Multi-organ failure	5 (1.17%)	4 (1.50%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
• Bronchopulmonary aspergillosis	5 (1.17%)	4 (1.50%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
• Leukocytosis	5 (1.17%)	3 (1.12%)	2 (4.44%)	0 (0.00%)
• Staphylococcal infection	5 (1.17%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	3 (2.59%)

Abbreviation: n, total number of patients.

Note: The percentages represent the number of patients who reported the adverse reaction.

TABLE 4 All adverse events in three clinical trials of blinatumomab

Preferred term	TOTAL Adverse events N = 428 patients (%)	TOWER Adverse events n = 267 patients (%)	ALCANTARA Adverse events n = 45 patients (%)	BLAST Adverse events n = 116 patients (%)
• Pyrexia	313 (73.13%)	169 (63.30%)	28 (62.22%)	116 (100.00%)
• Headache	137 (32.01%)	77 (28.84%)	14 (31.11%)	46 (39.66%)
• Febrile neutropenia	92 (21.50%)	71 (26.59%)	19 (42.22%)	2 (1.72%)
• Anaemia	90 (21.03%)	70 (26.22%)	13 (28.89%)	7 (6.03%)
• Diarrhoea	90 (21.03%)	58 (21.72%)	9 (20.00%)	23 (19.83%)
• Nausea	86 (20.09%)	52 (19.48%)	7 (15.56%)	27 (23.28%)
• Neutropenia	75 (17.52%)	53 (19.85%)	3 (6.67%)	19 (16.38%)
• Hypokalemia	72 (16.82%)	46 (17.23%)	8 (17.78%)	18 (15.52%)
• Fatigue	68 (15.89%)	34 (12.73%)	6 (13.33%)	28 (24.14%)
• Tremor	66 (15.42%)	27 (10.11%)	3 (6.67%)	36 (31.03%)
• Vomiting	65 (15.19%)	33 (12.36%)	6 (13.33%)	26 (22.41%)
• Cough	59 (13.79%)	39 (14.61%)	5 (11.11%)	15 (12.93%)
• Thrombocytopenia	58 (13.55%)	47 (17.60%)	10 (22.22%)	1 (0.86%)
• Constipation	54 (12.62%)	34 (12.73%)	7 (15.56%)	13 (11.21%)
• Chills	53 (12.38%)	19 (7.12%)	4 (8.89%)	30 (25.86%)
• Hypotension	52 (12.15%)	32 (11.99%)	6 (13.33%)	14 (12.07%)
• Back pain	49 (11.45%)	35 (13.11%)	4 (8.89%)	10 (8.62%)
• Cytokine release syndrome	48 (11.21%)	42 (15.73%)	4 (8.89%)	2 (1.72%)
• Insomnia	48 (11.21%)	28 (10.49%)	3 (6.67%)	17 (14.66%)
• Peripheral edema	47 (10.98%)	39 (14.61%)	8 (17.78%)	0 (0.00%)

Abbreviation: n, total number of patients.

Note: The percentages represent the number of patients who reported the adverse reaction.

then an unconventional dose of 18 µg/day for 3 days and then 28 µg/day which led to complete molecular remission.⁷⁵

3.15.2 | Neurological adverse reactions

Commonly reported neurological AEs include the following:

- Headache. Severe and frequent AEs are headache.^{8,45,68}
- Movement disorders. Severe and frequent AEs are tremors.^{8,45}
- Encephalopathy is a frequent and serious AE.^{45,76}
- Neurological disorders. Cerebellar symptoms are frequent AEs (15–20% of cases⁷⁶). Confusional state is a frequent and serious effect.^{8,45,68} Serious AEs include altered consciousness, aphasia, ataxia and neurotoxicity.⁸ Other effects such as diminished consciousness and impaired coordination and balance are less frequent but clinically significant.⁴⁵
- Epileptic seizures such as convulsions are frequent (15–20% of cases), worrying and serious.^{8,19,76}

The mechanism of action of neurotoxicity could be explained by the migration of T cells through the cerebral microvascular endothelium. In

fact, blinatumomab is detected in cerebrospinal fluid (CSF) despite an intact blood–brain barrier.²⁸ Endothelial adhesion molecules (ICAM-1, P-selectin, VCAM-1 [vascular cell adhesion molecule-1]) were shown to be upregulated once blinatumomab was administered into the bloodstream. This could induce a decrease in T-cell turnover, an increase in endothelial adhesion²⁸ and an activation of the endothelium.⁷⁷

To confirm this hypothesis, three agents with anti-adhesive properties were tested: sodium pentosan to block P-selectin, the antibiotic minocycline to interfere with LFA-1 - ICAM-1 binding (by calcium ion chelation) and the humanized antibody natalizumab to block the interaction between VLA-1 (very late antigen-1) and VCAM-1 on endothelial cells. All 3 agents showed a decrease in T-cell adhesion to the endothelium and consequently a reduction in neurotoxicity.²⁸ T cells adhere and then cross the vascular endothelium by extravasation⁷⁷ to the CSF. Blinatumomab is thought to activate T cells in the presence of B target cells, which induces secretion of cytokines and chemokines. This massive influx could thus cause transient local neuroinflammation which could in turn attract circulating leukocytes.^{28,77}

A B cell to T-cell ratio of less than 1:8 could be one of the predictive factors of neurotoxicity.^{11,78} In addition, parameters such as advanced age, pre-existing or previous signs of neurotoxicity, non-Caucasian race, and number of post-relapse treatments greater than

2 are risk factors for neurotoxicity.^{79,80} Neurological side effects appear early in the course of treatment (first week) but unlike CRS, neurotoxicity can occur regardless of dose, tumour burden and pathology.⁷⁰ In order to prevent the development of neurological disorders, corticosteroids can be administered before the first dose of blinatumomab and before each dose escalation and retreatment.⁵⁸ Seizures can be treated with levetiracetam.¹¹

3.15.3 | Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemia is a frequently reported AE.^{48,68} This effect is related to the mechanism of action of blinatumomab, which induces a depletion of B-cell levels. Therefore, immunoglobulin level could be reduced during and after treatment. Immunoglobulin M would be the first to reappear due to the generation of new naive B cells.⁶¹ Immunoglobulin G and A levels could increase in a second phase due to the later reappearance of memory B cells and plasma cells after treatment.⁶¹ It is important to note that non-responders do not show a suppressive effect of immunoglobulin G and that this side effect is more significant with blinatumomab compared to other conventional chemotherapies.⁶¹ The consequence of this adverse effect is the risk of infection. Therefore, immunoglobulin replacement therapy may be necessary.⁶¹

In the various publications, we also found several prominent cases of adverse events with blinatumomab:

- Bone marrow necrosis. It was suggested that the high tumour burden induced a major CRS which in turn led to this necrosis (associated with cytopenia and persistent bone pain).⁶²
- Pancreatitis on blinatumomab but lack of data to establish a causal link between the drug and pancreatitis.⁶³
- Pneumatosis of the bowel from the ascending colon to the hepatic flexure that started at D28 after the start of the infusion, with no complaints expressed by the patient. The second cycle of blinatumomab was therefore postponed. The condition resolved despite the resumption of treatment.⁶⁴
- Neurotoxicity with blinatumomab and concomitant intrathecal chemotherapy.⁶⁵
- Neurotoxicity 9 days after completion of cycle 1 blinatumomab infusion with intrathecal methotrexate injections at D15 and D29. Toxicity was non-reversible despite numerous treatments (corticosteroids, anticonvulsants, etc.).⁶⁶
- Development of a Horner-type syndrome with hypoesthesia of the face, associated with a negative CSF, due to infiltration of the basilar artery by a fungal hyphae *Rhizopus* sp. An antifungal prophylaxis such as posaconazole has therefore been implemented for patients at high risk of invasive fungal infection.⁶⁷
- Trichosporonosis disseminated to the skin and lung at D24 of the first treatment.⁶⁸
- Periungual and subungual pyogenic granuloma occurring 6 weeks after the start of the first blinatumomab infusion.⁶⁹
- Fulminant mucormycosis infection in a child. Thrombi in the right and left heart ventricles, multiple systemic thromboembolic lesions

with ischemia, haemorrhage and infarction in the lungs, heart, liver, both kidneys, intestines and muscles. The patient was already in a chronically diminished general condition and had left flank pain before the introduction of blinatumomab. At D5 of the infusion, the pain worsened. At D6, the patient became drowsy and sleepy.⁷⁰

- Cardiac dysfunction induced by elevated cytokine levels following treatment with blinatumomab.²¹
- Development of mid-vessel vasculitis in the feet at D15 of the first course. Blinatumomab was stopped and then restarted 1 week later at lower doses.⁹¹

There are cases of patients who had disabling symptoms due to the disease that resolved after administration of blinatumomab. For example, one case of decreased visual acuity due to leukaemic cell infiltration of the optic nerves⁷² improved on blinatumomab. There is also a case of severe liver failure (due to chemotherapy treatments) that resolved on blinatumomab (transaminase increase at the beginning of the infusion and then resolution).⁹³

3.16 | Adverse reactions in the Vigibase® global pharmacovigilance database

Data were extracted from the VigiBase® global pharmacovigilance database on April 10, 2022: on this date, a total of 8534 adverse reactions were reported for 4541 patients. This population is of median age [45–64 years] with a minimum age of 0–27 days and a maximum age above 75 years (with a proportion of 35.4% of unknown patient age). The male–female distribution is 44.3%–35.6%, respectively (with a proportion of 20.1% of unknown data). Figure 2 shows the 10 most represented SOCs (system organ classes) in terms of occurrence of adverse events (number of adverse events of the SOC out of the total number of adverse events).

These results are consistent with those found in the clinical trials (Tables 3 and 4). The 3 most frequent SOCs in the clinical trials are haematological disorders, gastrointestinal disorders and general disorders. However, it is important to note that neurological disorders and infections occur more frequently in real life than in clinical trials.

3.17 | Administrative status of blinatumomab

Blinatumomab is the first BiTE antibody approved in the USA. It was accepted by the FDA on December 3, 2014 for the indication of ALL.⁹⁴ It was accepted by the European Medicines Agency (EMA) on November 23, 2015. Blinatumomab is marketed under the name BLINCYTO®.

3.18 | Indications

Blinatumomab, BLINCYTO®, is indicated^{49,51}

- As monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD19-expressing B-precursor ALL. Patients with

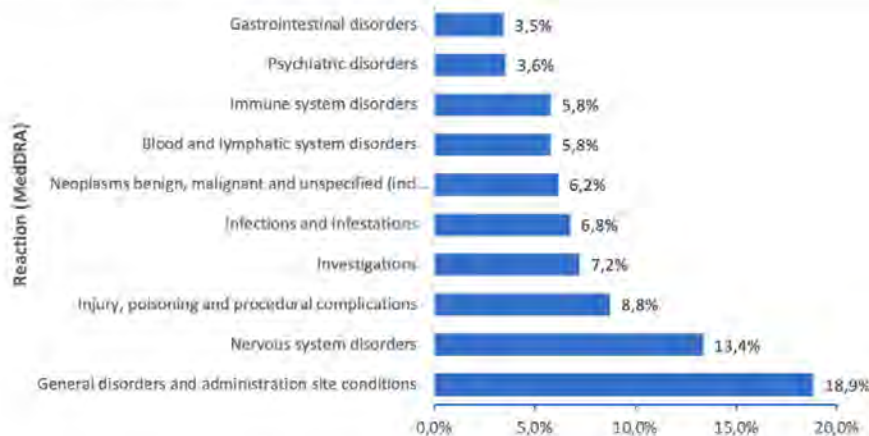


FIGURE 2 The 10 most frequent system organ classes (SOC) found in VigiBase® for blinatumomab

Philadelphia chromosome-positive B-precursor ALL must have failed at least two tyrosine kinase inhibitor (TKI) regimens and have no other treatment options.

- As monotherapy for the treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-negative CD19-expressing B-precursor ALL in first or second complete remission with MRD of 0.1% or greater.
- As a single agent for the treatment of paediatric patients from 1 year of age with CD19-expressing Philadelphia chromosome-negative B-precursor ALL refractory to or having relapsed after at least two prior therapies or having relapsed after a prior haematopoietic stem-cell allograft.
- As monotherapy in the treatment of paediatric patients from 1 year of age with Philadelphia chromosome-negative CD19-expressing B-precursor ALL in a first relapse at high risk in the consolidation setting.

4 | WHAT IS NEW AND CONCLUSION

Blinatumomab is the first bispecific drug in BiTE-format to be marketed worldwide. Despite potentially life-threatening side effects, blinatumomab is generally well tolerated. Due to a fairly short half-life, different administration methods are being studied in order to improve the practical use of this drug whilst maintaining the same efficacy. In fact, currently the administration constraints concern continuous infusion for 28 days. The route of administration could be an area for improving administration. Modifying the BiTE-format by adding an Fc fragment is a second way of improvement that allows for an increased elimination half-life. Indeed, *Lorenczewski et al* showed that this new generation of BiTE antibodies, called 'half-life extended (HLE) BiTE molecules', allowed to increase the half-life to 210 hours after a single IV injection.⁹⁵

The number of clinical trials on diseases other than ALL is constantly increasing, which gives hope that the indications for blinatumomab will be extended in the coming years.

CONFLICT OF INTEREST

The authors report no financial relationships or conflict of interests regarding the content herein.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Data is openly available in a public repository that issues datasets with DOIs.

ORCID

Pauline Mocquot <https://orcid.org/0000-0001-7181-3525>

Fabien Despas <https://orcid.org/0000-0002-3116-9963>

REFERENCES

1. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26: 154-158.
2. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847. doi:10.1056/NEJMoa1609783
3. 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. doi:10.1200/JCO.2016.69.3531
4. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, et al. Long-term follow-up of Blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic Leukemia: final analysis of ALCANTARA study. *Eur J Cancer*. 2021;146:107-114. doi:10.1016/j.ejca.2020.12.022
5. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-1531. doi:10.1182/blood-2017-08-798322
6. Brandl C, Haas C, d'Argouges S, et al. The effect of dexamethasone on polyclonal T cell activation and redirected target cell lysis as induced by a CD19/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Cancer Immunol Immunother*. 2007;56(10):1551-1563. doi:10.1007/s00262-007-0298-z
7. Portell CA, Wenzell CM, Advani AS. Clinical and pharmacologic aspects of Blinatumomab in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol*. 2013;5(Suppl 1):5-11. doi:10.2147/CPAA.542689
8. Przepiorka D, Ko C-W, Deisseroth A, et al. FDA Approval: Blinatumomab. *Clin Cancer Res*. 2015;21(18):4035-4039. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0612

9. Zhu M, Wu B, Brandl C, et al. Blinatumomab, a bispecific T-cell engager (BiTE[®]) for CD-19 targeted cancer immunotherapy: clinical pharmacology and its implications. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(10):1271-1288. doi:10.1007/s40262-016-0405-4
10. Nagorsen D, Kufer P, Baeuerle PA, Bargou R. Blinatumomab: A historical perspective. *Pharmacol Ther*. 2012;136(3):334-342. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.07.013
11. Rogala B, Freyer CW, Ontiveros EP, Griffiths EA, Wang ES, Wetzler M. Blinatumomab: enlisting serial killer T-cells in the war against hematologic malignancies. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(6):895-908. doi:10.1517/14712598.2015.1041912
12. Nagorsen D, Bargou R, Ruttinger D, Kufer P, Baeuerle PA, Zugmaier G. Immunotherapy of lymphoma and leukemia with T-cell engaging BiTE antibody Blinatumomab. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(6):886-891. doi:10.1080/10428190902943077
13. Sheridan C. Amgen swallows micromet to BiTE into ALL market. *Nat Biotechnol*. 2012;30(4):300-301. doi:10.1038/nbt0412-300c
14. Stieglmaier J, Benjamin J, Nagorsen D. Utilizing the BiTE (bispecific T-cell engager) platform for immunotherapy of cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1093-1099. doi:10.1517/14712598.2015.1041373
15. Frankel SR, Baeuerle PA. Targeting T cells to tumor cells using bispecific antibodies. *Curr Opin Chem Biol*. 2013;17(3):385-392. doi:10.1016/j.cbpa.2013.03.029
16. Zimmerman Z, Maniar T, Nagorsen D. Unleashing the clinical power of T cells: CD19/CD3 bi-specific T cell engager (BiTE[®]) antibody construct Blinatumomab as a potential therapy. *Int Immunol*. 2015;27(1):31-37. doi:10.1093/intimm/dxu089
17. Hoffman LM, Gore L. Blinatumomab, a bi-specific anti-CD19/CD3 BiTE[®] antibody for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: perspectives and current pediatric applications. *Front Oncol*. 2014;4:63. doi:10.3389/fonc.2014.00063
18. EMA. Assessment Report: BLINCYTO, 2015.
19. Litzow MR. Antigen-based immunotherapy for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of Blinatumomab. *Immunotargets Ther*. 2014;3:79-89. doi:10.2147/ITT.S37292
20. Nagorsen D, Baeuerle PA. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody Blinatumomab. *Exp Cell Res*. 2011;317(9):1255-1260. doi:10.1016/j.yexcr.2011.03.010
21. Darvishi B, Farahmand L, Jalili N, Majidzadeh-A K. Blinatumomab provoked fatal heart failure. *Int Immunopharmacol*. 2016;41:42-46. doi:10.1016/j.intimp.2016.10.017
22. Litzow MR. Novel therapeutic approaches for acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25(6):1303-1317. doi:10.1016/j.hoc.2011.09.019
23. Riethmüller G. Symmetry breaking: bispecific antibodies, beginnings, and 50 years on. *Cancer Immun*. 2012;12:7.
24. Bargou R, Leo E, Zugmaier G, et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science*. 2008;321(5891):974-977. doi:10.1126/science.1158545
25. Apel A, Ofran Y, Wolach O, et al. Safety and efficacy of Blinatumomab: A real world data. *Ann Hematol*. 2020;99(4):835-838. doi:10.1007/s00277-019-03854-0
26. Buie LW, Pecoraro JJ, Horvat TZ, Daley RJ. Blinatumomab: A first-in-class bispecific T-cell engager for precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Ann Pharmacother*. 2015;49(9):1057-1067. doi:10.1177/1060028015588555
27. Kaplan JB, Grischenko M, Giles FJ. Blinatumomab for the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Invest New Drugs*. 2015;33(6):1271-1279. doi:10.1007/s10637-015-0289-4
28. Klinger M, Zugmaier G, Nägele V, et al. Adhesion of T cells to endothelial cells facilitates Blinatumomab-associated neurologic adverse events. *Cancer Res*. 2020;80(1):91-101. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-1131
29. Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody Blinatumomab. *Blood*. 2012;119(26):6226-6233. doi:10.1182/blood-2012-01-400515
30. Duell J, Dittrich M, Bedke T, et al. Frequency of regulatory T cells determines the outcome of the T-cell-engaging antibody Blinatumomab in patients with B-precursor ALL. *Leukemia*. 2017;31(10):2181-2190. doi:10.1038/leu.2017.41
31. Zhu M, Kratzer A, Johnson J, et al. Blinatumomab pharmacodynamics and exposure-response relationships in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(2):168-179. doi:10.1002/jcph.1006
32. Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody Blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol*. 2011;29(18):2493-2498. doi:10.1200/JCO.2010.32.7270
33. Wolf E, Hofmeister R, Kufer P, Schlereth B, Baeuerle PA. BiTEs: bispecific antibody constructs with unique anti-tumor activity. *Drug Discov Today*. 2005;10(18):1237-1244. doi:10.1016/S1359-6446(05)03554-3
34. Köhnke T, Krupka C, Tischer J, Knösel T, Subklewe M. Increase of PD-L1 expressing B-precursor ALL cells in a patient resistant to the CD19/CD3-bispecific T cell engager antibody Blinatumomab. *J Hematol Oncol*. 2015;8:111. doi:10.1186/s13045-015-0213-6
35. Valecha GK, Ibrahim U, Ghanem S, Asti D, Atallah J-P, Terjanian T. Emerging role of immunotherapy in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(9):783-799. doi:10.1080/17474086.2017.1350165
36. Zhao Y, Aldoss I, Qu C, et al. Tumor-intrinsic and -extrinsic determinants of response to Blinatumomab in adults with B-ALL. *Blood*. 2021;137(4):471-484. doi:10.1182/blood.202006287
37. Oak E, Bartlett NL. Blinatumomab for the treatment of B-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(5):715-724. doi:10.1517/13543784.2015.1021415
38. Feucht J, Kayser S, Gorodezki D, et al. T-cell responses against CD19+ pediatric acute lymphoblastic leukemia mediated by bispecific T-cell engager (BiTE) are regulated contrarily by PD-L1 and CD80/CD86 on leukemic blasts. *Oncotarget*. 2016;7(47):76902-76919. doi:10.18632/oncotarget.12357
39. Bassan R. Toward victory in adult ALL: Blinatumomab joins in. *Blood*. 2012;120(26):5094-5095. doi:10.1182/blood-2012-10-460394
40. Aldoss I, Song J, Stiller T, et al. Correlates of resistance and relapse during Blinatumomab therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2017;92(9):858-865. doi:10.1002/ajh.24783
41. Schultz L, Gardner R. Mechanisms of and approaches to overcoming resistance to immunotherapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):226-232. doi:10.1182/hematology.2019000018
42. Papayannidis C, Martinelli G. Blinatumomab in Ph+ B-ALL: present and perspectives. *Oncotarget*. 2017;8(55):93309-93310. doi:10.18632/oncotarget.22071
43. Yuraszcek T, Kasichayanula S, Benjamin JE. Translation and clinical development of bispecific T-cell engaging antibodies for cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(5):634-645. doi:10.1002/cpt.651
44. Franquiz MJ, Short NJ. Blinatumomab for the treatment of adult B-cell acute lymphoblastic leukemia: toward a new era of targeted immunotherapy. *Biol Theory*. 2020;14:23-34. doi:10.2147/BTT.5202746
45. Sanford M. Blinatumomab: First Global Approval. *Drugs*. 2015;75(3):321-327. doi:10.1007/s40265-015-0356-3
46. Rath C, Meibohm B. Clinical pharmacology of bispecific antibody constructs. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;55(5):S21-S28. doi:10.1002/jcph.445

