



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 DECEMBRE 2021

*blinatumomab*

**BLINCYTO 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion**

**Nouvelle indication**

### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans le traitement des enfants ou adolescents à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 en l'absence de chromosome Philadelphie, en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation.

### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à la chimiothérapie conventionnelle.

### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Chez les patients en première rechute d'une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19, en l'absence de chromosome Philadelphie, le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne n'est pas standardisé mais repose généralement sur une polychimiothérapie de réinduction suivie d'une nouvelle phase de consolidation. L'objectif est d'obtenir une seconde rémission et de permettre au patient d'accéder à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique dans les

meilleures conditions hématologiques et d'état général possible avec, dans la mesure du possible, une maladie résiduelle minimale (MRD) négative avant l'allogreffe. Il est en effet actuellement établi que l'efficacité de l'allogreffe (mesurée par l'absence de rechute post-greffe) dépend de la quantité de maladie pré-greffe.

Dans le cas d'une rechute à haut risque (définie selon le délai de survenue de la rechute ainsi que sa localisation, cf. Annexe 1), il est habituellement recommandé de réaliser des protocoles de polychimiothérapie à doses plus élevées qu'en situation à risque standard, induisant des toxicités à court et/ou long termes avant d'accéder à l'allogreffe.

### **Place du médicament**

BLINCYTO (blinatumomab) représente un traitement à privilégier par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en troisième bloc de consolidation pour le traitement des enfants ou adolescents à partir de l'âge de 1 an ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en l'absence de chromosome Philadelphie, et ayant obtenu une rémission complète après une première rechute à haut risque.

La Commission souligne que BLINCYTO (blinatumomab) peut être administré principalement au domicile des patients, contrairement aux traitements par chimiothérapie qui nécessitent une hospitalisation complète tout au long du traitement en raison notamment du risque de complications infectieuses liées à l'hématotoxicité des chimiothérapies.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation.
SMR	<b>IMPORTANT</b>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration d'une supériorité du blinatumomab en comparaison à la chimiothérapie conventionnelle, en 3<sup>ème</sup> bloc de traitement de consolidation avant l'allogreffe, en termes de survie sans événement après un suivi médian de 22 mois (HR=0,36 ; IC95% [0,19 ; 0,66] ; p&lt;0,001) ;</li> <li>- du profil de tolérance favorable du blinatumomab, marqué par une plus faible hématotoxicité en comparaison à la chimiothérapie malgré des troubles généraux et neurologiques plus fréquents,</li> <li>- de l'amélioration attendue des conditions de soins par rapport à la chimiothérapie compte tenu de la possibilité d'une administration du blinatumomab principalement au domicile du patient,</li> </ul> <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie globale versus chimiothérapie, critère secondaire exploratoire de l'étude,</li> <li>- de l'absence de données de qualité de vie,</li> </ul> <p>la Commission considère que <b>BLINCYTO (blinatumomab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie conventionnelle</b> dans le traitement des enfants et adolescents à partir de l'âge de 1 an ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19, en l'absence de chromosome Philadelphie, en première rechute à haut risque, dans le cadre du troisième bloc de consolidation.</p>
ISP	<b>BLINCYTO est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>BLINCYTO (blinatumomab) représente un traitement à privilégier par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en troisième bloc de consolidation pour le traitement des enfants ou adolescents à partir de l'âge de 1 an ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en l'absence de chromosome Philadelphie, et ayant obtenu une rémission complète après une première rechute à haut risque.</p> <p>La Commission souligne que BLINCYTO (blinatumomab) peut être administré principalement au domicile des patients, contrairement aux traitements par chimiothérapie qui nécessitent une hospitalisation complète tout au long du traitement en raison notamment du risque de complications infectieuses liées à l'hématotoxicité des chimiothérapies.</p>
Population cible	La population cible de BLINCYTO (blinatumomab) dans cette indication peut être estimée entre 25 et 30 patients par an.

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'inscription de BLINCYTO (blinatumomab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication « en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant 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 ». BLINCYTO (blinatumomab) a obtenu l'AMM dans cette indication le 20/05/2021.

BLINCYTO (blinatumomab) a initialement obtenu une AMM dans le « traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Phi-) en rechute ou réfractaire ». Dans cette indication, la commission avait octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux protocoles de chimiothérapies (avis du 25 octobre 2017). Dans cette indication, le traitement par blinatumomab constitue le traitement d'induction puis de consolidation et d'entretien, contrairement