47. Xu Y, Hijazi Y, Wolf A, Wu B, Sun Y-N, Zhu M. Physiologically based pharmacokinetic model to assess the influence of Blinatumomab-mediated cytokine elevations on cytochrome P450 enzyme activity. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2015;4(9):507-515. doi:10.1002/psp4.12003
48. Le Jeune C, Thomas X. Potential for bispecific T-cell engagers: role of Blinatumomab in acute lymphoblastic leukemia. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:757-765. doi:10.2147/DDDT.S83848
49. Amgen Inc. *Blinatumomab: Summary of Product Characteristics*, 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_en.pdf
50. Traynor K. Blinatumomab approved for rare leukemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(2):90. doi:10.2146/news150005
51. Amgen Inc. BLINCYTO® (Blinatumomab) for Injection, for Intravenous Use: US Prescribing Information, 40.
52. Merli M, Ferrario A, Maffioli M, Arcaini L, Passamonti F. Investigational therapies targeting lymphocyte antigens for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(7):897-912. doi:10.1517/13543784.2015.1038342
53. Douer D. Will novel agents for ALL finally change the natural history? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2014;27(3-4):247-258. doi:10.1016/j.beha.2014.10.006
54. Tabor EE, Waddell JA, Solimando DA. Blinatumomab and Pembrolizumab. *Hosp Pharm*. 2015;50(4):269-273. doi:10.1310/hpj5004-269
55. Newman MJ, Benani DJ. A review of Blinatumomab, a novel immunotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(4):639-645. doi:10.1177/1078155215618770
56. Folan SA, Rexwinkle A, Autry J, Bryan JC. Blinatumomab: bridging the gap in adult relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(Suppl):S2-S5. doi:10.1016/j.clml.2016.02.001
57. Zugmaier G, Klinger M, Schmidt M, Subklewe M. Clinical overview of anti-CD19 BITE(®) and ex vivo data from anti-CD33 BITE(®) as examples for retargeting T cells in hematologic malignancies. *Mol Immunol*. 2015;67(2 Pt A):58-66. doi:10.1016/j.molimm.2015.02.033
58. Lee KJ, Chow V, Weissman A, Tulpule S, Aldoss I, Akhtari M. Clinical use of Blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1301-1310. doi:10.2147/TCRM.S84261
59. Wadhwa A, Kutny MA, Xavier AC. Blinatumomab activity in a patient with down syndrome B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(2). doi:10.1002/pbc.26824
60. Chiaretti S, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-Blinatumomab combination for the front-line treatment of adult Ph+ ALL patients. Updated results of the Gimema LAL2116 D-Alba trial. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):740. doi:10.1182/blood-2019-128759
61. Foà R, Bassan R, Vitale A, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1613-1623. doi:10.1056/NEJMoa2016272
62. Mouttet B, Vinti L, Ancliff P, et al. Durable remissions in TCF3-HLF positive acute lymphoblastic leukemia with Blinatumomab and stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019;104(6):e244-e247. doi:10.3324/haematol.2018.210104
63. Topp MS, Stelljes M, Zugmaier G, et al. Blinatumomab retreatment after relapse in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2018;32(2):562-565. doi:10.1038/leu.2017.306
64. Wu H, Cai Z, Shi J, Luo Y, Huang H, Zhao Y. Blinatumomab for HLA loss relapse after Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Cancer Res*. 2021;11(6):3111-3122.
65. Ramdeny S, Chaudhary A, Worth A, et al. Activity of Blinatumomab in lymphoblastic leukemia with impaired T-cell immunity due to congenital immunodeficiency. *Blood Adv*. 2021;5(8):2153-2155. doi:10.1182/bloodadvances.2021004284
66. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of Blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic Leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):57-66. doi:10.1016/S1470-2045(14)71170-2
67. Brown P, Zugmaier G, Gore L, Tuglus CA, von Stackelberg A. Day 15 bone marrow minimal residual disease predicts response to Blinatumomab in relapsed/refractory Paediatric B-ALL. *Br J Haematol*. 2020;188(4):e36-e39. doi:10.1111/bjh.16306
68. Mathisen MS, Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Jabbour E. Acute lymphoblastic leukemia in adults: encouraging developments on the way to higher cure rates. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(12):2592-2600. doi:10.3109/10428194.2013.789509
69. Thomas X. Blinatumomab: A new era of treatment for adult ALL? *Lancet Oncol*. 2015;16(1):6-7. doi:10.1016/S1470-2045(14)71183-0
70. Wolach O, Stone RM. Blinatumomab for the treatment of Philadelphia chromosome-negative, precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res*. 2015;21(19):4262-4269. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0125
71. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, et al. Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: results from 2 phase 2 studies. *Cancer*. 2016;122(14):2178-2185. doi:10.1002/cncr.30031
72. Kochuparambil ST, Litzow MR. Novel antibody therapy in acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014;9(2):165-173. doi:10.1007/s11899-014-0202-9
73. Schlegel P, Lang P, Zugmaier G, et al. Pediatric Posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody Blinatumomab. *Haematologica*. 2014;99(7):1212-1219. doi:10.3324/haematol.2013.100073
74. Linder K, Gandhiraj D, Hanmantgad M, Seiter K, Liu D. Complete remission after single agent Blinatumomab in a patient with pre-B acute lymphoid leukemia relapsed and refractory to three prior regimens: HyperCVAD, high dose Cytarabine Mitoxantrone and CLAG. *Exp Hematol Oncol*. 2015;5:20. doi:10.1186/s40164-016-0051-4
75. Marini BL, Sun Y, Burke PW, Perissinotti AJ. Successful reintroduction of Blinatumomab in a patient with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia following grade 4 cytokine release syndrome. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(1):67-73. doi:10.1177/1078155216676633
76. Portell CA, Advani AS. Novel targeted therapies in acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(4):737-748. doi:10.3109/10428194.2013.823493
77. Gökbuget N. How should we treat a patient with relapsed Ph-negative B-ALL and What novel approaches are being investigated? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(3):261-274. doi:10.1016/j.beha.2017.07.010
78. Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens RJ, Younes A. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(1):25-40. doi:10.1038/nrclinonc.2015.187
79. Gökbuget N. Clinical experience with bispecific T cell engagers. *Recent Results Cancer Res*. 2020;214:71-91. doi:10.1007/978-3-030-23765-3_2
80. Stein AS, Schiller G, Benjamin R, et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with Blinatumomab: management and mitigating factors. *Ann Hematol*. 2019;98(1):159-167. doi:10.1007/s00277-018-3497-0
81. Zugmaier G, Topp MS, Alekar S, et al. Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in Blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2014;4:244. doi:10.1038/bcj.2014.64
82. Yarali N, Isik M, Arman-Bilir O, Guzelkucuk Z, Oguz-Erdogan AS. Bone marrow necrosis in a patient following Blinatumomab therapy.



- J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(3):e167-e169. doi:[10.1097/MPH.0000000000001532](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001532)
83. Vakharia P, Nardone B, Budris W, Hoshizaki K, Frankfurt O, West DP. Blinatumomab and pancreatitis: an analysis of FAERS, EudraVigilance, and a large urban U.S. patient population data. *Leuk Lymphoma*. 2018; 59(7):1759-1761. doi:[10.1080/10428194.2017.1397667](https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1397667)
 84. Kim SE, Lee SM, Kim JY. Blinatumomab-related Pneumatosis Intestinalis in a pediatric patient with relapsed acute lymphoblastic leukemia: A case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27:2045-2048. doi:[10.1177/10781552211015776](https://doi.org/10.1177/10781552211015776)
 85. Chen J, Ngo D, Rosenthal J. Case report of neurotoxicity with Blinatumomab and concurrent intrathecal chemotherapy in second relapse of acute lymphoblastic leukemia with central nervous system disease. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(8):2027-2030. doi:[10.1177/1078155218817817](https://doi.org/10.1177/1078155218817817)
 86. Filippidou M, Avgerinou G, Katsibardi K, Gavra M, Pons R, Kattamis A. Delayed-onset severe neurotoxicity related to Blinatumomab in an adolescent patient with refractory acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(7):e29040. doi:[10.1002/pbc.29040](https://doi.org/10.1002/pbc.29040)
 87. Vogt N, Heß K, Bialek R, et al. Epileptic seizures and Rhinocerebral Mucormycosis during Blinatumomab treatment in a patient with Biphentotypic acute leukemia. *Ann Hematol*. 2017;96(1):151-153. doi:[10.1007/s00277-016-2837-1](https://doi.org/10.1007/s00277-016-2837-1)
 88. Chan TSY, Kwong Y-L. Systemic Trichosporonosis mimicking disseminated varicella zoster viral infection during Blinatumomab therapy. *Ann Hematol*. 2018;97(2):371-373. doi:[10.1007/s00277-017-3153-0](https://doi.org/10.1007/s00277-017-3153-0)
 89. Paurobally D, Andre J, Richert B. Nail pyogenic granuloma following treatment with Blinatumomab. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(2):96-97. doi:[10.1159/000479575](https://doi.org/10.1159/000479575)
 90. Schober S, Cabanillas Stanchi KM, Riecker A, et al. Fulminant Rhizomucor Pusillus Mucormycosis during anti-leukemic treatment with Blinatumomab in a child: A case report and review of the literature. *Med Mycol Case Rep*. 2021;32:4-9. doi:[10.1016/j.mmcr.2020.12.002](https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2020.12.002)
 91. Liao MM, Long V, Huang J, Jaffar H. Blinatumomab-associated Vasculitis. *JAAD Case Rep*. 2017;3(5):395-397. doi:[10.1016/j.jidcr.2017.01.017](https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2017.01.017)
 92. Verter E, Yang A, Lim RP. Leukemic optic nerve infiltration responds to radiation and Blinatumomab. *Ophthalmology*. 2018;125(5):746. doi:[10.1016/j.ophtha.2018.01.024](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.01.024)
 93. Robinson AC, Marini BL, Pettit KM, Perissinotti AJ. Successful use of Blinatumomab in a patient with acute lymphoblastic leukemia and severe hepatic dysfunction. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):200-205. doi:[10.1177/1078155219829534](https://doi.org/10.1177/1078155219829534)
 94. Nuñez-Prado N, Compte M, Harwood S, et al. The coming of age of engineered multivalent antibodies. *Drug Discov Today*. 2015;20(5): 588-594. doi:[10.1016/j.drudis.2015.02.013](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.02.013)
 95. Lorenczewski G, Friedrich M, Kischel R, et al. Generation of a Half-Life Extended Anti-CD19 BiTE[®] Antibody Construct Compatible with Once-Weekly Dosing for Treatment of CD19-Positive Malignancies; 2017. doi:[10.1182/BLOOD.V130.SUPPL_1.2815.2815](https://doi.org/10.1182/BLOOD.V130.SUPPL_1.2815.2815)

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Mocquot P, Mossazadeh Y, Lapierre L, Pineau F, Despas F. The pharmacology of blinatumomab: state of the art on pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse drug reactions and evaluation in clinical trials. *J Clin Pharm Ther*. 2022;1-15. doi:[10.1111/jcpt.13741](https://doi.org/10.1111/jcpt.13741)

Online appendix A1. Table of serious adverse events from the 3 major clinical blinatumomab trials (TOWER, ALCANTARA, BLAST)

Source: *clinicaltrials.gov*

Preferred Term	TOTAL adverse events N=428 patients (%)	TOWER adverse events n=267 (%)	ALCANTARA adverse events n=45 patients (%)	BLAST adverse events n=116 patients (%)
Pyrexia	35 (8.18%)	16 (5.99%)	2 (4.44%)	17 (14.66%)
Febrile neutropenia	29 (6.78%)	23 (8.61%)	4 (8.89%)	2 (1.72%)
Sepsis	17 (3.97%)	13 (4.87%)	3 (6.67%)	1 (0.86%)
Overdose	14 (3.27%)	8 (3.00%)	1 (2.22%)	5 (4.31%)
Device related infection	12 (2.80%)	6 (2.25%)	3 (6.67%)	3 (2.59%)
Tremor	12 (2.80%)	1 (0.37%)	3 (6.67%)	8 (6.90%)
Pneumonia	11 (2.57%)	10 (3.75%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Encephalopathy	11 (2.57%)	4 (1.50%)	1 (2.22%)	6 (5.17%)
Cytokine release syndrome	10 (2.34%)	7 (2.62%)	1 (2.22%)	2 (1.72%)
Aphasia	10 (2.34%)	3 (1.12%)	1 (2.22%)	6 (5.17%)
Septic shock	9 (2.10%)	8 (3.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Neutropenia	7 (1.64%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	5 (4.31%)
Bacterial sepsis	6 (1.40%)	6 (2.25%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Multi-organ failure	5 (1.17%)	4 (1.50%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Bronchopulmonary aspergillosis	5 (1.17%)	4 (1.50%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Leukocytosis	5 (1.17%)	3 (1.12%)	2 (4.44%)	0 (0.00%)
Staphylococcal infection	5 (1.17%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	3 (2.59%)
Bone pain	4 (0.93%)	3 (1.12%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Neutropenic sepsis	4 (0.93%)	3 (1.12%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Pancytopenia	4 (0.93%)	3 (1.12%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Accidental overdose	4 (0.93%)	3 (1.12%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Seizure	4 (0.93%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	3 (2.59%)
Increase in C-reactive protein	4 (0.93%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (3.45%)
Acute kidney injury	3 (0.70%)	3 (1.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hematophagic histiocytosis	3 (0.70%)	3 (1.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pseudomonal sepsis	3 (0.70%)	3 (1.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pseudomonas infection	3 (0.70%)	3 (1.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Tumor lysis syndrome	3 (0.70%)	3 (1.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Catheter site infection	3 (0.70%)	2 (0.75%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
General deterioration in physical health	3 (0.70%)	2 (0.75%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Vomiting	3 (0.70%)	2 (0.75%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Abdominal pain	3 (0.70%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Bacterial infection	3 (0.70%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)

Increased blood bilirubin	3 (0.70%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Respiratory failure	3 (0.70%)	1 (0.37%)	2 (4.44%)	0 (0.00%)
Anemia	3 (0.70%)	1 (0.37%)	1 (2.22%)	1 (0.86%)
Sinusitis	3 (0.70%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	2 (1.72%)
Increased alanine aminotransferase	3 (0.70%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	2 (1.72%)
Increased aspartate aminotransferase	3 (0.70%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	2 (1.72%)
Device malfunction	3 (0.70%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	2 (1.72%)
Acute respiratory failure	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Asthenia	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Back pain	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Bacteremia	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Dyspnea	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Epistaxis	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Escherichia infection	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Fungal sepsis	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Gastroenteritis	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hemoptysis	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hyperuricemia	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hypophosphatemia	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Aplasia	2 (0.47%)	1 (0.37%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Cerebral hemorrhage	2 (0.47%)	1 (0.37%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Depressed level of consciousness	2 (0.47%)	1 (0.37%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Lung infection	2 (0.47%)	1 (0.37%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Nausea	2 (0.47%)	1 (0.37%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Cognitive disorder	2 (0.47%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Intention tremor	2 (0.47%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Leukoencephalopathy	2 (0.47%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Osteomyelitis	2 (0.47%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Paresthesia	2 (0.47%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Subdural hemorrhage	2 (0.47%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Non-cardiac chest pain	2 (0.47%)	0 (0.00%)	2 (4.44%)	0 (0.00%)
Ataxia	2 (0.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.72%)
Headache	2 (0.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.72%)
Hypersensitivity	2 (0.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.72%)
Acute graft versus host disease of the skin	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Acute lymphocytic leukemia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Acute myocardial infarction	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Alopecia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Anaphylactic shock	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Aortic occlusion	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Atrial fibrillation	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Atrial flutter	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Increased blood lactate dehydrogenase	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Bronchitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Calculus ureteric	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Cardiac arrest	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Congestive heart failure	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Cardiopulmonary failure	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Catheter placement	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Cellulitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Chest pain	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Cholelithiasis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Citrobacter infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Suicide	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Abnormal CSF cell count	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Death	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Device related sepsis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Discomfort	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Enteroviral encephalitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Fall	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Febrile bone marrow aplasia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Fungemia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Gastric hemorrhage	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Gastrointestinal necrosis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Graft versus host disease	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Graft versus host disease in the liver	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hematemesis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Intracranial hemorrhage	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hemorrhagic stroke	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hemianopia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hemiparesis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hepatitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hypercalcemia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hyperthermia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hypoesthesia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hypokalemia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hypomagnesaemia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hypoxia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Infection in an immunocompromised host	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Influenza	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Lactic acidosis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Leukemic infiltration extramedullary	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Leukemic infiltration pulmonary	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Lower respiratory tract infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Lower respiratory tract fungal infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Lung infiltration	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Lymphadenopathy	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Mastoiditis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Medical device complication	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Medication error	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Bacterial meningitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Mental status changes	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Mucormycosis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Muscle abscess	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Neurological symptom	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Peripheral edema	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Acute otitis media	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pericardial effusion	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Decreased platelet count	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pleural effusion	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Bacterial pneumonia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Fungal pneumonia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pseudomonal pneumonia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Respiratory syncytial virus pneumonia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pneumonitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pulmonary mycosis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pulmonary edema	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Respiratory arrest	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Respiratory syncytial virus bronchiolitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Sepsis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Skin infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Skin ulcer	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Somnolence	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Staphylococcal sepsis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Status epilepticus	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Stomatitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Stridor	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Subdural hematoma	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Tooth infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Increased transaminases	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Tumor-related fever	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Weight increase	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Decreased white blood cell count	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Increased white blood cell count	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Acute graft versus host disease	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Alveolitis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Arthritis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Abnormal chest X-ray	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Colitis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Device infusion problem	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Femoral fracture	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Hemiplegia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Hepatic failure	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Hyperglycemia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Lymph node pain	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Lymphoblastosis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Myalgia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Pulmonary hemorrhage	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Spinal cord compression	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Urinary tract infection	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Acinetobacter bacteremia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Agitation	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Atypical pneumonia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Increased body temperature	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Bone marrow failure	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Bronchopneumonia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Confusional state	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Klebsiella cystitis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Contact dermatitis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Device issue	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Diarrhea	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Disorientation	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Dysarthria	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Fatigue	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Gait disturbance	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)

Gastrointestinal hemorrhage	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Generalized tonic-clonic seizure	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
H1N1 influenza	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Increased hepatic enzymes	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Hepatotoxicity	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Hypotension	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Incision site hemorrhage	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Infusion-related reaction	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Infusion site extravasation	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Kaposi's sarcoma	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Leukemia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Leukopenia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Abnormal liver function test	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Motor dysfunction	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Post lumbar puncture syndrome	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Product microbial contamination	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Prolonged prothrombin time	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Puncture site pain	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Maculo-papular rash	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Sinus bradycardia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Sinus tachycardia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Spinal fracture	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Thermal burn	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Thrombocytopenia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Thrombosis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Thrombosis in device	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Upper respiratory tract infection	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Staphylococcal Urinary tract infection	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Vena cava thrombosis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)

Online appendix A2. Table listing all adverse events (serious and non-serious) from the 3 major clinical blinatumomab trials (TOWER, ALCANTARA, BLAST)

Source: *clinicaltrials.gov*

	TOTAL adverse events N=428 patients (%)	TOWER Adverse events n=267 (%)	ALCANTARA Adverse events n=45 patients (%)	BLAST Adverse events n=116 patients (%)
Preferred Term				
Pyrexia	313 (73.13%)	169 (63.30%)	28 (62.22%)	116 (100.00%)
Headache	137 (32.01%)	77 (28.84%)	14 (31.11%)	46 (39.66%)
Febrile neutropenia	92 (21.50%)	71 (26.59%)	19 (42.22%)	2 (1.72%)
Anemia	90 (21.03%)	70 (26.22%)	13 (28.89%)	7 (6.03%)
Diarrhea	90 (21.03%)	58 (21.72%)	9 (20.00%)	23 (19.83%)
Nausea	86 (20.09%)	52 (19.48%)	7 (15.56%)	27 (23.28%)
Neutropenia	75 (17.52%)	53 (19.85%)	3 (6.67%)	19 (16.38%)
Hypokalemia	72 (16.82%)	46 (17.23%)	8 (17.78%)	18 (15.52%)
Fatigue	68 (15.89%)	34 (12.73%)	6 (13.33%)	28 (24.14%)
Tremor	66 (15.42%)	27 (10.11%)	3 (6.67%)	36 (31.03%)
Vomiting	65 (15.19%)	33 (12.36%)	6 (13.33%)	26 (22.41%)
Cough	59 (13.79%)	39 (14.61%)	5 (11.11%)	15 (12.93%)
Thrombocytopenia	58 (13.55%)	47 (17.60%)	10 (22.22%)	1 (0.86%)
Constipation	54 (12.62%)	34 (12.73%)	7 (15.56%)	13 (11.21%)
Chills	53 (12.38%)	19 (7.12%)	4 (8.89%)	30 (25.86%)
Hypotension	52 (12.15%)	32 (11.99%)	6 (13.33%)	14 (12.07%)
Back pain	49 (11.45%)	35 (13.11%)	4 (8.89%)	10 (8.62%)
Cytokine release syndrome	48 (11.21%)	42 (15.73%)	4 (8.89%)	2 (1.72%)
Insomnia	48 (11.21%)	28 (10.49%)	3 (6.67%)	17 (14.66%)
Peripheral edema	47 (10.98%)	39 (14.61%)	8 (17.78%)	0 (0.00%)
Bone pain	41 (9.58%)	32 (11.99%)	9 (20.00%)	0 (0.00%)
Pain in extremity	36 (8.41%)	25 (9.36%)	3 (6.67%)	8 (6.90%)
Hypomagnesemia	35 (8.18%)	29 (10.86%)	0 (0.00%)	6 (5.17%)
Arthralgia	35 (8.18%)	16 (5.99%)	4 (8.89%)	15 (12.93%)
Increased alanine aminotransferase	31 (7.24%)	24 (8.99%)	5 (11.11%)	2 (1.72%)
Dizziness	31 (7.24%)	18 (6.74%)	4 (8.89%)	9 (7.76%)
Rash	30 (7.01%)	19 (7.12%)	0 (0.00%)	11 (9.48%)
Hypertension	28 (6.54%)	17 (6.37%)	4 (8.89%)	7 (6.03%)
Asthenia	27 (6.31%)	21 (7.87%)	6 (13.33%)	0 (0.00%)
Epistaxis	23 (5.37%)	18 (6.74%)	5 (11.11%)	0 (0.00%)
Dyspnea	23 (5.37%)	17 (6.37%)	6 (13.33%)	0 (0.00%)
Pain	23 (5.37%)	16 (5.99%)	7 (15.56%)	0 (0.00%)

Increased aspartate aminotransferase	23 (5.37%)	15 (5.62%)	6 (13.33%)	2 (1.72%)
Tachycardia	22 (5.14%)	18 (6.74%)	4 (8.89%)	0 (0.00%)
Hyperglycemia	21 (4.91%)	20 (7.49%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Decreased appetite	21 (4.91%)	18 (6.74%)	3 (6.67%)	0 (0.00%)
Abdominal pain	21 (4.91%)	17 (6.37%)	3 (6.67%)	1 (0.86%)
Myalgia	20 (4.67%)	19 (7.12%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Upper respiratory tract infection	20 (4.67%)	19 (7.12%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Hypogammaglobulinemia	19 (4.44%)	16 (5.99%)	3 (6.67%)	0 (0.00%)
Aphasia	19 (4.44%)	3 (1.12%)	1 (2.22%)	15 (12.93%)
Decreased platelet count	18 (4.21%)	18 (6.74%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Stomatitis	18 (4.21%)	18 (6.74%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pneumonia	18 (4.21%)	17 (6.37%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Device-related infection	18 (4.21%)	6 (2.25%)	3 (6.67%)	9 (7.76%)
Sepsis	17 (3.97%)	13 (4.87%)	3 (6.67%)	1 (0.86%)
Sinus tachycardia	16 (3.74%)	15 (5.62%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Hypoalbuminemia	16 (3.74%)	13 (4.87%)	3 (6.67%)	0 (0.00%)
Increased blood bilirubin	16 (3.74%)	12 (4.49%)	3 (6.67%)	1 (0.86%)
Oral herpes	15 (3.50%)	15 (5.62%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Decreased white blood cell count	14 (3.27%)	14 (5.24%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Overdose	14 (3.27%)	8 (3.00%)	1 (2.22%)	5 (4.31%)
Paresthesia	14 (3.27%)	1 (0.37%)	6 (13.33%)	7 (6.03%)
Hypophosphatemia	13 (3.04%)	13 (4.87%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Anxiety	13 (3.04%)	13 (4.87%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Oropharyngeal pain	13 (3.04%)	13 (4.87%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hypocalcemia	13 (3.04%)	10 (3.75%)	3 (6.67%)	0 (0.00%)
Chest pain	12 (2.80%)	7 (2.62%)	5 (11.11%)	0 (0.00%)
Acute kidney injury	11 (2.57%)	11 (4.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Petechiae	11 (2.57%)	7 (2.62%)	4 (8.89%)	0 (0.00%)
Encephalopathy	11 (2.57%)	4 (1.50%)	1 (2.22%)	6 (5.17%)
Nasopharyngitis	11 (2.57%)	0 (0.00%)	3 (6.67%)	8 (6.90%)
Dyspepsia	10 (2.34%)	10 (3.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Decreased neutrophil count	10 (2.34%)	10 (3.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Haemorrhoids	10 (2.34%)	7 (2.62%)	3 (6.67%)	0 (0.00%)
C-reactive protein increased	10 (2.34%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	10 (8.62%)
Mucosal inflammation	9 (2.10%)	9 (3.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Septic shock	9 (2.10%)	8 (3.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Sinusitis	8 (1.87%)	6 (2.25%)	0 (0.00%)	2 (1.72%)
Staphylococcal infection	8 (1.87%)	2 (0.75%)	3 (6.67%)	3 (2.59%)
Weight increased	8 (1.87%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	7 (6.03%)
Leukopenia	8 (1.87%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	8 (6.90%)

Night sweats	7 (1.64%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	7 (6.03%)
Bacterial sepsis	6 (1.40%)	6 (2.25%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Confusional state	6 (1.40%)	0 (0.00%)	5 (11.11%)	1 (0.86%)
Blood immunoglobulin G decreased	6 (1.40%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	6 (5.17%)
Bacteraemia	5 (1.17%)	5 (1.87%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Multi-organ failure	5 (1.17%)	4 (1.50%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Bronchopulmonary aspergillosis	5 (1.17%)	4 (1.50%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Leukocytosis	5 (1.17%)	3 (1.12%)	2 (4.44%)	0 (0.00%)
Urinary tract infection	5 (1.17%)	0 (0.00%)	5 (11.11%)	0 (0.00%)
Erythema	5 (1.17%)	0 (0.00%)	5 (11.11%)	0 (0.00%)
Musculoskeletal pain	5 (1.17%)	0 (0.00%)	5 (11.11%)	0 (0.00%)
Neutropenic sepsis	4 (0.93%)	3 (1.12%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Pancytopenia	4 (0.93%)	3 (1.12%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Accidental overdose	4 (0.93%)	3 (1.12%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Atrial fibrillation	4 (0.93%)	1 (0.37%)	3 (6.67%)	0 (0.00%)
Seizure	4 (0.93%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	3 (2.59%)
Histiocytosis haematophagic	3 (0.70%)	3 (1.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pseudomonal sepsis	3 (0.70%)	3 (1.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pseudomonas infection	3 (0.70%)	3 (1.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Tumour lysis syndrome	3 (0.70%)	3 (1.12%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Catheter site infection	3 (0.70%)	2 (0.75%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
General physical health deterioration	3 (0.70%)	2 (0.75%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Bacterial infection	3 (0.70%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Respiratory failure	3 (0.70%)	1 (0.37%)	2 (4.44%)	0 (0.00%)
Blood calcium decreased	3 (0.70%)	0 (0.00%)	3 (6.67%)	0 (0.00%)
Hyperhidrosis	3 (0.70%)	0 (0.00%)	3 (6.67%)	0 (0.00%)
Pruritus	3 (0.70%)	0 (0.00%)	3 (6.67%)	0 (0.00%)
Device malfunction	3 (0.70%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	2 (1.72%)
Acute respiratory failure	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Escherichia infection	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Fungal sepsis	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Gastroenteritis	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hemoptysis	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hyperuricemia	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Proctalgia	2 (0.47%)	2 (0.75%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Aplasia	2 (0.47%)	1 (0.37%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Cerebral hemorrhage	2 (0.47%)	1 (0.37%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Depressed level of consciousness	2 (0.47%)	1 (0.37%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Lung infection	2 (0.47%)	1 (0.37%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Cognitive disorder	2 (0.47%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)

Intention tremor	2 (0.47%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Leukoencephalopathy	2 (0.47%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Osteomyelitis	2 (0.47%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Subdural hemorrhage	2 (0.47%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Non-cardiac chest pain	2 (0.47%)	0 (0.00%)	2 (4.44%)	0 (0.00%)
Ataxia	2 (0.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.72%)
Hypersensitivity	2 (0.47%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (1.72%)
Acute graft versus host disease of the skin	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Acute lymphocytic leukemia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Acute myocardial infarction	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Alopecia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Anaphylactic shock	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Aortic occlusion	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Atrial flutter	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Increased blood lactate dehydrogenase	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Bronchitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Ureteric calculus	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Cardiac arrest	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Congestive heart failure	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Cardiopulmonary failure	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Catheter placement	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Cellulitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Cholelithiasis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Citrobacter infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Suicide	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Abnormal CSF cell count	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Death	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Device related sepsis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Discomfort	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Enteroviral encephalitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Fall	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Febrile bone marrow aplasia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Fungemia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Gastric hemorrhage	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Gastrointestinal necrosis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Graft versus host disease	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Graft versus host disease of the liver	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hematemesis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Intracranial hemorrhage	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hemorrhagic stroke	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Hemianopia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hemiparesis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hepatitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hypercalcemia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hyperthermia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hypoesthesia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Hypoxia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Infection in an immunocompromised host	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Influenza	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Lactic acidosis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Leukemic extramedullary infiltration	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Leukemic pulmonary infiltration	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Lower respiratory tract infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Fungal lower respiratory tract infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Lung infiltration	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Lymphadenopathy	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Mastoiditis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Medical device complication	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Medication error	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Bacterial meningitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Mental status changes	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Mucormycosis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Muscle abscess	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Neurological symptom	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Acute otitis media	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pericardial effusion	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pleural effusion	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Bacterial pneumonia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Fungal pneumonia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pseudomonas pneumonia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Respiratory syncytial virus pneumonia	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pneumonitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pulmonary mycosis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Pulmonary edema	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Respiratory arrest	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)

Respiratory syncytial virus bronchiolitis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Sepsis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Skin infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Skin ulcer	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Somnolence	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Staphylococcal sepsis	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Status epilepticus	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Stridor	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Subdural hematoma	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Tooth infection	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Increased transaminases	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Tumor -related fever	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Increased white blood cell count	1 (0.23%)	1 (0.37%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Acute graft versus host disease	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Alveolitis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Arthritis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Abnormal chest X-ray	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Colitis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Device infusion problem	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Femoral fracture	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Hemiplegia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Hepatic failure	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Lymph node pain	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Lymphoblastosis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Pulmonary hemorrhage	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Spinal cord compression	1 (0.23%)	0 (0.00%)	1 (2.22%)	0 (0.00%)
Acinetobacter bacteremia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Agitation	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Atypical pneumonia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Increased body temperature	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Bone marrow failure	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Bronchopneumonia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Klebsiella cystitis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Contact dermatitis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Device issue	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Disorientation	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Dysarthria	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Gait disturbance	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Gastrointestinal hemorrhage	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)

Generalized tonic-clonic seizure	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
H1N1 influenza	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Increased hepatic enzymes	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Hepatotoxicity	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Incision site hemorrhage	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Infusion-related reaction	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Infusion site extravasation	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Kaposi's sarcoma	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Leukemia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Abnormal liver function test	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Motor dysfunction	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Post lumbar puncture syndrome	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Product microbial contamination	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Prolonged prothrombin time	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Puncture site pain	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Maculo-papular Rash	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Sinus bradycardia	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Spinal fracture	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Thermal burn	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Thrombosis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Thrombosis in device	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Staphylococcal urinary tract infection	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)
Vena cava thrombosis	1 (0.23%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (0.86%)

Partie IV : Recueil de données des patients sous blinatumomab **dans deux centres hospitalo-universitaires d'Occitanie**

I. Introduction

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique ciblant le CD3 (présent sur les lymphocytes T) et le CD19 (présent sur les cellules B saines ou tumorales), utilisé dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B depuis 2015. 3 essais cliniques (TOWER, ALCANTARA et BLAST) ont amené à sa commercialisation dans différentes indications :

- L'essai clinique TOWER porte sur le blinatumomab utilisé dans les « *LAL à précurseurs B des patients adultes exprimant le CD19 avec chromosome de Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure* »^{102,103}.
- ALCANTARA présente le blinatumomab dans la « *LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en rechute ou réfractaire avec chromosome de Philadelphie positif. Les patients adultes doivent être en échec d'au moins deux traitements avec inhibiteurs de tyrosine kinase* »^{102,104}.
- L'étude BLAST expose les résultats du blinatumomab comme « *traitement des patients adultes ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome de Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1%* »^{102,105}.

L'objectif de cette étude est d'analyser de manière descriptive le profil des patients traités par blinatumomab dans deux centres hospitalo-universitaires de la région Occitanie dans des conditions de « vraie-vie » et de les comparer aux données des critères d'inclusion et d'exclusion des 3 essais cliniques majeurs de ce médicament.

II. Matériels et méthode

Le schéma de l'étude est descriptif, rétrospectif, bicentrique et a recruté l'ensemble des patients ayant reçu du blinatumomab, hors essais cliniques (EC), sur deux centres hospitalo-universitaires de l'Occitanie : Montpellier et Toulouse. Ces patients ont ensuite été fictivement placés, selon les caractéristiques de leur pathologie, dans l'un des trois principaux EC ayant permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du blinatumomab (TOWER¹⁰³, ALCANTARA¹⁰⁴ et BLAST¹⁰⁵). Les groupes formés portent le nom de l'essai et

la mention « -like » (TOWER-like, ALCANTARA-like et BLAST-like). Une fois les patients placés dans chacun de ces groupes, les critères d'inclusion puis d'exclusion ont été testés (voir **Annexe 1**) pour chaque patient en utilisant leurs dossiers patients informatisés (données démographiques, antécédents cliniques et thérapeutiques, diagnostic clinique, caractéristiques de la pathologie). Ce screening a ensuite permis de classer les patients selon leur éligibilité à « participer » à l'étude ou non. Les paramètres tels que la réussite ou l'échec du traitement par blinatumomab, l'accès à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), l'arrêt du traitement en raison d'EI et les traitements associés au blinatumomab ont été collectés.

Les logiciels de dossier patient informatisé utilisés pour le recueil des données sont DxCare® pour Montpellier et Trackcare® et Orbis® pour Toulouse.

III. Résultats

Les recueils de données ont été réalisés en avril 2021 sur Montpellier (les premières données datant d'août 2016) et en août 2022 sur Toulouse (premières données à partir de janvier 2015). 70 patients ont reçu le blinatumomab en dehors des EC depuis le début de son utilisation dans les différents centres jusqu'aux dates de recueil.

III. 1. Population de l'étude

Les **Tableaux 1** et **2** récapitulent l'ensemble des caractéristiques démographiques pour la population générale et pour chacun des essais cliniques, respectivement.

Caractéristiques	Blinatumomab (N = 70)
Sexe	
Femme – n (%)	31 (44,3)
Homme – n (%)	39 (55,7)
Age	
Médiane (années)	50,3
Min-Max (années)	1,4 – 77,3
Patient < 18 ans – n (%)	8 (11,4)

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude

Légende : N : nombre total de patients, n : nombre de patients

Caractéristiques	Blinatumomab (N = 70)		
	TOWER-like (n = 28)	ALCANTARA-like (n = 21)	BLAST-like (n = 21)
Sexe			
Femme – n (%)	13 (46,4)	11 (52,4)	7 (33,3)
Homme – n (%)	15 (53,6)	10 (47,6)	14 (66,7)
Age			
Médiane (années)	49,8	57,4	33,9
Min-Max (années)	13,7 - 77,3	7,1 - 70,4	1,4 - 68,1
Patient < 18 ans – n (%)	1 (3,6)	2 (9,5)	5 (23,8)

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients dans chacun des groupes reprenant les critères des 3 essais cliniques

Légende : N : nombre total de patients, n : nombre de patients

	Patients éligibles à un des 3 essais cliniques N = 29	Patients non éligibles à un des 3 essais cliniques N = 41
Sexe		
Femme – n (%)	14 (48,3)	17 (41,5)
Homme – n (%)	15 (51,7)	24 (58,5)
Age		
Médiane (années)	56,9	46,7
Min-Max (années)	21,4 - 77,3	1,4 - 73,2
Patient < 18 ans – n (%)	0 (0,0)	8 (100,0)

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des patients éligibles ou non à l'un des trois essais cliniques fictifs

Légende : N : nombre total de patients, n : nombre de patients

Le **Tableau 3** aborde les caractéristiques démographiques en fonction de l'éligibilité des patients à « participer » à l'un des 3 essais fictifs.

La **Figure 3** présente la répartition de l'ensemble des patients dans l'étude. Parmi ces 70 patients, 8 patients sont âgés de moins de 18 ans (soit 11,4%). 28 patients ont été classés dans le groupe TOWER-like contre 21 dans les groupes ALCANTARA-like et BLAST-like. Au total, sur les 70 patients, 29 ont été éligibles à « participer » à l'un des 3 EC fictifs. 33 succès de traitement sous blinatumomab ont été obtenus, tous critères d'inclusion et d'exclusion confondus. Parmi eux, 9 étaient éligibles à l'un des 3 EC fictifs. 8 arrêts de traitement par blinatumomab ont eu lieu : 7 pour cause d'EI et 1 sur volonté du patient.

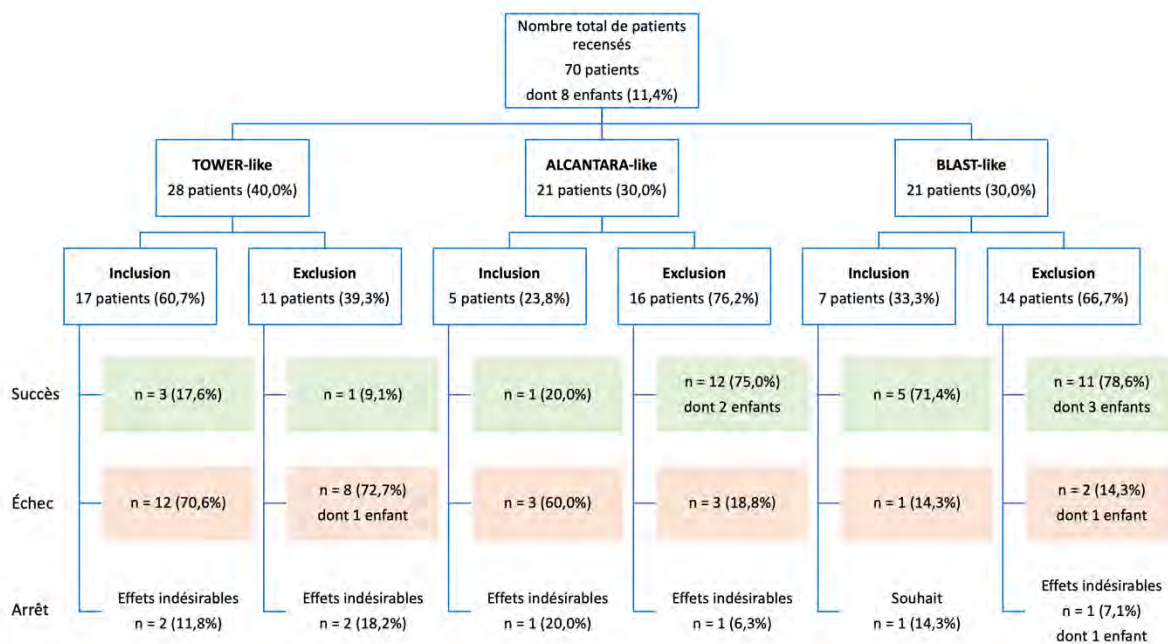


Figure 3 : Répartition fictive des patients en fonction des critères d'inclusion et de non inclusion des essais cliniques

Légende : n : nombre de patients

III. 2. Présentation des différents critères non respectés pour l'inclusion dans l'un des trois essais cliniques

Pour chaque EC, les critères de non-inclusion et d'exclusion peuvent être répartis en 6 grandes catégories présentées ci-dessous :

- Age inférieur à 18 ans
- Antécédents tels que les maladies auto-immunes, les cancers
- Caractéristiques de la LAL comme le taux de blastes nécessaires pour être éligible (l'inclusion dans le groupe TOWER-like ou ALCANTARA-like nécessite de compter

un taux de blastes supérieur à 5%, contrairement au groupe BLAST-like), l'atteinte du système nerveux central (SNC) par la LAL ou encore la présence de localisations secondaires de la LAL

- Critères biologiques tels que les taux de polynucléaires neutrophiles (PNN), d'hémoglobine ou un bilan hépatique perturbé
- Traitements associés à la cure de blinatumomab (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), etc.)
- Traitements antérieurs tels que les anticorps monoclonaux dans les 4 dernières semaines, les séances de radiothérapie dans les 2 semaines précédant la cure de blinatumomab ou encore la greffe de CSH en amont de la cure de blinatumomab

D'un point de vue global, le groupe des patients non éligibles à « participer » à l'un des 3 EC compte 54 critères de non-inclusion et exclusion pour un total de 41 patients. La catégorie de critères de non-inclusion / exclusion représentée en majorité est celle des traitements associés au blinatumomab avec 19 critères (association aux ITK et rituximab principalement). Les deux catégories représentées ensuite sont les caractéristiques de la pathologie avec un total de 15 critères (dont 6 atteintes du SNC, 4 MRD inférieures à 10^{-3}) et l'âge inférieur à 18 ans avec 8 critères.

Pour le groupe TOWER-like, 11 patients ne sont pas inclus, dont 1 enfant. 13 critères de non-inclusion et d'exclusion sont mis en évidence, soit 1 à 2 critères par patient. La **Figure 4** représente la répartition de ces critères pour le groupe TOWER-like. 2 patients présentent comme antécédents des maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, psoriasis). 2 patients ont été traités par radiothérapie ou rituximab dans les 2 et 4 semaines précédant la cure de blinatumomab, respectivement. 4 patients ont une LAL avec une atteinte du SNC et 1 personne présente une localisation secondaire de sa pathologie. Enfin, 3 patients ont reçu le blinatumomab associé à un voire deux traitements (rituximab et ruxolitinib, rituximab, gemtuzumab).

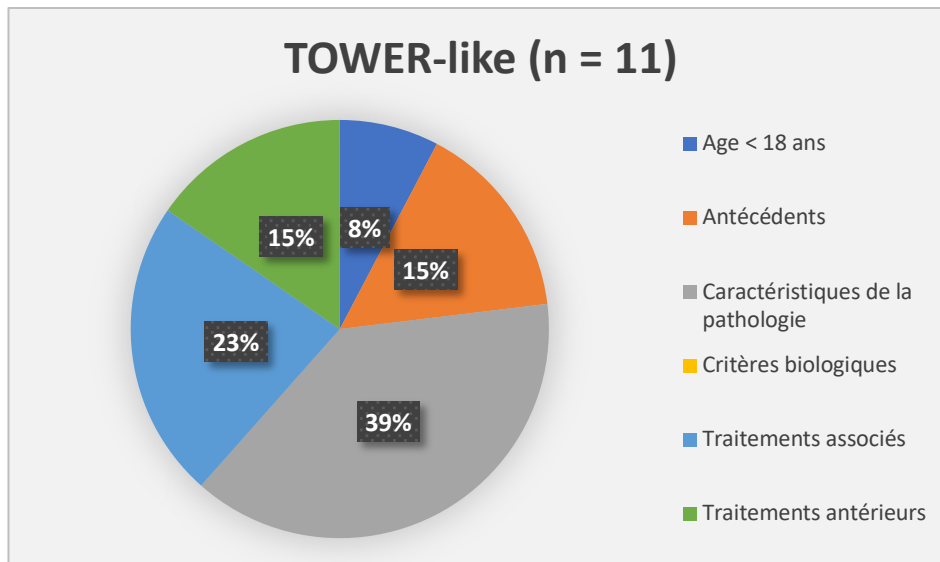


Figure 4 : Répartition des critères de non-inclusion des patients dans l'essai clinique TOWER-like (en pourcentage)

Pour le groupe ALCANTARA-like, 16 patients ne sont pas inclus, dont 2 enfants. 20 critères de non-inclusion ou d'exclusion ont été retrouvés, soit 1 à 2 critères par patient. La **Figure 5** représente la répartition de ces critères pour le groupe ALCANTARA-like. 1 patient présente une LAL avec atteinte du SNC, un deuxième présente une localisation secondaire de sa pathologie au niveau des testicules et un troisième présente un taux de blastes inférieur à 5%. 75% des critères de non-inclusion sont dus à l'ajout d'un ou plusieurs médicaments à la cure de blinatumomab : sur les 15 associations de traitements, 14 contiennent un ITK (dasatinib, imatinib, ponatinib) et 2 utilisent du rituximab.

Pour le groupe BLAST-like, 14 patients dont 5 enfants sont exclus de l'essai. 21 critères de non-inclusion ou d'exclusion ont été notifiés, soit 1 à 4 critères par patient. La **Figure 6** représente la répartition de ces critères pour le groupe BLAST-like. 7 patients ne répondent pas aux critères souhaités pour la LAL : 4 patients ont une MRD inférieure à 10^{-3} , 2 patients ont un taux de blastes dans la moelle osseuse supérieur à 5% et un autre a une LAL avec atteinte du SNC. Au niveau des critères biologiques, 4 patients présentent un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL, 2 patients comptent moins de 1000 PNN par microlitre et 1 patient possède un bilan hépatique perturbé avec un taux d'alanine aminotransférases (ALAT) égal à 4 fois la normale. Enfin, 1 patient a reçu une association blinatumomab – rituximab et un autre a été traité par blinatumomab après avoir eu une allogreffe de CSH.

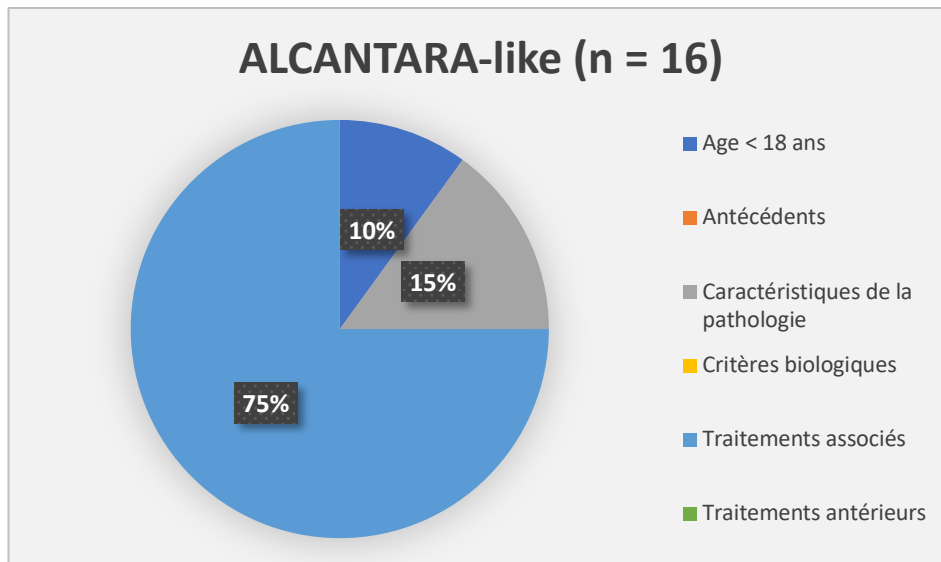


Figure 5 : Répartition des critères de non-inclusion des patients dans le groupe ALCANTARA-like (en pourcentage)

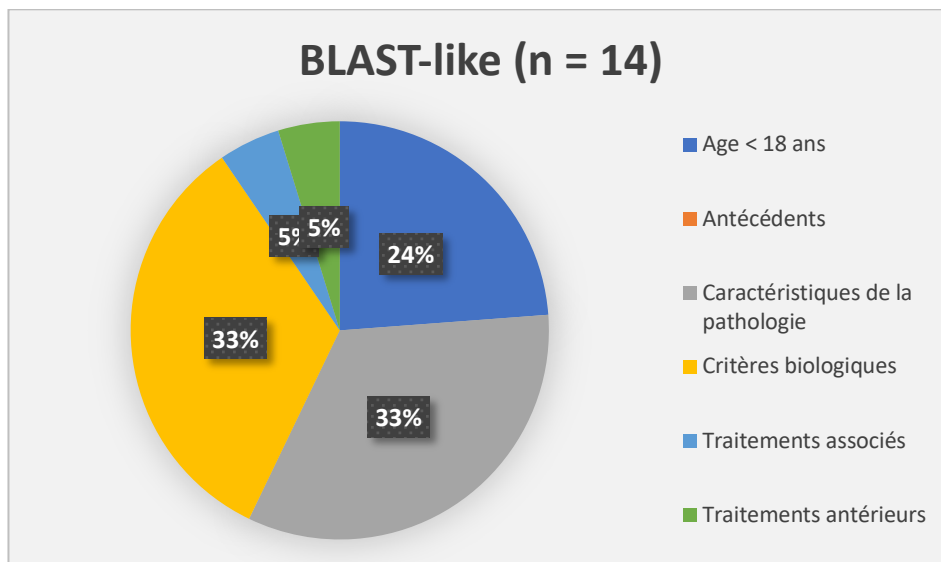


Figure 6 : Répartition des critères de non-inclusion des patients dans le groupe BLAST-like (en pourcentage)

III. 3. Résultats obtenus après traitement par blinatumomab

Sur les 33 patients ayant obtenu une réponse favorable sous blinatumomab, 29 ont ensuite reçu une allogreffe de CSH : 4 dans TOWER-like, 12 dans ALCANTARA-like et 13 dans BLAST-like (**Figure 7**). Les 4 autres patients ont suivi un traitement d'entretien (2 patients), un traitement de consolidation (1 patient) ou un suivi médical seul (patient ayant reçu une allogreffe de sang placentaire avec augmentation de la MRD à 3 mois, qui s'est négativée après 5 cures de blinatumomab).

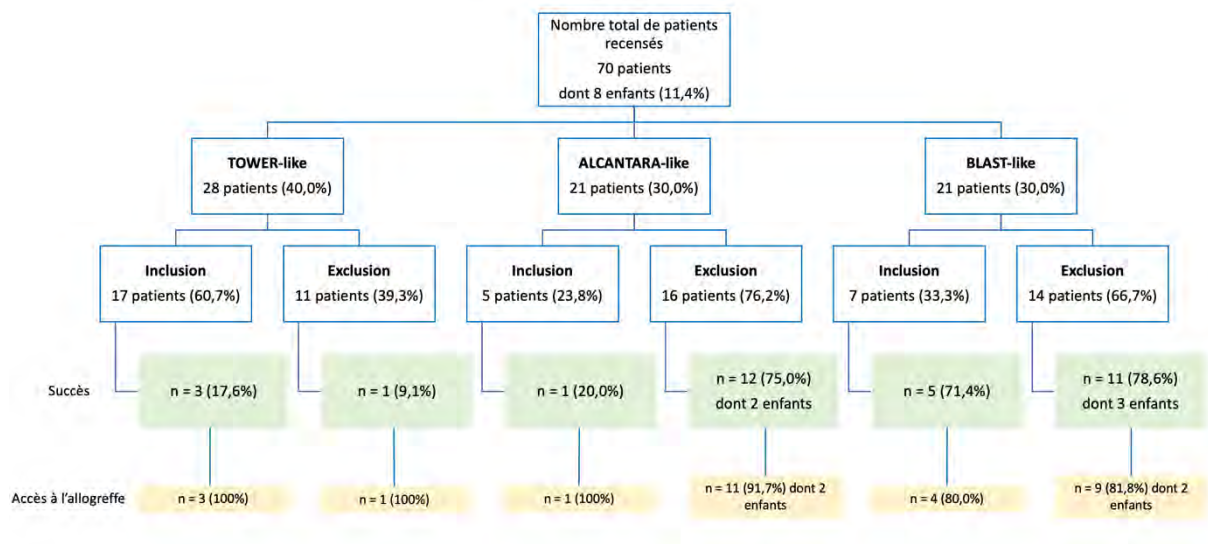


Figure 7 : Répartition des patients ayant eu accès à l'allogreffe après leur traitement par blinatumomab

Légende : n : nombre de patients

Par ailleurs, 7 patients ont présenté pendant la cure de blinatumomab des EI pendant la cure de blinatumomab ayant nécessité l'arrêt du traitement. Les principaux EI retrouvés dans les comptes-rendus médicaux sont les suivants :

- Syndrome de relargage cytokinique avec fièvre, frissons, hyperferritinémie, pancytopenie, cytolysé hépatique, syndrome inflammatoire
- État de mal convulsif
- Troubles de la conscience, aphasie, tremblement des extrémités avec un électroencéphalogramme (EEG) qui retrouve un tracé lent avec un aspect encéphalitique
- Encéphalopathie avec syndrome confusionnel
- Encéphalopathie avec syndrome cérébelleux statique et cinétique, nystagmus, confusion et ralentissement psychomoteur

Enfin, parmi les 70 patients de l'étude, 6 présentent une LAL avec une atteinte du SNC : ces 6 patients sont en échec après le traitement par blinatumomab ou ont présenté des EI ayant nécessité l'arrêt du traitement.

Concernant le groupe de patients ayant une LAL avec chromosome de Philadelphie positif (groupe ALCANTARA-like, 21 patients), 13 succès et 6 échecs ont été observés, tous critères de non-inclusion et d'exclusion confondus (et 2 arrêts de traitement pour EI dont un avec une

association blinatumomab-ITK). La répartition des associations de traitement est exposée dans le **Tableau 4**.

Médicaments associés au blinatumomab	Succès (N = 13)	Échec (N = 6)
Dasatinib – n (%)	1 (7,7)	1 (16,7)
Ponatinib – n (%)	10 (76,9)	0 (0,0)
Rituximab – n (%)	0 (0,0)	1 (16,7)
Rituximab + ponatinib – n (%)	1 (7,7)	0 (0,0)
Pas d'association – n (%)	1 (7,7)	4 (66,7)

Tableau 4 : Proportion de chaque association de traitement dans chacune des issues (succès et échec) pour le groupe ALCANTARA-like

Légende : N : nombre total de patients, n : nombre de patients

III. 4. Cas particuliers

Parmi les 70 patients de l'étude, 4 ont reçu un deuxième traitement par blinatumomab dans le cadre de la prise en charge de leur LAL (**Tableau 5**).

Patient	1 ^{ère} cure			2 ^{ème} cure		
	Groupe	Inclusion	Devenir	Groupe	Inclusion	Devenir
1	BLAST-like	Non (PNN <1000/ μ L)	Réussite, accès à l'allogreffe	BLAST-like	Non (patient ayant déjà reçu du blina)	Échec
2	BLAST-like	Non (association au rituximab)	Réussite, accès à l'allogreffe	TOWER-like	Non (patient ayant déjà reçu du blina)	Échec
3	BLAST-like	Oui	Réussite, mise en place du traitement d'entretien	TOWER-like	Non (patient ayant déjà reçu le blina)	RC et MRD inférieure à 10^{-4} . Surveillance. Rechute 4 mois plus tard
4	TOWER-like	Oui	Échec	BLAST-like	Non (patient ayant déjà reçu du blina et une allogreffe)	Échec

Tableau 5 : Présentation des 4 cas de patients ayant reçu à deux reprises le blinatumomab

Légende : blina : blinatumomab, MRD : maladie résiduelle minimale, PNN : polynucléaires neutrophiles, RC : rémission complète

IV. Discussion / Conclusion

Sur les 70 patients sélectionnés dans cette étude, 41 n'ont pas été éligibles à « participer » à l'un des 3 EC (soit une proportion de 58,6%). Parmi eux, 24 ont eu une issue favorable après le traitement par blinatumomab (soit 58,5% des patients non éligibles) avec un accès à l'allogreffe possible pour 21 patients de ce groupe.

Cette étude présente une population jeune avec une médiane d'âge de 50,3 ans et une répartition homogène du genre (44,3% de femmes et 55,7% d'hommes, **Tableau 1**).

La répartition des patients est similaire et homogène pour les paramètres genre et âge dans les groupes TOWER-like et ALCANTARA-like. En revanche, le groupe BLAST-like présente une population en majorité masculine et jeune (médiane d'âge de 33,9 ans, voir **Tableau 2**). Ce groupe compte également plus de la moitié des enfants de l'étude (5 enfants sur 8, soit 62,5%). Au niveau des données démographiques du groupe de patients non éligibles à « participer » à l'un des 3 EC (**Tableau 3**), la répartition du genre est similaire avec le groupe des patients éligibles. Cependant il est important de noter que la médiane d'âge du groupe non éligible est inférieure de 10 ans par rapport au groupe contrôle (médianes de 46,7 et 56,9 ans respectivement). Cette différence peut principalement s'expliquer par la présence de 8 enfants dans ce groupe.

Sur les 70 patients de l'étude, seulement 29 ont été inclus dans un des trois groupes (**Figure 3**). Cela veut dire que 58,6% des patients n'ont pas répondu à au moins un critère d'inclusion ou ont présenté au moins un critère d'exclusion lors de la phase de screening de chacun des essais. TOWER-like présente le taux d'inclusion le plus important (plus de 60% de patients inclus). Cette tendance est inversée pour les deux autres groupes. Concernant les raisons de la non-éligibilité des patients à « participer » à un des essais (voir **Figures 4 à 6**), de manière générale, les 3 groupes ne présentent pas la même répartition des critères de non-inclusion.

Pour le groupe TOWER-like, 39% des critères de non-inclusion sont représentés par la catégorie « caractéristiques de la pathologie ». Cette catégorie est principalement représentée par l'atteinte du SNC qui est retrouvée chez 4 patients dans ce groupe (sur un total de 6 dans l'étude). A noter que l'ensemble des patients ayant présenté une atteinte du SNC, dans cette étude, ont arrêté le traitement par blinatumomab devant la notification d'EI ou de résultats non favorables.

Pour le groupe ALCANTARA-like, 75% des critères de non-éligibilité sont dus aux médicaments associés au blinatumomab. La majorité des traitements associés au blinatumomab

sont les ITK qui agissent sur l'enzyme produite par le réarrangement BCR-ABL, aussi appelé chromosome de Philadelphie.

Pour le groupe BLAST-like, les catégories les plus représentées pour les critères de non-inclusion sont celles des critères biologiques et des caractéristiques de la pathologie suivie de près par l'âge inférieur à 18 ans. Les critères biologiques demandés dans cet essai sont des critères de rémission, comme par exemple le taux d'hémoglobine, le taux de plaquettes, le taux de blastes, etc. Dans le cas de cette étude, les patients ont souvent présenté des valeurs biologiques à la limite des valeurs souhaitées. BLAST-like est également le groupe comptant le plus d'enfants et celui où les caractéristiques de la pathologie telles que la maladie résiduelle minimale (4 patients avaient une valeur de MRD comprise entre 10^{-3} et la valeur limite de quantification) n'étaient pas respectées.

33 patients sur 70 ont eu une issue favorable après la cure de blinatumomab. Parmi ces 33 succès, 24 sont retrouvés chez des patients qui n'auraient pas pu recevoir le blinatumomab au moment de la randomisation officielle dans les EC (soit 72,7% des succès). 21 des patients non éligibles à « participer » aux essais et ayant eu un succès sous blinatumomab ont pu bénéficier d'une allogreffe de CSH (sur un total de 29 patients allogreffés) (**Figure 7**). Dans le groupe ALCANTARA-like, 92,3% des succès rapportés sont notifiés avec l'association blinatumomab – ITK (**Figures 3 et 5, Tableau 4**). Et parmi l'ensemble des associations blinatumomab – ITK utilisées dans cette étude, l'association au ponatinib ne rapporte aucun échec. La confirmation de l'efficacité de cette association pour une utilisation en routine chez les patients présentant une LAL avec chromosome de Philadelphie positif pourrait être intéressante car elle n'est actuellement pas inscrite dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du blinatumomab. De très bons résultats sont également notés dans le groupe BLAST-like. Les raisons potentielles de cette efficacité peuvent être la présentation de critères biologiques à la limite des valeurs souhaitées, un taux de MRD inférieur à 10^{-3} ou encore un schéma d'administration du blinatumomab différent de celui des deux autres essais (pas d'augmentation progressive de la dose journalière entre la 1^{ère} semaine d'administration et les 3 semaines suivantes).

La ré-administration de blinatumomab après un premier traitement n'est pas une indication validée actuellement (que ce soit après un succès ou un échec).

Concernant les antécédents neurologiques, 6 patients présentaient une atteinte du SNC préliminaire à la cure de blinatumomab. Chacun d'eux a été en échec de traitement ou a présenté des EI à type de syndrome de relargage cytokinique et/ou de neurotoxicité. L'absence d'atteinte

neurologique préliminaire au traitement par blinatumomab semble être un critère indispensable à respecter afin d'augmenter les chances de réussite du traitement.

Depuis la publication des 3 EC présentés ci-dessus, le RCP du blinatumomab a pris en compte les enfants à partir d'1 an pour deux indications¹⁰². Ils ne peuvent recevoir le blinatumomab que lorsqu'ils sont « *chromosome de Philadelphie négatif et réfractaires ou en rechute après au moins deux lignes de traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure* ». La deuxième indication nécessite de présenter une « *LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation* ». Dans notre étude, 7 des 8 enfants ont reçu le blinatumomab dans le cadre d'indications non retrouvées dans le RCP (essais BLAST et ALCANTARA). 5 d'entre eux ont eu une issue favorable (2 dans ALCANTARA-like et 3 dans BLAST-like). De nombreux EC sont actuellement en cours pour évaluer le blinatumomab chez les enfants avec une MRD positive ou après une allogreffe de CSH.

Lors de la répartition de chacun des patients dans un des 3 EC, le paramètre « LAL à précurseur B » n'a pas été pris en compte en raison de la faible fréquence de notification dans les courriers médicaux.

L'effectif de cette étude s'est révélé trop faible pour pouvoir comparer certains résultats à ceux obtenus dans les EC. Cela aurait permis de comparer le taux d'allogreffes de CSH chez les sujets inclus dans chacun des essais. Un effectif plus important aurait également rendu possible la réflexion sur les mutations génétiques présentées par certains patients.

Il est important de rappeler que les EC sont des études protocolisées pour lesquelles les patients sont triés selon une liste de critères d'inclusion et d'exclusion bien définie afin d'avoir des patients qui se ressemblent d'un point de vue clinique. Les résultats de ces essais sont donc objectifs et représentatifs de la population qui a été sélectionnée. Cependant après l'obtention de l'AMM (en « vraie-vie »), les patients qui sont traités ne ressemblent pas en tous points à la population sélectionnée dans les essais. Cela peut expliquer le décalage que l'on observe entre les données d'efficacité de « vraie-vie » et les résultats communiqués par les EC.

Enfin, cette étude soulève une notion importante, qui ne doit pas être oubliée lorsque l'on parle du blinatumomab : la déclaration EI tels que le syndrome de relargage cytokinique et les EI

neurologiques. Ces derniers font l'objet de la partie suivante, dans le cadre d'une étude sur les divergences rencontrées entre les EC et la base mondiale de Pharmacovigilance VigiBase®.

Partie V : Étude des différences entre les données des effets indésirables neurologiques retrouvés dans la banque mondiale de Pharmacovigilance (VigiBase®) et ceux rapportés dans les essais cliniques

I. Introduction

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique connu pour être souvent à l'origine d'EI neurologiques (et de syndrome de relargage cytokinique). Ces effets peuvent s'expliquer par une activation de l'endothélium et une adhésion des cellules T à cet endothélium (voir **Partie III, sous partie 3.15.2**). Ces effets peuvent aller jusqu'à engager le pronostic vital du patient dans certains cas. Depuis la commercialisation du blinatumomab en 2015, de nombreux EI neurologiques (EIN) ont été rapportés dans la base mondiale de Pharmacovigilance VigiBase®, sans savoir s'ils sont similaires à ceux décrits dans les EC.

Le but de cette étude est de décrire la dispersion des EIN issus des EC par rapport à celle obtenue avec VigiBase® en 2020 et en 2022.

II. Matériels et méthode

II. 1. Patients

Le premier groupe de patients a été constitué à partir de la base de données mondiale de Pharmacovigilance VigiBase®. L'ensemble des données des patients ayant exprimé au moins un EIN sous blinatumomab ont été extraites depuis la commercialisation du médicament jusqu'aux dates de recueil. Deux recueils ont été réalisés : le premier le 06 septembre 2020 et le second le 14 août 2022. Aucun critère d'exclusion n'a été appliqué.

Le second groupe de patients a été formé à partir des données des EC, recueillies sur le site *clinicaltrials.gov*. Les données ont été extraites le 06 septembre 2020 et le 14 août 2022.

Concernant le premier recueil fait le 06 septembre 2020, les EC étudiant le médicament blinatumomab ont été recherchés (soit 66 EC). Les essais ayant le statut « terminé » ou « complété » ont ensuite été sélectionnés (soit 14 EC). Enfin les EC ayant des résultats publiés ont été retenus (soit 11 EC, voir **Tableau 6**).

Numéro NCT	Titre de l'essai clinique	Age	Médicament	Nb de patients analysés	Auteurs
NCT02000427	Blinatumomab chez les adultes atteints de LAL récidivante/réfractaire à prédominance B positive au test Philadelphie	≥ 18 ans	Blinatumomab	45	Martinelli <i>et al.</i> ¹⁰⁴
NCT02013167	Blinatumomab <i>versus</i> chimiothérapie standard chez les patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire	≥ 18 ans	Blinatumomab	267	Kantarjian <i>et al.</i> ¹⁰³
			Chimiothérapie standard	109	
NCT01209286	Étude du BiTE® Blinatumomab (MT103) chez les patients adultes atteints de LAL à prédominance B récidivante ou réfractaire	≥ 18 ans	Blinatumomab	36	Topp <i>et al.</i> ¹⁰⁶
NCT01207388	Étude confirmatoire de phase II sur le blinatumomab (MT103) chez des patients atteints de MRD dans le cadre d'une LAL à précurseurs B	≥ 18 ans	Blinatumomab	116	Gökbuget <i>et al.</i> ¹⁰⁵
NCT02412306	Étude du blinatumomab chez des patients japonais atteints de LAL récidivante ou réfractaire de type B	Enfant, adulte, personne âgée	Blinatumomab	66	Kiyoi <i>et al.</i> ¹⁰⁷
NCT03023878	Innocuité et efficacité du blinatumomab chez les sujets atteints d'un DLBCL à haut risque récemment diagnostiqué	18 ans à 100 ans	Blinatumomab	28	Katz <i>et al.</i> ¹⁰⁸
NCT01741792	Étude clinique avec le blinatumomab chez des patients atteints de DLBCL récidivant ou réfractaire	≥ 18 ans	Blinatumomab	25	Viardot <i>et al.</i> ¹⁰⁹
NCT01466179	Étude clinique avec le blinatumomab chez des patients atteints de LAL récidivante/réfractaire à précurseur B	≥ 18 ans	Blinatumomab	189	Topp <i>et al.</i> ¹¹⁰

NCT01471782	Étude clinique avec le blinatumomab chez les enfants et les adolescents atteints de LAL B récidivante ou réfractaire	Jusqu'à 17 ans	Blinatumomab	93	Von Stackelberg <i>et al.</i> ¹¹¹
NCT00560794	Étude de phase II du BiTE® Blinatumomab (MT103) chez les patients atteints de la MRD d'une LAL à précurseur B	≥ 18 ans	Blinatumomab (MT103)	21	Klinger <i>et al.</i> ¹¹²
NCT00274742	Étude de sécurité de l'activateur bispécifique de cellules T Blinatumomab (MT103) chez des patients atteints de LNH en rechute	≥ 18 ans	Blinatumomab (MT103)	76	Goebeler <i>et al.</i> ¹¹³

Tableau 6 : Caractéristiques des essais cliniques retenus pour l'étude au 06 septembre 2020

Légende : BiTE® : Bispecific T-cell Engager, CSH : cellules souches hématopoïétiques, DLBCL : lymphome diffus à grandes cellules B, LAL : leucémie aiguë lymphoblastique, LNH : lymphome non-Hodgkinien, MRD : maladie résiduelle minimale, nb : nombre, NCT : national clinical trial

Le 14 août 2022, le second recueil a été effectué selon les mêmes conditions : 91 EC ont été retrouvés sur le site *clinicaltrials.gov* dont 23 avec le statut « terminé » ou « complété ». Parmi ces EC, 14 ont publié des résultats (voir le **Tableau 6** et le **Tableau 7** pour les 3 EC supplémentaires).

II. 2. Design de l'étude

C'est une étude rétrospective et descriptive. Les EIN exprimés sous blinatumomab dans *VigiBase*® ont été confrontés aux EIN retrouvés dans les EC sélectionnés pour les deux dates de recueil. Chaque EIN relevé dans *VigiBase*® ou les EC correspondait à un Lowest Level Term (LLT) ou à un Preferred Term (PT). Dans le but d'harmoniser cette base de données, nous avons choisi de ne traiter que des EI exprimés en terme PT. Pour cela, chaque terme LLT a été relié à son terme PT correspondant selon le dictionnaire médical pour les activités réglementaires (classification MedDRA) (**Figure 8**). Chaque terme PT a ensuite été relié à ses High Level Term (HLT) et High Level Group Term (HLGT) pour le System Organ Class (SOC) « Affections du système nerveux ».

Numéro NCT	Titre de l'essai clinique	Age	Médicament	Nb de patients analysés	Auteurs
NCT03476239	Efficacité et innocuité de l'anticorps BiTE® Blinatumomab chez des sujets adultes chinois atteints de LAL récidivante ou réfractaire de type B	≥ 18 ans	Blinatumomab	120	Zhou <i>et al.</i> ¹¹⁴
NCT03298412	Effet du blinatumomab sur la MRD chez les sujets atteints de DLBCL après une greffe autologue de CSH	18 ans à 100 ans	Blinatumomab	1	
NCT02910063	Étude visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du blinatumomab chez les sujets atteints de LNH à cellules B agressives récidivantes/réfractaires	≥ 18 ans	Blinatumomab	41	Coyle <i>et al.</i> ¹¹⁵

Tableau 7 : *Caractéristiques des essais cliniques retenus pour l'étude entre le 06 septembre 2020 et le 14 août 2022*

Légende : BiTE® : Bispecific T-cell Engager, CSH : cellules souches hématopoïétiques, DLBCL : lymphome diffus à grandes cellules B, LAL : leucémie aiguë lymphoblastique, LNH : lymphome non-Hodgkinien, MRD : maladie résiduelle minimale, nb : nombre, NCT : national clinical trial

Pour les EC, la même méthodologie a été utilisée. Il est à noter que, sur le site *clinicaltrials.gov*, les EI sont classés en « graves » et « autres (à l'exception des cas graves) ». Ces deux catégories ont été rassemblées en une catégorie unique d'EI dans le but de pouvoir comparer *VigiBase®* aux EC.

Le nombre de PT différents a ensuite été comptabilisé pour chaque sous-groupe (HLT et HLGT). Le calcul de la proportion de PT par HLT ou HLGT a été réalisé en divisant le nombre de PT dans un HLT ou HLGT donné par le nombre total de PT retrouvés dans chaque groupe (*VigiBase®* et EC).

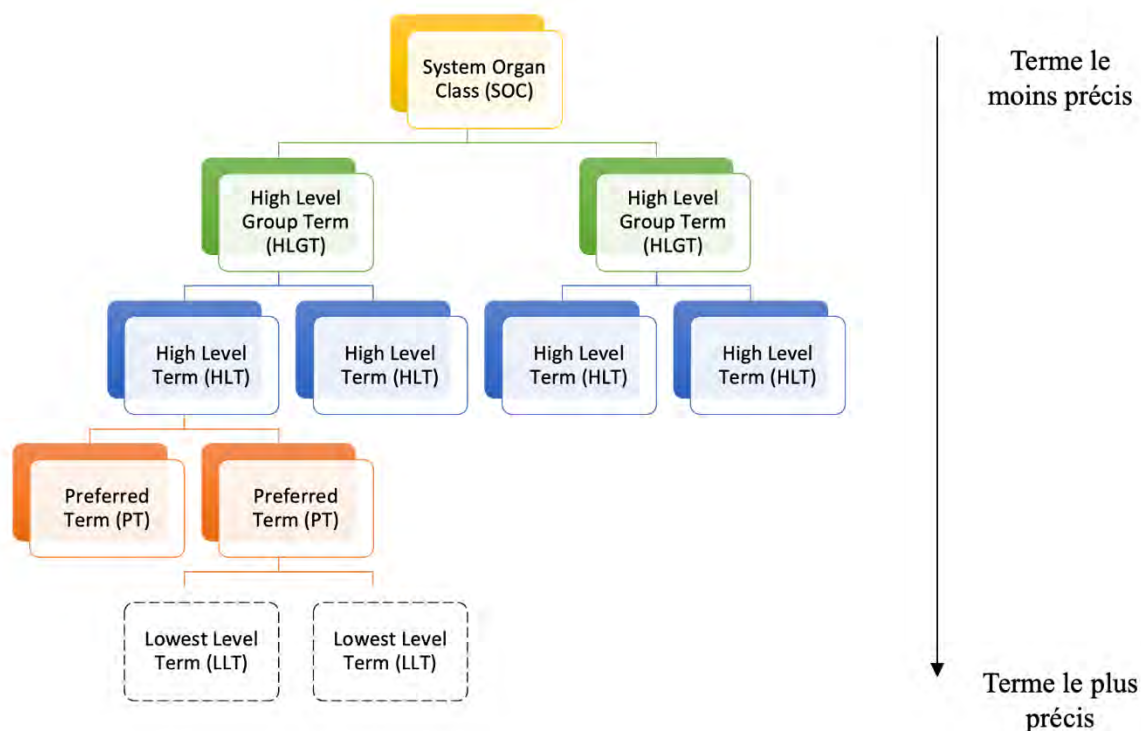


Figure 8 : Classification MedDRA

II. 3. Méthode d'analyse

Une analyse descriptive des données à partir des deux sources a été réalisée avec une expression en moyenne +/- écart-type pour les variables quantitatives et en effectif et pourcentage pour les variables qualitatives.

III. Résultats

Entre le 21 mars 2013 (date de première déclaration dans VigiBase®) et le 06 septembre 2020, 873 patients ont présenté au moins un EIN contre 1254 lors du second recueil le 14 août 2022. Concernant les EC, 962 patients ont reçu le blinatumomab entre janvier 2015 (date de publication des premiers résultats des EC) et le 06 septembre 2020 contre 1124 le 14 août 2022. Le **Tableau 8** présente la répartition du sexe des patients aux différentes dates de recueil. Au 06/09/2020, la population extraite de VigiBase® comptait 41,0% de femmes et 46,3% d'hommes contre, respectivement, 40,3% et 46,6% en date du 14/08/2022. La **Figure 9** expose de manière graphique l'évolution de la répartition des patients dans les différentes classes d'âges entre le 06/09/2020 et le 14/08/2022. Les médianes d'âge se trouvent dans la catégorie d'âge « 45-64 ans » quelle que soit la date de recueil.

	1 ^{er} recueil : 06/09/2020 N = 873	2 ^{ème} recueil : 14/08/2022 N = 1254
Sexe		
Femme – n (%)	358 (41,0)	505 (40,3)
Homme – n (%)	404 (46,3)	584 (46,6)
Inconnu – n (%)	111 (12,7)	165 (13,2)

Tableau 8 : Répartition du sexe des patients ayant eu au moins un EIN (VigiBase®) au 06/08/2020 et au 14/08/2022

Légende : N : nombre total de patients, n : nombre de patients, % : pourcentage

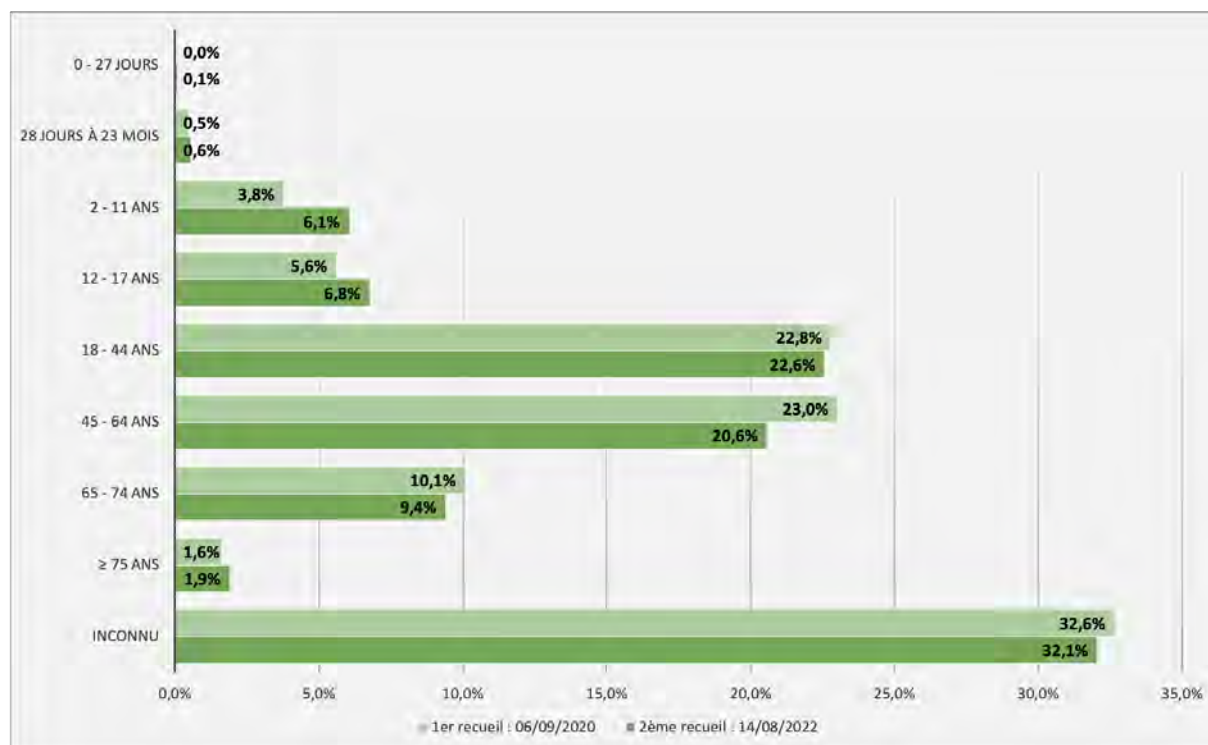


Figure 9 : Répartition dans les différentes classes d'âge des patients ayant exprimé au moins un EIN (VigiBase®) au 06/09/2020 et au 14/08/2022

III. 1. Description des effets indésirables neurologiques sous blinatumomab dans VigiBase® et les essais cliniques le 06 septembre 2020

En date du 06/09/2022, 141 termes PT différents ont été retrouvés (VigiBase® et EC confondus) dont 51 termes sont communs entre les deux groupes. 126 et 66 termes différents sont respectivement rapportés pour VigiBase® et les EC.

Dans le **Tableau 9**, 15 HLGT sont représentés par au moins un terme PT sur les 20 HLGT de la classification MedDRA pour le SOC « Affections du système nerveux » pour ce qui concerne VigiBase® contre 13 HLGT pour les EC.

Le HLGT « Troubles neurologiques *non classés ailleurs* (NCA) » est le groupe de termes le plus représenté dans les deux groupes de patients avec 48 termes sur 126 pour VigiBase® (38,10%) contre 29 termes sur 66 pour les EC (43,9%). Ce HLGT n'apparaît donc pas plus fréquemment dans VigiBase® que dans les EC.

Effets indésirables neurologiques (HLGT)	Vigibase® N = 126	Essais cliniques N = 66
Troubles neurologiques NCA – n (%)	48 (38,10)	29 (43,94)
Troubles des mouvements (incl parkinsonisme) – n (%)	15 (11,90)	8 (12,12)
Troubles vasculaires du système nerveux central – n (%)	14 (11,11)	4 (6,06)
Troubles des nerfs crâniens (excl tumeurs) – n (%)	9 (7,14)	4 (6,06)
Crises épileptiques (incl sous-type) – n (%)	8 (6,35)	5 (7,58)
Déficiences mentales – n (%)	7 (5,56)	3 (4,55)
Encéphalopathies – n (%)	5 (3,97)	4 (6,06)
Neuropathies périphériques – n (%)	4 (3,17)	3 (4,55)
Augmentation de la pression intracrânienne et hydrocéphalies – n (%)	4 (3,17)	0 (0)
Céphalées – n (%)	3 (2,38)	1 (1,52)
Troubles de la structure cérébrale – n (%)	3 (2,38)	0 (0)
Troubles de la moelle épinière et des racines nerveuses – n (%)	2 (1,59)	2 (3,03)
Affections démyélinisantes – n (%)	2 (1,59)	0 (0)
Troubles neuromusculaires – n (%)	1 (0,79)	1 (1,52)

Troubles du sommeil (incl sous-types) – n (%)	1 (0,79)	1 (1,52)
Troubles neurologiques de l’œil – n (%)	0 (0)	1 (1,52)

Tableau 9 : Effets indésirables neurologiques (HLGT) sous blinatumomab retrouvés dans Vigibase® versus les essais cliniques le 06 septembre 2022

Légende : excl : exclus, HLGT : High Level Group Term, incl : inclus, N : nombre total de patients, NCA : non classé ailleurs, n : nombre de patients, % : pourcentage

Afin d’étudier plus précisément la répartition des termes PT dans la classification MedDRA, le **Tableau 10** présente le nombre de PT dans chaque HLT (exprimé au moins une fois dans cette étude) du SOC « Affections du système nerveux ». 42 HLT sont représentés par au moins un PT sur les 108 HLT neurologiques existants pour le groupe Vigibase® contre 29 pour le groupe EC. Deux HLT sont représentés en proportions équivalentes (7,14%) dans Vigibase® : « Hémorragie du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux » et « Signes et symptômes NCA ». Ces termes apparaissent tous deux plus fréquemment en routine que dans les essais. Quant aux EC, les termes HLT apparaissant le plus fréquemment sont « Perturbations de la conscience NCA » et « Paresthésies et dysesthésies » avec une proportion de 7,58% chacun. Leurs fréquences restent cependant plus importantes dans les EC que dans Vigibase®.

Effets indésirables neurologiques (HLT)	Vigibase® N = 126	Essais cliniques N = 66
Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux – n (%)	9 (7,14)	3 (4,55)
Signes et symptômes neurologiques NCA – n (%)	9 (7,14)	2 (3,03)
Perturbations de la conscience NCA – n (%)	8 (6,35)	5 (7,58)
Perturbations de la coordination et de l’équilibre – n (%)	8 (6,35)	4 (6,06)
Crises et troubles convulsifs NCA – n (%)	7 (5,56)	4 (6,06)
Paralysies et parésies (excl d’un nerf crânien) – n (%)	7 (5,56)	2 (3,03)
Paresthésies et dysesthésies – n (%)	5 (3,97)	5 (7,58)
Dysfonction corticale NCA – n (%)	5 (3,97)	4 (6,06)
Anomalies sensorielles NCA – n (%)	4 (3,17)	4 (6,06)
Encéphalopathies NCA – n (%)	4 (3,17)	3 (4,55)
Tremblement (excl congénital) – n (%)	4 (3,17)	3 (4,55)

Anomalies de la parole et du langage – n (%)	4 (3,17)	2 (3,03)
Affections du système nerveux NCA – n (%)	4 (3,17)	2 (3,03)
Affections du nerf crânien facial – n (%)	3 (2,38)	2 (3,03)
Déficiência mentale (excl démence et perte de mémoire) – n (%)	3 (2,38)	2 (3,03)
Pertes de mémoire (excl démence) – n (%)	3 (2,38)	1 (1,52)
Thromboses des veines et des sinus cérébrovasculaires – n (%)	3 (2,38)	0 (0)
Affections de la structure cérébrale NCA – n (%)	3 (2,38)	0 (0)
Dyskinésies et mouvements anormaux NCA – n (%)	2 (1,59)	3 (4,55)
Neuropathies périphériques NCA – n (%)	2 (1,59)	3 (4,55)
Événements cérébrovasculaires transitoires – n (%)	2 (1,59)	1 (1,52)
Affections du trijumeau – n (%)	2 (1,59)	1 (1,52)
Céphalées NCA – n (%)	2 (1,59)	1 (1,52)
Troubles des nerfs crâniens NCA – n (%)	2 (1,59)	0 (0)
Affections démyélinisantes NCA – n (%)	2 (1,59)	0 (0)
Affections hydrocéphaliques – n (%)	2 (1,59)	0 (0)
Troubles liés à la pression intracrânienne augmentée – n (%)	2 (1,59)	0 (0)
Affections de la moelle épinière et des racines nerveuses NCA – n (%)	1 (0,79)	2 (3,03)
Encéphalopathies toxiques et métaboliques – n (%)	1 (0,79)	1 (1,52)
Crises convulsives généralisées tonico-cloniques – n (%)	1 (0,79)	1 (1,52)
Troubles de la motilité oculaire – n (%)	1 (0,79)	0 (0)
Affections du nerf optique NCA – n (%)	1 (0,79)	0 (0)
Céphalées migraineuses – n (%)	1 (0,79)	0 (0)
Démences (excl du type Alzheimer) – n (%)	1 (0,79)	0 (0)
Dystonies – n (%)	1 (0,79)	0 (0)
Maladie de Parkinson et parkinsonisme – n (%)	1 (0,79)	0 (0)
États comateux – n (%)	1 (0,79)	0 (0)
Affections neuromusculaires NCA – n (%)	1 (0,79)	0 (0)
Polyneuropathies aiguës – n (%)	1 (0,79)	0 (0)
Mononeuropathies – n (%)	1 (0,79)	0 (0)

Narcolepsie et hypersomnie – n (%)	1 (0,79)	0 (0)
Troubles de la moelle épinière lombaire et des racines nerveuses – n (%)	1 (0,79)	0 (0)
Affections du nerf vague – n (%)	0 (0)	1 (1,52)
Anomalies des réflexes – n (%)	0 (0)	1 (1,52)
Troubles visuels neurologiques NCA – n (%)	0 (0)	1 (1,52)
Tonicité musculaire anormale – n (%)	0 (0)	1 (1,52)
Perturbations du sommeil NCA – n (%)	0 (0)	1 (1,52)
Affections vasculaires du système nerveux central NCA – n (%)	0 (0)	0 (0)
Absences épileptiques – n (%)	0 (0)	0 (0)
Crises convulsives partielles simples NCA – n (%)	0 (0)	0 (0)

Tableau 10 : Effets indésirables neurologiques (HLT) sous blinatumomab retrouvés dans Vigibase® versus les essais cliniques le 06 septembre 2022

Légende : excl : exclus, HLT : High Level Term, incl : inclus, N : nombre total de patients, n : nombre de patients, NCA : non classé ailleurs, % : pourcentage

III. 2. Description des effets indésirables neurologiques sous blinatumomab dans Vigibase® et les essais cliniques le 14 août 2022

Au total, 160 termes PT différents ont été retrouvés dont 54 termes sont communs entre Vigibase® et les EC. 148 et 66 termes différents sont respectivement rapportés pour Vigibase® et les EC.

Dans le **Tableau 11**, 15 HLT sont représentés par au moins un terme PT sur les 20 HLT de la classification MedDRA pour le SOC « Affections du système nerveux » pour ce qui concerne Vigibase® contre 13 HLT pour les EC.

« Troubles neurologiques NCA » est le HLT possédant la plus grande fréquence d'apparition dans les deux groupes de patients. Ce groupe de termes reste cependant plus fréquent dans le groupe EC avec une proportion de 43,94% (contre 36,49% dans Vigibase®).

Effets indésirables neurologiques (HLGT)	Vigibase® N = 148	Essais cliniques N = 66
Troubles neurologiques NCA – n (%)	54 (36,49)	29 (43,94)
Troubles des mouvements (incl parkinsonisme) – n (%)	20 (13,51)	8 (12,12)
Troubles vasculaires du système nerveux central – n (%)	16 (10,81)	4 (6,06)
Crises épileptiques (incl sous-type) – n (%)	10 (6,76)	5 (7,58)
Troubles des nerfs crâniens (excl tumeurs) – n (%)	10 (6,76)	4 (6,06)
Encéphalopathies – n (%)	8 (5,41)	4 (6,06)
Déficiences mentales – n (%)	8 (5,41)	3 (4,55)
Neuropathies périphériques – n (%)	5 (3,38)	3 (4,55)
Augmentation de la pression intracrânienne et hydrocéphalies – n (%)	4 (2,70)	0 (0)
Troubles de la moelle épinière et des racines nerveuses – n (%)	3 (2,03)	2 (3,03)
Céphalées – n (%)	3 (2,03)	1 (1,52)
Troubles de la structure cérébrale – n (%)	3 (2,03)	0 (0)
Affections démyélinisantes – n (%)	2 (1,35)	0 (0)
Troubles neuromusculaires – n (%)	1 (0,68)	1 (1,52)
Troubles du sommeil (incl sous-types) – n (%)	1 (0,68)	1 (1,52)
Troubles neurologiques de l'œil – n (%)	0 (0)	1 (1,52)

Tableau 11 : Effets indésirables neurologiques (HLGT) sous blinatumomab retrouvés dans Vigibase® versus les essais cliniques le 14 août 2022

Légende : excl : exclus, HLGT : High Level Group Term, incl : inclus, N : nombre total de patients, n : nombre de patients, NCA : non classé ailleurs, % : pourcentage

Le **Tableau 12** présente le nombre de PT dans chaque HLT (exprimé au moins une fois dans cette étude) du SOC « Affections du système nerveux ». 45 HLT différents sont notifiés pour VigiBase® contre 29 dans les EC. Les termes « Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux » et « Signes et symptômes neurologiques NCA » sont les HLT les plus fréquemment retrouvés dans VigiBase® et sont également plus couramment notifiés dans ce groupe que dans les EC. Concernant les EC, les termes « Perturbations de la conscience NCA » et « Paresthésies et dysesthésies » ont la fréquence d'apparition la plus importante avec 7,58% chacun et sont retrouvés plus fréquemment dans les EC qu'en routine.

Effets indésirables neurologiques (HLT)	Vigibase® N = 148	Essais cliniques N = 66
Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux – n (%)	10 (6,76)	3 (4,55)
Signes et symptômes neurologiques NCA – n (%)	10 (6,76)	2 (3,03)
Perturbations de la conscience NCA – n (%)	9 (6,08)	5 (7,58)
Perturbations de la coordination et de l'équilibre – n (%)	8 (5,41)	4 (6,06)
Paralysies et parésies (excl d'un nerf crânien) – n (%)	8 (5,41)	2 (3,03)
Crises et troubles convulsifs NCA – n (%)	7 (4,73)	4 (6,06)
Dysfonction corticale NCA – n (%)	6 (4,05)	4 (6,06)
Anomalies sensorielles NCA – n (%)	6 (4,05)	4 (6,06)
Dyskinésies et mouvements anormaux NCA – n (%)	6 (4,05)	3 (4,55)
Paresthésies et dysesthésies – n (%)	5 (3,38)	5 (7,58)
Anomalies de la parole et du langage – n (%)	5 (3,38)	2 (3,03)
Encéphalopathies NCA – n (%)	4 (2,70)	3 (4,55)
Tremblement (excl congénital) – n (%)	4 (2,70)	3 (4,55)
Affections du système nerveux NCA – n (%)	4 (2,70)	2 (3,03)
Encéphalopathies toxiques et métaboliques – n (%)	4 (2,70)	1 (1,52)
Pertes de mémoire (excl démence) – n (%)	4 (2,70)	1 (1,52)
Neuropathies périphériques NCA – n (%)	3 (2,03)	3 (4,55)
Affections du nerf crânien facial – n (%)	3 (2,03)	2 (3,03)
Déficience mentale (excl démence et perte de mémoire) – n (%)	3 (2,03)	2 (3,03)
Thromboses des veines et des sinus cérébrovasculaires – n (%)	3 (2,03)	0 (0)
Affections de la structure cérébrale NCA – n (%)	3 (2,03)	0 (0)
Affections de la moelle épinière et des racines nerveuses NCA – n (%)	2 (1,35)	2 (3,03)
Événements cérébrovasculaires transitoires – n (%)	2 (1,35)	1 (1,52)
Affections du trijumeau – n (%)	2 (1,35)	1 (1,52)
Céphalées NCA – n (%)	2 (1,35)	1 (1,52)
Troubles des nerfs crâniens NCA – n (%)	2 (1,35)	0 (0)

Affections démyélinisantes NCA – n (%)	2 (1,35)	0 (0)
Affections hydrocéphaliques – n (%)	2 (1,35)	0 (0)
Troubles liés à la pression intracrânienne augmentée – n (%)	2 (1,35)	0 (0)
Crises convulsives généralisées tonicocloniques – n (%)	1 (0,68)	1 (1,52)
Affections vasculaires du système nerveux central NCA – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Troubles de la motilité oculaire – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Affections du nerf optique NCA – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Céphalées migraineuses – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Démences (excl du type Alzheimer) – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Dystonies – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Maladie de Parkinson et parkinsonisme – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
États comateux – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Affections neuromusculaires NCA – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Polyneuropathies aiguës – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Mononeuropathies – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Absences épileptiques – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Crises convulsives partielles simples NCA – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Narcolepsie et hypersomnie – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Troubles de la moelle épinière lombaire et des racines nerveuses – n (%)	1 (0,68)	0 (0)
Affections du nerf vague – n (%)	0 (0)	1 (1,52)
Anomalies des réflexes – n (%)	0 (0)	1 (1,52)
Troubles visuels neurologiques NCA – n (%)	0 (0)	1 (1,52)
Tonicité musculaire anormale – n (%)	0 (0)	1 (1,52)
Perturbations du sommeil NCA – n (%)	0 (0)	1 (1,52)

Tableau 12 : Effets indésirables neurologiques (HLT) sous blinatumomab retrouvés dans Vigibase® versus les essais cliniques le 14 août 2022

Légende : excl : exclus, HLT : High Level Term, incl : inclus, N : nombre total de patients, n : nombre de patients, NCA : non classé ailleurs, % : pourcentage

IV. Discussion / Conclusion

La population de VigiBase® présente une répartition homogène du genre des patients quelle que soit la date de recueil des données. Les déclarations d'EIN sous blinatumomab sont notifiées à plus de 40% chez une population jeune (entre 18 et 64 ans). C'est également la population qui est la plus ciblée pour le traitement de la LAL du fait des indications du RCP du blinatumomab. Elle présente donc un risque plus important de développer ce type d'EI. Entre les deux dates de recueil, il est observé une augmentation de déclarations d'EIN chez les patients ayant moins de 18 ans. Cette augmentation pourrait s'expliquer par un nombre plus important de prescriptions de blinatumomab chez les enfants ce qui engendrerait un risque accru de présenter un EIN.

De manière générale, les EC sont plus attentifs à l'apparition d'EI et déclarent massivement l'ensemble de leurs observations. Dans le but de gommer une constatation habituelle de pharmacovigilance qui est la sous-déclaration des EI, nous avons opté pour la comparaison de proportions de PT dans chacun des sous-groupes HLT et HLGT, et non pour une comparaison des notifications faites pour chaque PT.

Il est important de noter que pour le groupe des EC, le nombre de PT est resté le même entre les deux recueils. Les tableaux récapitulatifs de la répartition des PT dans les différents HLGT et HLT sont donc similaires à presque deux ans d'intervalle.

Au 06 septembre 2020, 7 termes HLGT sont notifiés de manière plus fréquente dans VigiBase® par rapport aux EC :

- Troubles vasculaires du système nerveux central : +5,05% (par rapport aux EC)
- Augmentation de la pression intracrânienne et hydrocéphalies : +3,17%
- Troubles de la structure cérébrale : +2,38%
- Affections démyélinisantes : +1,59%
- Troubles des nerfs crâniens (excl tumeurs) : +1,08%
- Déficiences mentales : +1,01%
- Céphalées : +0,87%

Au 14 août 2022, 8 termes HLGT sont signalés plus fréquemment dans VigiBase® par rapport aux EC :

- Troubles vasculaires du système nerveux central : +4,75% (par rapport aux EC)
- Augmentation de la pression intracrânienne et hydrocéphalies : +2,70%
- Troubles de la structure cérébrale : +2,03%

- Troubles des mouvements (incl parkinsonisme) : +1,39%
- Affections démyélinisantes : +1,35%
- Déficiences mentales : +0,86%
- Troubles des nerfs crâniens (excl tumeurs) : +0,70%
- Céphalées : +0,51%

En presque 2 ans, 1 groupe d'HLGT neurologiques est apparu comme plus fréquent en routine que dans les EC : « Troubles des mouvements (incl parkinsonisme) ». Cette augmentation est principalement due à une augmentation des EIN appartenant au HLT « Dyskinésies et mouvements anormaux NCA » (entre les 2 recueils, le nombre de PT a été multiplié par 3 dans ce HLT).

Certaines catégories d'HLGT ont également vu leurs proportions augmenter dans le temps, pour le groupe VigiBase[®], sans pour autant dépasser les proportions retrouvées dans les EC : « Crises épileptiques (incl sous-type) », « Encéphalopathies », « Neuropathies périphériques » et « Troubles de la moelle épinière et des racines nerveuses ». Il semble donc opportun de surveiller l'apparition de ces EIN dans les années à venir.

Il est à noter que certains groupes de HLGT n'ont jamais été notifiés dans les EC : « Augmentation de la pression intracrânienne et hydrocéphalies », « Troubles de la structure cérébrale » et « Affections démyélinisantes ». 3 HLT sont également apparus entre les deux recueils de données : « Absences épileptiques », « Affections vasculaires du système nerveux central NCA » et « Crises convulsives partielles simples NCA ».

Les différentes présentations des données démographiques de chacun des EC présentés dans cette étude n'ont pas permis la comparaison aux données de VigiBase[®].

Pour conclure, il serait pertinent de réitérer cette étude d'ici quelques années afin de confirmer ces observations. Certaines catégories d'HLGT restent à surveiller à l'avenir, en particulier celle qui concerne les troubles des mouvements (dont le parkinsonisme) car celle-ci montre une évolution de la diversité des termes PT en presque deux ans.

CONCLUSION

Le début des années 2000 a été marqué par un tournant dans l'histoire des traitements de la LAL. L'arrivée sur le marché de médicaments de plus en plus ciblés a permis de limiter les EI sur les cellules saines. Un second tournant a été emprunté lors de découverte de thérapies capables de rediriger les cellules du système immunitaire contre les cellules tumorales. Le blinatumomab est un des exemples de cette nouvelle catégorie de traitement. La revue de la littérature exposée en Partie III de ce manuscrit montre toute la complexité de ce médicament, en particulier la cinétique et par conséquent la gestion atypique de l'administration de cet anticorps. En effet, un paramètre intrinsèque au blinatumomab demandant une grande adaptabilité du corps médical et infirmier lors de l'administration est la masse moléculaire du médicament. Le blinatumomab a une masse moléculaire de 55kDa pour une taille trois fois plus petite que celle d'un anticorps « normal ». La conséquence directe est une élimination rapide du médicament ce qui astreint à une perfusion continue pour avoir une efficacité du médicament. Il y a cependant un avantage à ce paramètre : la présentation d'EI sous blinatumomab peut être rapidement enrayée dès l'arrêt du traitement. C'est un avantage certain au regard des conséquences (mise en jeu du pronostic vital) que peuvent avoir certains EI comme le syndrome de relargage cytokinique ou encore les EI neurologiques. Le pharmacovigilant trouve donc sa place dans la surveillance de l'apparition de tels effets et endosse le rôle majeur d'informer et de mettre en garde le corps médical lorsqu'il existe une suspicion d'association causale entre un médicament et un évènement indésirable.

Bibliographie

- (1) *Diagnosis: Acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia and Lymphoma Society. <https://www.lls.org/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia/diagnosis> (accessed 2022-09-10).
- (2) Institut National du Cancer. *Définition leucémie*. e-cancer. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/L/leucemie> (accessed 2022-07-16).
- (3) Kampen, K. R. The Discovery and Early Understanding of Leukemia. *Leuk Res* **2012**, *36* (1), 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2011.09.028>.
- (4) Coller, B. S. Blood at 70: Its Roots in the History of Hematology and Its Birth. *Blood* **2015**, *126* (24), 2548–2560. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-659581>.
- (5) *Revue générale des leucémies - Hématologie et oncologie*. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-leuc%C3%A9mies> (accessed 2022-05-07).
- (6) Institut National du Cancer. *Types de cancer - Les cancers chez l'enfant*. e-cancer. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Les-cancers-chez-l-enfant/Types-de-cancer> (accessed 2022-07-16).
- (7) *InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Hémopathies malignes (cancers du sang) Leucémies aiguës (LAL & LAM) - L'épidémiologie*. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/leucemies-aigues/maladies/avant-propos.html/> (accessed 2022-04-27).
- (8) Gandemer, P. V.; Pellegrino, D. B. Offre et niveaux de soins : place de chacun des intervenants. **2015**, 41.
- (9) Wollman, A. J. M.; Nudd, R.; Hedlund, E. G.; Leake, M. C. From Animaculum to Single Molecules: 300 Years of the Light Microscope. *Open Biol* **2015**, *5* (4), 150019. <https://doi.org/10.1098/rsob.150019>.
- (10) Orchard, G.; Nation, B. *Cell Structure & Function*; OUP Oxford, 2015.
- (11) Piller, G. J. Leukaemia – a Brief Historical Review from Ancient Times to 1950. *British Journal of Haematology* **2001**, *112* (2), 282–292. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02411.x>.

- (12) Doyle, D. William Hewson (1739–74): The Father of Haematology. *British Journal of Haematology* **2006**, *133* (4), 375–381. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06037.x>.
- (13) Kay, A. B. Paul Ehrlich and the Early History of Granulocytes. *Microbiol Spectr* **2016**, *4* (4), 4.4.62. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MCHD-0032-2016>.
- (14) Cullen, P. Case of Splenitis Acutus. *Edinb Med Surg J* **1811**, *7* (26), 169–171.
- (15) Velpeau, A. Sur la résorption du pus et sur l’altération du sang dans les maladies. In *Revue médicale française et étrangère*; Paris, 1827.
- (16) Tobelem, G. *Histoires du sang*; Place des éditeurs, 2013.
- (17) Diamantis, A.; Magiorkinis, E.; Androutsos, G. Alfred François Donné (1801-78): A Pioneer of Microscopy, Microbiology and Haematology. *J Med Biogr* **2009**, *17* (2), 81–87. <https://doi.org/10.1258/jmb.2008.008040>.
- (18) Donné, A. *Cours de microscopie complémentaire des études médicales : anatomie microscopique et physiologie des fluides de l’économie.*; 1844.
- (19) Bennett, J. H. Article VI - On Leucocythemia, or Blood Containing an Unusual Number of Colourless Corpuscles. In *Professor Bennett on leucocythemia*; 1851.
- (20) Drews, J. Paul Ehrlich: Magister Mundi. *Nat Rev Drug Discov* **2004**, *3* (9), 797–801. <https://doi.org/10.1038/nrd1498>.
- (21) Tefferi, A. The History of Myeloproliferative Disorders: Before and after Dameshek. *Leukemia* **2008**, *22* (1), 3–13. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404946>.
- (22) Mehranfar, S.; Zeinali, S.; Hosseini, R.; Mohammadian, M.; Akbarzadeh, A.; Feizi, A. H. P. History of Leukemia: Diagnosis and Treatment from Beginning to Now. *Galen Medical Journal* **2017**, *6* (1), 12–22. <https://doi.org/10.31661/gmj.v6i1.702>.
- (23) *Leucémie - Lymphome : Définition - LeCancer.fr.* (accessed 2022-07-28).
- (24) Terwilliger, T.; Abdul-Hay, M. Acute Lymphoblastic Leukemia: A Comprehensive Review and 2017 Update. *Blood Cancer J* **2017**, *7* (6), e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>.
- (25) Alvarnas, J. C.; Brown, P. A.; Aoun, P.; Ballen, K. K.; Bellam, N.; Blum, W.; Boyer, M. W.; Carraway, H. E.; Coccia, P. F.; Coutre, S. E.; Cultrera, J.; Damon, L. E.; DeAngelo, D. J.; Douer, D.; Frangoul, H.; Frankfurt, O.; Goorha, S.; Millenson, M. M.; O’Brien, S.; Petersdorf, S. H.; Rao, A. V.; Terezakis, S.; Uy, G.; Wetzler, M.; Zelenetz, A. D.; Naganuma, M.; Gregory, K. M.; National Comprehensive Cancer Network. Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* **2012**, *10* (7), 858–914. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2012.0089>.

- (26) Emadi, A.; York Law, J. Leucémie aiguë lymphoblastique - Hématologie et oncologie. *Édition professionnelle du Manuel MSD*. May 2020.
- (27) Chantepie, S. Leucémie aiguë lymphoblastiques avec atteinte neuroméningée. 2015, pp 229–230.
- (28) Lissat, A.; van Schewick, C.; Steffen, I. G.; Arakawa, A.; Bourquin, J.-P.; Burkhardt, B.; Henze, G.; Mann, G.; Peters, C.; Sramkova, L.; Eckert, C.; von Stackelberg, A.; Chen-Santel, C. Other (Non-CNS/Testicular) Extramedullary Localizations of Childhood Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma—A Report from the ALL-REZ Study Group. *J Clin Med* **2021**, *10* (22), 5292. <https://doi.org/10.3390/jcm10225292>.
- (29) *Trisomie 21 (Syndrome de Down) - Problèmes de santé infantiles*. Manuels MSD pour le grand public. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-infantiles/anomalies-chromosomiques-et-g%C3%A9n%C3%A9tiques/trisomie-21-syndrome-de-down> (accessed 2022-08-05).
- (30) *Orphanet: Syndrome de Bloom*. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=125 (accessed 2022-08-04).
- (31) *Orphanet: Syndrome de Li Fraumeni*. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=524 (accessed 2022-08-04).
- (32) *Orphanet: Ataxie télangiectasie*. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=100 (accessed 2022-08-04).
- (33) Orphanet : La neurofibromatose 1, 2006.
- (34) Xu, H.; Yu, H.; Jin, R.; Wu, X.; Chen, H. Genetic and Epigenetic Targeting Therapy for Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cells* **2021**, *10* (12), 3349. <https://doi.org/10.3390/cells10123349>.
- (35) Safavi, S.; Paulsson, K. Near-Haploid and Low-Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia: Two Distinct Subtypes with Consistently Poor Prognosis. *Blood* **2017**, *129* (4), 420–423. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-743765>.
- (36) Holmfeldt, L.; Wei, L.; Diaz-Flores, E.; Walsh, M.; Zhang, J.; Ding, L.; Payne-Turner, D.; Churchman, M.; Andersson, A.; Chen, S.-C.; McCastlain, K.; Becksfort, J.; Ma, J.; Wu, G.; Patel, S. N.; Heatley, S. L.; Phillips, L. A.; Song, G.; Easton, J.; Parker, M.; Chen, X.; Rusch, M.; Boggs, K.; Vadodaria, B.; Hedlund, E.; Drenberg, C.; Baker, S.; Pei, D.; Cheng, C.; Huether, R.; Lu, C.; Fulton, R. S.; Fulton, L. L.; Tabib, Y.; Dooling, D. J.; Ochoa, K.; Minden, M.; Lewis, I. D.; To, L. B.; Marlton, P.; Roberts, A. W.; Raca, G.; Stock, W.; Neale, G.; Drexler, H. G.; Dickins, R. A.; Ellison, D. W.; Shurtleff, S. A.;

- Pui, C.-H.; Ribeiro, R. C.; Devidas, M.; Carroll, A. J.; Heerema, N. A.; Wood, B.; Borowitz, M. J.; Gastier-Foster, J. M.; Raimondi, S. C.; Mardis, E. R.; Wilson, R. K.; Downing, J. R.; Hunger, S. P.; Loh, M. L.; Mullighan, C. G. The Genomic Landscape of Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nat Genet* **2013**, *45* (3), 242–252. <https://doi.org/10.1038/ng.2532>.
- (37) *IKZF3 IKAROS family zinc finger 3 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/22806#summary> (accessed 2022-08-09).
- (38) Tasian, S. K.; Hunger, S. P. Genomic Characterization of Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia: An Opportunity for Precision Medicine Therapeutics. *Br J Haematol* **2017**, *176* (6), 867–882. <https://doi.org/10.1111/bjh.14474>.
- (39) Pui, C.-H.; Yang, J. J.; Hunger, S. P.; Pieters, R.; Schrappe, M.; Biondi, A.; Vora, A.; Baruchel, A.; Silverman, L. B.; Schmiegelow, K.; Escherich, G.; Horibe, K.; Benoit, Y. C. M.; Izraeli, S.; Yeoh, A. E. J.; Liang, D.-C.; Downing, J. R.; Evans, W. E.; Relling, M. V.; Mullighan, C. G. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol* **2015**, *33* (27), 2938–2948. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1636>.
- (40) Hunger, S. P.; Mullighan, C. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* **2015**, *373* (16), 1541–1552. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>.
- (41) Lilljebjörn, H.; Henningson, R.; Hyrenius-Wittsten, A.; Olsson, L.; Orsmark-Pietras, C.; von Palffy, S.; Askmyr, M.; Rissler, M.; Schrappe, M.; Cario, G.; Castor, A.; Pronk, C. J. H.; Behrendtz, M.; Mitelman, F.; Johansson, B.; Paulsson, K.; Andersson, A. K.; Fontes, M.; Fioretos, T. Identification of ETV6-RUNX1-like and DUX4-Rearranged Subtypes in Paediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Nat Commun* **2016**, *7*, 11790. <https://doi.org/10.1038/ncomms11790>.
- (42) Burmeister, T.; Gökbuget, N.; Schwartz, S.; Fischer, L.; Hubert, D.; Sindram, A.; Hoelzer, D.; Thiel, E. Clinical Features and Prognostic Implications of TCF3-PBX1 and ETV6-RUNX1 in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Haematologica* **2010**, *95* (2), 241–246. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.011346>.
- (43) Iacobucci, I.; Mullighan, C. G. Genetic Basis of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* **2017**, *35* (9), 975–983. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7836>.
- (44) Jeha, S.; Pei, D.; Raimondi, S. C.; Onciu, M.; Campana, D.; Cheng, C.; Sandlund, J. T.; Ribeiro, R. C.; Rubnitz, J. E.; Howard, S. C.; Downing, J. R.; Evans, W. E.; Relling, M. V.; Pui, C.-H. Increased Risk for CNS Relapse in Pre-B Cell Leukemia with the

- t(1;19)/TCF3-PBX1. *Leukemia* **2009**, *23* (8), 1406–1409. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.42>.
- (45) Andersson, A. K.; Ma, J.; Wang, J.; Chen, X.; Gedman, A. L.; Dang, J.; Nakitandwe, J.; Holmfeldt, L.; Parker, M.; Easton, J.; Huether, R.; Kriwacki, R.; Rusch, M.; Wu, G.; Li, Y.; Mulder, H.; Raimondi, S.; Pounds, S.; Kang, G.; Shi, L.; Becksfort, J.; Gupta, P.; Payne-Turner, D.; Vadodaria, B.; Boggs, K.; Yergeau, D.; Manne, J.; Song, G.; Edmonson, M.; Nagahawatte, P.; Wei, L.; Cheng, C.; Pei, D.; Sutton, R.; Venn, N. C.; Chetcuti, A.; Rush, A.; Catchpoole, D.; Heldrup, J.; Fioretos, T.; Lu, C.; Ding, L.; Pui, C.-H.; Shurtleff, S.; Mullighan, C. G.; Mardis, E. R.; Wilson, R. K.; Gruber, T. A.; Zhang, J.; Downing, J. R. The Landscape of Somatic Mutations in Infant MLL Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemias. *Nat Genet* **2015**, *47* (4), 330–337. <https://doi.org/10.1038/ng.3230>.
- (46) Meyer, C.; Hofmann, J.; Burmeister, T.; Gröger, D.; Park, T. S.; Emerenciano, M.; Pombo de Oliveira, M.; Renneville, A.; Villarese, P.; Macintyre, E.; Cavé, H.; Clappier, E.; Mass-Malo, K.; Zuna, J.; Trka, J.; De Braekeleer, E.; De Braekeleer, M.; Oh, S. H.; Tsauro, G.; Fehina, L.; van der Velden, V. H. J.; van Dongen, J. J. M.; Delabesse, E.; Binato, R.; Silva, M. L. M.; Kustanovich, A.; Aleinikova, O.; Harris, M. H.; Lund-Aho, T.; Juvonen, V.; Heidenreich, O.; Vormoor, J.; Choi, W. W. L.; Jarosova, M.; Kolenova, A.; Bueno, C.; Menendez, P.; Wehner, S.; Eckert, C.; Talmant, P.; Tondeur, S.; Lippert, E.; Launay, E.; Henry, C.; Ballerini, P.; Lapillone, H.; Callanan, M. B.; Cayuela, J. M.; Herbaux, C.; Cazzaniga, G.; Kakadiya, P. M.; Bohlander, S.; Ahlmann, M.; Choi, J. R.; Gameiro, P.; Lee, D. S.; Krauter, J.; Cornillet-Lefebvre, P.; Te Kronnie, G.; Schäfer, B. W.; Kubetzko, S.; Alonso, C. N.; zur Stadt, U.; Sutton, R.; Venn, N. C.; Izraeli, S.; Trakhtenbrot, L.; Madsen, H. O.; Archer, P.; Hancock, J.; Cerveira, N.; Teixeira, M. R.; Lo Nigro, L.; Mörnicke, A.; Stanulla, M.; Schrappe, M.; Sedék, L.; Szczepański, T.; Zwaan, C. M.; Coenen, E. A.; van den Heuvel-Eibrink, M. M.; Strehl, S.; Dworzak, M.; Panzer-Grümayer, R.; Dingermann, T.; Klingebiel, T.; Marschalek, R. The MLL Recombinome of Acute Leukemias in 2013. *Leukemia* **2013**, *27* (11), 2165–2176. <https://doi.org/10.1038/leu.2013.135>.
- (47) Mroczkowska, A.; Lejman, M. Intrachromosomal Amplification of Chromosome 21 in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Study of 3 Cases. *CRO* **2021**, *14* (1), 592–598. <https://doi.org/10.1159/000514107>.

- (48) Kapp, R. W. Arsenic: Toxicology and Health Effects. In *Encyclopedia of Food and Health*; Elsevier, 2016; pp 256–265. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00043-X>.
- (49) Monneret, C. L'arsenic, poison et remède. June 2017.
- (50) Turck, L. L'arsenic dans l'eau thermale de Plombières et son action médicale.
- (51) Bourrinet, P. Fowler (liqueur de). *Revue d'Histoire de la Pharmacie* **2004**, 92 (342), 362–362.
- (52) Fischer, D. S. Cancer Chemotherapeutic Agents. In *Encyclopedia of Toxicology (Second Edition)*; Wexler, P., Ed.; Elsevier: New York, 2005; pp 384–401. <https://doi.org/10.1016/B0-12-369400-0/10018-3>.
- (53) FORKNER, C. E.; SCOTT, T. F. M. ARSENIC AS A THERAPEUTIC AGENT IN CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA: PRELIMINARY REPORT. *Journal of the American Medical Association* **1931**, 97 (1), 3–5. <https://doi.org/10.1001/jama.1931.02730010007002>.
- (54) Parascandola, J. *King of Poisons: A History of Arsenic*; Potomac Books, Inc., 2012.
- (55) Bobé, P.; Chelbi-Alix, M. K. De Nouvelles Perspectives Thérapeutiques Pour l'arsenic: De La Leucémie Aiguë Promyélocytaire Aux Maladies Auto-Immunes. *Med Sci (Paris)* **2008**, 24 (11), 967–971. <https://doi.org/10.1051/medsci/20082411967>.
- (56) EMA. Résumé des caractéristiques du produit : TRISENOX.
- (57) Pui, C.-H. *Childhood Leukemias*; Cambridge University Press, 1999.
- (58) Foye, L. V. Cyclophosphamide: A Preliminary Study of a New Alkylating Agent. *Arch Intern Med* **1960**, 106 (3), 365. <https://doi.org/10.1001/archinte.1960.03820030053009>.
- (59) *Cyclophosphamide : substance active à effet thérapeutique*. VIDAL. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cyclophosphamide-1145.html> (accessed 2022-09-10).
- (60) Farber, S.; Diamond, L. K.; Mercer, R. D.; Sylvester, R. F.; Wolff, J. A. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin). *New England Journal of Medicine* **1948**, 238 (23), 787–793. <https://doi.org/10.1056/NEJM194806032382301>.
- (61) Jersild, T.; Mehlsen, S. Aminopterin Therapy in Leukemia in Childhood. *Acta Paediatr* **1951**, 40 (2), 127–142. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1951.tb15791.x>.
- (62) Malaviya, A. N. Landmark Papers on the Discovery of Methotrexate for the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Other Systemic Inflammatory Rheumatic Diseases: A

- Fascinating Story. *Int J Rheum Dis* **2016**, *19* (9), 844–851. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12862>.
- (63) ANSM. *Résumé des caractéristiques du produit : NOVATREX*. (accessed 2022-09-10).
- (64) ANSM. *Résumé des caractéristiques du produit - PURINETHOL 50 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments*. (accessed 2022-09-10).
- (65) Simone, J. V. History of the Treatment of Childhood ALL: A Paradigm for Cancer Cure. *Best Practice & Research Clinical Haematology* **2006**, *19* (2), 353–359. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2005.11.003>.
- (66) Universalis, E. *GERTRUDE BELLE ELION*. Encyclopædia Universalis. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/gertrude-belle-elion/> (accessed 2022-06-29).
- (67) Universalis, E. *DÉCOUVERTE DE LA CORTISONE*. Encyclopædia Universalis. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/decouverte-de-la-cortisone/> (accessed 2022-07-02).
- (68) Rosenthal, M. C.; Saunders, R. H.; Schwartz, L. I.; Zannos, L.; Santiago, E. P.; Dameshek, W. The Use of Adrenocorticotrophic Hormone and Cortisone in the Treatment of Leukemia and Leukosarcoma. *Blood* **1951**, *6* (9), 804–823. <https://doi.org/10.1182/blood.V6.9.804.804>.
- (69) Dougherty, T. F.; White, A. INFLUENCE OF HORMONES ON LYMPHOID TISSUE STRUCTURE AND FUNCTION. THE ROLE OF THE PITUITARY ADRENOTROPHIC HORMONE IN THE REGULATION OF THE LYMPHOCYTES AND OTHER CELLULAR ELEMENTS OF THE BLOOD ¹. *Endocrinology* **1944**, *35* (1), 1–14. <https://doi.org/10.1210/endo-35-1-1>.
- (70) ANSM. *Résumé des caractéristiques du produit : CERUBIDINE*. (accessed 2022-09-10).
- (71) Noble, R. L. The Discovery of the Vinca Alkaloids—Chemotherapeutic Agents against Cancer. *Biochem. Cell Biol.* **1990**, *68* (12), 1344–1351. <https://doi.org/10.1139/o90-197>.
- (72) Duffin, J. Poisoning the Spindle: Serendipity and Discovery of the Anti-Tumor Properties of the Vinca Alkaloids (Part I). *Pharmacy in History* **2002**, *44* (2), 64–76.
- (73) ANSM. *Résumé des caractéristiques du produit : Vincristine*. (accessed 2022-09-11).
- (74) EMA. *Résumé des caractéristiques du produit : SPECTRILA*.
- (75) ANSM. *Résumé des caractéristiques du produit - KIDROLASE 10 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion*. (accessed 2022-09-11).

- (76) Meresse, P.; Dechaux, E.; Monneret, C.; Bertounesque, E. Etoposide: Discovery and Medicinal Chemistry. *CMC* **2004**, *11* (18), 2443–2466. <https://doi.org/10.2174/0929867043364531>.
- (77) *Résumé des caractéristiques du produit - ETOPOSIDE VIATRIS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion* -. Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69599043&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques> (accessed 2022-09-11).
- (78) Schwartzmann, G.; da Rocha, A. B.; Berlinck, R. G.; Jimeno, J. Marine Organisms as a Source of New Anticancer Agents. *The Lancet Oncology* **2001**, *2* (4), 221–225. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(00\)00292-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(00)00292-8).
- (79) Kantarjian, H. Acute Myeloid Leukemia—Major Progress over Four Decades and Glimpses into the Future. *American Journal of Hematology* **2016**, *91* (1), 131–145. <https://doi.org/10.1002/ajh.24246>.
- (80) *Résumé des caractéristiques du produit - CYTARABINE ACCORD 100 mg/ml, solution injectable ou pour perfusion* - Base de données publique des médicaments. Base de données publique des médicaments. (accessed 2022-09-11).
- (81) *Résumé des caractéristiques du produit - ARACYTINE 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable* - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61517592&typedoc=R> (accessed 2022-07-13).
- (82) Yu, J.-S. From Discovery of Tyrosine Phosphorylation to Targeted Cancer Therapies: The 2018 Tang Prize in Biopharmaceutical Science. *Biomedical Journal* **2019**, *42* (2), 80–83. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2019.03.004>.
- (83) HAS. Commission de transparence : GLIVEC, 2007.
- (84) Cohen, P.; Cross, D.; Jänne, P. A. Kinase Drug Discovery 20 Years after Imatinib: Progress and Future Directions. *Nat Rev Drug Discov* **2021**, *20* (7), 551–569. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00195-4>.
- (85) HAS. Évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion BCR-ABL par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës. **2017**, 50.
- (86) *November 8, 1895: Roentgen's Discovery of X-Rays*. <http://www.aps.org/publications/apsnews/200111/history.cfm> (accessed 2022-06-26).

- (87) Pusey, W. A. The First Deep Radium Therapy. *Radiology* **1934**, 22 (1), 111–112. <https://doi.org/10.1148/22.1.111>.
- (88) *Leukaemia: The Transcript of a Witness Seminar Held at the Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, London, on 15 May 2001*; Christie, D. A., Tansey, E. M., Wellcome Trust Centre for the History of Medicine at UCL, Eds.; Wellcome Trust Centre for the History of Medicine: London, 2003.
- (89) *Radiation Therapy for Acute Lymphocytic Leukemia (ALL)*. <https://www.cancer.org/cancer/acute-lymphocytic-leukemia/treating/radiation-therapy.html> (accessed 2022-07-09).
- (90) Wall, W. J. *The Search for Human Chromosomes*; Springer International Publishing: Cham, 2016. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-26336-6>.
- (91) Bone Marrow Transplantation Changed Cancer Treatment, 2014.
- (92) *Blood Cancer Awareness: History of Bone Marrow Transplantation | Masonic Cancer Center*. <https://cancer.umn.edu/mncctn/news/blood-cancer-awareness-history-bone-marrow-transplantation> (accessed 2022-07-09).
- (93) *Jean Dausset / Histoire de l'Inserm*. <https://histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/jean-dausset> (accessed 2022-07-10).
- (94) Jansen, J. The First Successful Allogeneic Bone-Marrow Transplant: Georges Mathé. *Transfusion Medicine Reviews* **2005**, 19 (3), 246–248. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2005.02.006>.
- (95) Perani, A. Cultures d'hybridomes: production d'anticorps monoclonaux, étude de l'apoptose et application à la toxicité de surfactifs, Université de Lorraine, 1995.
- (96) EMA. Résumé des Caractéristiques du Produit : BESPONSA.
- (97) Staerz, U. D.; Kanagawa, O.; Bevan, M. J. Hybrid Antibodies Can Target Sites for Attack by T Cells. *Nature* **1985**, 314 (6012), 628–631. <https://doi.org/10.1038/314628a0>.
- (98) EMA. Résumé des caractéristiques du produit : KYMRIAHA.
- (99) *CAR T Cells: Engineering Immune Cells to Treat Cancer - NCI*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells> (accessed 2022-07-10).
- (100) *KYMRIAHA (tisagenlecleucel), CAR T anti-CD19 (LAL)*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891689/fr/kymriah-tisagenlecleucel-car-t-anti-cd19-lal (accessed 2022-06-02).
- (101) Ministère des Solidarités et de la Santé. Référentiel - AAC - CPC, 2022.

- (102) EMA. Résumé Des Caractéristiques Du Produit - BLINCYTO 38,5 Microgrammes, Poudre Pour Solution à Diluer et Solution Pour Solution Pour Perfusion.
- (103) Kantarjian, H.; Stein, A.; Gökbuget, N.; Fielding, A. K.; Schuh, A. C.; Ribera, J.-M.; Wei, A.; Dombret, H.; Foà, R.; Bassan, R.; Arslan, Ö.; Sanz, M. A.; Bergeron, J.; Demirkan, F.; Lech-Maranda, E.; Rambaldi, A.; Thomas, X.; Horst, H.-A.; Brüggemann, M.; Klapper, W.; Wood, B. L.; Fleishman, A.; Nagorsen, D.; Holland, C.; Zimmerman, Z.; Topp, M. S. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* **2017**, *376* (9), 836–847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>.
- (104) Martinelli, G.; Boissel, N.; Chevallier, P.; Ottmann, O.; Gökbuget, N.; Topp, M. S.; Fielding, A. K.; Rambaldi, A.; Ritchie, E. K.; Papayannidis, C.; Sterling, L. R.; Benjamin, J.; Stein, A. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3531>.
- (105) Gökbuget, N.; Dombret, H.; Bonifacio, M.; Reichle, A.; Graux, C.; Faul, C.; Diedrich, H.; Topp, M. S.; Brüggemann, M.; Horst, H.-A.; Havelange, V.; Stieglmaier, J.; Wessels, H.; Haddad, V.; Benjamin, J. E.; Zugmaier, G.; Nagorsen, D.; Bargou, R. C. Blinatumomab for Minimal Residual Disease in Adults with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* **2018**, *131* (14), 1522–1531. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322>.
- (106) Topp, M. S.; Gökbuget, N.; Zugmaier, G.; Klappers, P.; Stelljes, M.; Neumann, S.; Viardot, A.; Marks, R.; Diedrich, H.; Faul, C.; Reichle, A.; Horst, H.-A.; Brüggemann, M.; Wessiepe, D.; Holland, C.; Alekar, S.; Mergen, N.; Einsele, H.; Hoelzer, D.; Bargou, R. C. Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell-Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients with Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* **2014**, *32* (36), 4134–4140. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.3247>.
- (107) Kiyoi, H.; Morris, J. D.; Oh, I.; Maeda, Y.; Minami, H.; Miyamoto, T.; Sakura, T.; Iida, H.; Tuglus, C. A.; Chen, Y.; Dos Santos, C.; Kalabus, J.; Anderson, A.; Hata, T.; Nakashima, Y.; Kobayashi, Y. Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Adults with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Sci* **2020**, *111* (4), 1314–1323. <https://doi.org/10.1111/cas.14322>.

- (108) Katz, D. A.; Morris, J. D.; Chu, M. P.; David, K. A.; Thieblemont, C.; Morley, N. J.; Khan, S. S.; Viardot, A.; Martín García-Sancho, A.; Rodríguez-García, G.; Bastos-Oreiro, M.; Lee, S. T.; Kormany, W.; Chen, Y.; Wong, H. L.; Anderson, A. A.; Katlinskaya, Y.; Avilion, A. A.; Dai, T.; González-Barca, E. Open-Label, Phase 2 Study of Blinatumomab after Frontline R-Chemotherapy in Adults with Newly Diagnosed, High-Risk DLBCL. *Leuk Lymphoma* **2022**, 1–11. <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2064981>.
- (109) Viardot, A.; Goebeler, M.-E.; Hess, G.; Neumann, S.; Pfreundschuh, M.; Adrian, N.; Zetl, F.; Libicher, M.; Sayehli, C.; Stieglmaier, J.; Zhang, A.; Nagorsen, D.; Bargou, R. C. Phase 2 Study of the Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Antibody Blinatumomab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood* **2016**, *127* (11), 1410–1416. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-651380>.
- (110) Topp, M. S.; Gökbuget, N.; Stein, A. S.; Zugmaier, G.; O'Brien, S.; Bargou, R. C.; Dombret, H.; Fielding, A. K.; Heffner, L.; Larson, R. A.; Neumann, S.; Foà, R.; Litzow, M.; Ribera, J.-M.; Rambaldi, A.; Schiller, G.; Brüggemann, M.; Horst, H. A.; Holland, C.; Jia, C.; Maniar, T.; Huber, B.; Nagorsen, D.; Forman, S. J.; Kantarjian, H. M. Safety and Activity of Blinatumomab for Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia: A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology* **2015**, *16* (1), 57–66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71170-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71170-2).
- (111) von Stackelberg, A.; Locatelli, F.; Zugmaier, G.; Handgretinger, R.; Trippett, T. M.; Rizzari, C.; Bader, P.; O'Brien, M. M.; Brethon, B.; Bhojwani, D.; Schlegel, P. G.; Borkhardt, A.; Rheingold, S. R.; Cooper, T. M.; Zwaan, C. M.; Barnette, P.; Messina, C.; Michel, G.; DuBois, S. G.; Hu, K.; Zhu, M.; Whitlock, J. A.; Gore, L. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* **2016**, *34* (36), 4381–4389. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301>.
- (112) Klinger, M.; Brandl, C.; Zugmaier, G.; Hijazi, Y.; Bargou, R. C.; Topp, M. S.; Gökbuget, N.; Neumann, S.; Goebeler, M.; Viardot, A.; Stelljes, M.; Brüggemann, M.; Hoelzer, D.; Degenhard, E.; Nagorsen, D.; Baeuerle, P. A.; Wolf, A.; Kufer, P. Immunopharmacologic Response of Patients with B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia to Continuous Infusion of T Cell–Engaging CD19/CD3-Bispecific BiTE Antibody Blinatumomab. *Blood* **2012**, *119* (26), 6226–6233. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-400515>.

- (113) Goebeler, M.-E.; Knop, S.; Viardot, A.; Kufer, P.; Topp, M. S.; Einsele, H.; Noppeney, R.; Hess, G.; Kallert, S.; Mackensen, A.; Rupertus, K.; Kanz, L.; Libicher, M.; Nagorsen, D.; Zugmaier, G.; Klinger, M.; Wolf, A.; Dorsch, B.; Quednau, B. D.; Schmidt, M.; Scheele, J.; Baeuerle, P. A.; Leo, E.; Bargou, R. C. Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Antibody Construct Blinatumomab for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results From a Phase I Study. *J Clin Oncol* **2016**, *34* (10), 1104–1111. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.1586>.
- (114) Zhou, H.; Yin, Q.; Jin, J.; Liu, T.; Cai, Z.; Jiang, B.; Li, D.; Sun, Z.; Li, Y.; He, Y.; Ma, L.; Gao, S.; Hu, J.; He, A.; Du, X.; Liu, D.; Zhang, X.; Ke, X.; Zhuang, J.; Han, Y.; Wang, X.; Chen, Y.; Gordon, P.; Yu, D.; Zugmaier, G.; Wang, J. Efficacy and Safety of Blinatumomab in Chinese Adults with Ph-Negative Relapsed/Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Multicenter Open-Label Single-Arm China Registrational Study. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* **2022**, *27* (1). <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2111992>.
- (115) Coyle, L.; Morley, N. J.; Rambaldi, A.; Mason, K. D.; Verhoef, G.; Furness, C. L.; Zhang, A.; Jung, A. S.; Cohan, D.; Franklin, J. L. Open-Label, Phase 2 Study of Blinatumomab as Second Salvage Therapy in Adults with Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Leuk Lymphoma* **2020**, *61* (9), 2103–2112. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1759055>.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères d'inclusion et d'exclusion des trois principaux essais cliniques évaluant le blinatumomab dans le cadre du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique : TOWER, ALCANTARA et BLAST

Essai clinique	Critères	
TOWER	Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Sujets atteints de LAL à précurseur B Philadelphie négatif, présentant l'un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> - réfractaire au traitement d'induction primaire ou réfractaire au traitement de rattrapage, - en première rechute non traitée avec une durée de première rémission < 12 mois - en cas de deuxième rechute ou plus non traitée - ou rechute à tout moment après une HSCT allogénique - Le sujet a reçu une chimiothérapie d'association intensive pour le traitement de la LAL en traitement initial ou en traitement de rattrapage ultérieur - Plus de 5 % de blastes dans la moelle osseuse - Statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 - Âge ≥ 18 ans au moment du consentement éclairé - Le sujet a donné son consentement éclairé ou son représentant légalement acceptable a donné son consentement éclairé lorsque le sujet présente un type de condition qui, de l'avis de l'investigateur, peut compromettre la capacité du sujet à donner un consentement éclairé écrit
	Exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de tumeur maligne autre que la LAL dans les 5 ans précédant le début du traitement spécifié par le protocole, à l'exception des cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Malignité traitée dans un but curatif et sans maladie active connue présente pendant les 5 années précédant l'inscription et jugée à faible risque de récurrence par le médecin traitant - Cancer de la peau sans mélanome ou lentigo maligna traité de manière adéquate et sans signe de maladie - Carcinome in situ du col de l'utérus traité de manière adéquate, sans signe de maladie - Carcinome canalaire in situ du sein traité de manière adéquate sans preuve de maladie - Néoplasie intraépithéliale prostatique sans preuve de cancer de la prostate

	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de la leucémie de Burkitt selon la classification de l'OMS - Antécédents ou présence d'une pathologie du SNC cliniquement pertinente, telle qu'épilepsie, crise d'épilepsie chez l'enfant ou l'adulte, parésie, aphasie, accident vasculaire cérébral, lésions cérébrales graves, démence, maladie de Parkinson, maladie cérébelleuse, syndrome cérébral organique ou psychose À l'exception d'antécédents de leucémie du SNC contrôlée par une thérapie intrathécale - LAL active dans le SNC (confirmée par une analyse du LCR) ou les testicules (sans signe clinique) - Maladie auto-immune actuelle ou antécédents de maladie auto-immune avec atteinte potentielle du SNC - HSCT autologue dans les 6 semaines précédant le début du traitement spécifié par le protocole - HSCT allogénique dans les 12 semaines précédant le début du traitement spécifié par le protocole - Toute maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë active, de grade 2 à 4 selon les critères de Glucksberg, ou GvHD chronique active nécessitant un traitement systémique - Tout traitement systémique contre la GvHD dans les 2 semaines précédant le début du traitement spécifié par le protocole - Critères d'exclusion connus pour le choix de la chimiothérapie SOC par l'investigateur (conformément à la notice du produit) - Chimiothérapie anticancéreuse dans les 2 semaines précédant le début du traitement spécifié par le protocole (la chimiothérapie intrathécale et la dexaméthasone sont autorisées jusqu'au début du traitement spécifié par le protocole). En outre, tout sujet dont la toxicité organique (à l'exclusion de l'hématologie) d'un traitement antérieur par LAL n'a pas été résolue à un niveau inférieur au grade CTCAE 1 - Radiothérapie dans les 2 semaines précédant le début du traitement spécifié par le protocole - Immunothérapie (par exemple, rituximab) dans les 4 semaines précédant le début du traitement spécifié par le protocole - Le sujet a reçu une thérapie anti-CD19 antérieure - Valeurs de laboratoire anormales lors du dépistage, telles que définies ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> - AST (SGOT) et/ou ALT (SGPT) et/ou ALP ≥ 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) - Bilirubine totale (TBL) $\geq 1,5$ x la limite supérieure de la normale (ULN) (sauf si elle est liée à la maladie de Gilbert ou de Meulengracht).
--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - Créatinine \geq 1,5 ULN ou clairance de la créatinine $<$ 60 ml/min (calculée). - Infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou infection chronique par le virus de l'hépatite B (AgHBs positif) ou le virus de l'hépatite C (anti-VHC positif) - Le sujet est enceinte ou allaite, ou pourrait devenir enceinte dans les 24 heures suivant la dernière dose du protocole. 24 heures après la dernière dose du traitement spécifié par le protocole (Remarque : les conseils concernant la grossesse, la contraception et l'allaitement pour le SOC et les autres chimiothérapies prescrites par le protocole sont basés sur les informations de prescription locales) - Femme en âge de procréer et qui n'est pas disposée à utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant qu'elle reçoit le traitement spécifié par le protocole et pendant 24 heures supplémentaires après la dernière dose du traitement spécifié par le protocole - Traitement en cours dans le cadre d'un autre dispositif expérimental ou d'une autre étude sur un médicament, ou moins de 30 jours depuis la fin du traitement dans le cadre d'un autre dispositif expérimental ou d'une autre étude sur un médicament. Les 30 jours sont calculés à partir du jour 1 du traitement spécifié par le protocole - D'autres procédures expérimentales pendant la participation à cette étude sont exclues (à l'exception de la participation à des sous-études optionnelles de ce protocole) - Le sujet a une sensibilité connue aux immunoglobulines ou à l'un des produits ou composants qui seront administrés pendant le dosage - Le sujet a déjà été randomisé dans cette étude ou a déjà reçu un traitement par blinatumomab - Sujet susceptible de ne pas être disponible pour effectuer toutes les visites ou procédures d'étude requises par le protocole, y compris les visites de suivi, et/ou de ne pas se conformer à toutes les procédures d'étude requises, au meilleur de la connaissance du sujet et de l'investigateur - Antécédents ou preuves de tout autre trouble, état ou maladie cliniquement significatif (à l'exception de ceux décrits ci-dessus) qui, de l'avis de l'Investigateur ou du médecin d'Amgen, s'il est consulté, poserait un risque pour la sécurité du sujet ou interférerait avec l'évaluation, les procédures ou la réalisation de l'étude
ALCANTARA	Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Sujets âgés de 18 ans et plus - Sujets atteints de LAL à précurseur B Ph1, ayant rechuté ou étant réfractaires à au moins un ITK de deuxième génération ou plus (dasatinib, nilotinib,

		<p>bosutinib, ponatinib), ou étant intolérants aux ITK de deuxième génération ou plus et intolérants ou réfractaires à l'imatinib</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chromosome Philadelphie détecté par cytogénétique, hybridation in situ en fluorescence et/ou PCR BCR-ABL1 - >5 % de blastes de moelle osseuse (selon la détermination d'un laboratoire central) - Statut ECOG ≤ 2
	Exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Allogreffe dans les 12 semaines précédant le début du traitement par blinatumomab - Maladie du greffon contre l'hôte aiguë ou chronique active (grade 2 à 4) - Traitement systémique de la maladie du greffon contre l'hôte dans les 2 semaines précédant le début du traitement - Antécédents ou présence d'une pathologie du SNC cliniquement pertinente - Lésion active du SNC - Maladie extramédullaire isolée - Tout traitement par ITK, tout traitement antitumoral autre que le blinatumomab, toute corticothérapie systémique chronique à forte dose ou tout autre traitement immunosuppresseur étaient interdits pendant le traitement.
BLAST	Inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) à précurseur B en rémission hématologique complète (RC) définie comme moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse après au moins 3 blocs de chimiothérapie intense. Le traitement par chimiothérapie intense était défini comme un traitement adapté à l'âge des patients, administré dans l'intention d'obtenir une RC et le meilleur résultat à long terme selon le jugement du médecin traitant (par exemple, GMALL induction I-II/consolidation I, induction/intensification/consolidation ou 3 blocs de Hyper-CVAD [cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone]) - Présence d'une maladie résiduelle minimale (MRD) à un niveau $\geq 10^{-3}$ (échec moléculaire ou rechute moléculaire) dans un test d'une sensibilité minimale de 10^{-4} documenté après un intervalle d'au moins 2 semaines depuis la dernière chimiothérapie systémique - Pour l'évaluation de la DRM, les patients doivent avoir eu au moins 1 marqueur moléculaire basé sur des réarrangements individuels des gènes des immunoglobulines (Ig) ou des récepteurs des cellules T (TCR) ou un profil de marqueur cytométrique en flux évalué par un laboratoire de référence national ou local approuvé par le promoteur - Échantillon de moelle osseuse ou de sang périphérique provenant d'un diagnostic primaire de LAL/diagnostic de rechute de LAL ; une quantité suffisante d'ADN (ou une quantité respective de matériel cellulaire) pour l'évaluation de la MRD spécifique au clone doit être reçue par le laboratoire

	<p>central de MRD et le laboratoire doit confirmer que l'échantillon est disponible</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critères hématologiques de rémission tels que définis ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> - <5% de blastes - Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\ 000/\mu\text{L}$ - Plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ (transfusion autorisée). - Taux d'hémoglobine $\geq 9\ \text{g/dL}$ (transfusion autorisée). - Fonctions rénale et hépatique telles que définies ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> - Aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase et phosphatase alcaline $< 2 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN). - Bilirubine totale $< 1,5 \times$ LSN - Clairance de la créatinine $\geq 50\ \text{mL/min}$ (calculée selon Cockcroft & Gault) - Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), antigène de surface du virus de l'hépatite B (HbsAg) négatifs, et du virus de l'hépatite C (anti-HCV) - Test de grossesse négatif chez les femmes en âge de procréer - Statut de performance ECOG de 0 ou 1 - Âge ≥ 18 ans - Capacité de comprendre et volonté de signer un consentement éclairé écrit - Consentement éclairé écrit signé et daté
Exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Présence de blastes circulants ou implication extramédullaire actuelle de la LAL - Antécédents de pathologie pertinente du système nerveux central (SNC) ou pathologie pertinente actuelle du SNC (par exemple, convulsions, parésie, aphasie, ischémie/hémorragie cérébrovasculaire, lésions cérébrales graves, démence, maladie de Parkinson, maladie cérébelleuse, syndrome cérébral organique, psychose ou troubles de la coordination ou du mouvement) - Infiltration actuelle du liquide céphalo-rachidien par LAL - Antécédents de maladie auto-immune ou maladie auto-immune active pertinente - Transplantation antérieure de cellules souches hématopoïétiques allogènes (HSCT) - Éligibilité à un traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase (c'est-à-dire patients porteurs du chromosome Philadelphie [Ph] sans échec thérapeutique documenté ou intolérance/contre-indication à au moins 2 inhibiteurs de la tyrosine kinase) - Chimiothérapie anticancéreuse systémique dans les 2 semaines précédant le traitement de l'étude (à l'exception de la prophylaxie intrathécale) - Radiothérapie dans les 4 semaines précédant le traitement de l'étude - HSCT autologue dans les 6 semaines précédant le traitement de l'étude - Traitement par anticorps monoclonaux (par exemple, rituximab, alemtuzumab) dans les 4 semaines précédant le traitement à l'étude

	<ul style="list-style-type: none">- Traitement avec tout produit expérimental dans les 4 semaines précédant le traitement de l'étude- Traitement antérieur avec le blinatumomab- Hypersensibilité connue aux Ig ou à tout autre composant de la formulation du médicament à l'étude- Malignité active autre que la LAL, à l'exception du carcinome basocellulaire ou spinocellulaire de la peau, ou du carcinome in situ du col de l'utérus- Infection active ou toute autre maladie ou condition médicale concomitante jugée comme pouvant interférer avec la conduite de l'étude par l'investigateur- Femmes qui allaitent ou femmes en âge de procréer qui ne sont pas disposées à utiliser une forme efficace de contraception pendant leur participation à l'étude et au moins 3 mois après, ou patients de sexe masculin qui ne sont pas disposés à assurer une contraception efficace pendant leur participation à l'étude et au moins 3 mois après
--	---

**BLINATUMOMAB: REVIEW OF THE LITERATURE, SYNTHESIS OF WORLDWIDE
PHARMACOVIGILANCE DATA AND ANALYSIS OF PRACTICES IN TWO UNIVERSITY HOSPITAL
CENTRES IN THE OCCITANIA REGION**

Bispecific drugs (BDs) belong to the family of immunotherapies with checkpoint inhibitors and CAR-T cells. In the field of oncology, Blinatumomab is a fusion protein that consists of two single-chain variable fragments arranged in tandem: the first binds to the CD19 surface antigen of all B cells and the second targets the CD3 antigen of T cells. The article presented in this manuscript summarizes the current knowledge in the literature on the first BiTE-format bispecific antibody marketed in acute lymphoblastic leukaemia, blinatumomab BLINCYTO®. In addition, a first study presents the "real-life" results obtained in a population of patients who received blinatumomab but who did not fit the profile selected by the 3 major clinical trials (CT) of the drug (TOWER, ALCANTARA and BLAST). After sham inclusion of patients in one of the 3 CTs according to the inclusion and exclusion criteria, 41 were not eligible to participate in any of the 3 CTs. Of these, 24 had a favourable outcome with blinatumomab and 21 were able to receive a haematopoietic stem cell allograft. Finally, in a second study, "real-life" neurological adverse events (NAEs) (using the VigiBase® global pharmacovigilance database) were compared with those reported in the CTs at two different collection dates. The NAEs category "Movement disorders (incl. Parkinsonism)" is the second most represented category in VigiBase®. Between the two collection dates, the proportion of this category increased in VigiBase® and exceeded that of the CTs.

KEYWORDS: blinatumomab, bispecific antibody, acute lymphoblastic leukaemia, pharmacovigilance, clinical trials

**BLINATUMOMAB : ETAT DES LIEUX DE LA LITTERATURE, SYNTHÈSE DES DONNÉES
MONDIALES DE PHARMACOVIGILANCE ET ANALYSE DES PRATIQUES DANS DEUX CENTRES
HOSPITALO-UNIVERSITAIRES DE LA RÉGION OCCITANIE**

Les médicaments bispécifiques appartiennent à la famille des immunothérapies avec les inhibiteurs de points de contrôle et les CAR-T cells. Le blinatumomab est une protéine de fusion qui consiste en deux fragments variables à chaîne unique disposés en tandem : le premier se lie à l'antigène de surface CD19 de toutes les cellules B et le second cible l'antigène CD3 des cellules T. L'article présenté dans ce manuscrit résume les connaissances actuelles de la littérature sur le premier anticorps bispécifique de format BiTE commercialisé dans la leucémie aiguë lymphoblastique, le blinatumomab BLINCYTO®. Par ailleurs, une première étude expose les résultats de « vraie-vie » obtenus dans une population de patients ayant reçu du blinatumomab mais ne correspondant pas au profil sélectionné par les 3 essais cliniques (EC) majeurs du médicament (TOWER, ALCANTARA et BLAST). Après une inclusion fictive des patients dans l'un des 3 EC selon les critères d'inclusion et d'exclusion, 41 n'ont pas été éligibles à participer à l'un des 3 EC. 24 d'entre eux ont eu une issue favorable sous blinatumomab et 21 ont pu bénéficier d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Enfin, dans une seconde étude, les effets indésirables neurologiques (EIN) de « vraie-vie » (utilisation de la base de données mondiale de Pharmacovigilance VigiBase®) ont été confrontés à ceux relevés dans les EC à deux dates de recueil différentes. La catégorie d'EIN « Troubles des mouvements (incl parkinsonisme) » est la deuxième catégorie la plus représentée dans VigiBase®. Entre les deux dates de recueil, la proportion de cette catégorie a augmenté dans VigiBase® et a dépassé celle des EC.

DISCIPLINE administrative : Pharmacologie

MOTS-CLES : blinatumomab, anticorps bispécifique, leucémie aiguë lymphoblastique, pharmacovigilance, essais cliniques

Université Toulouse III – Paul Sabatier

UFR de santé – Département des Sciences Pharmaceutiques

35, chemin des Maraîchers

31062 TOULOUSE Cedex 9

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Fabien DESPAS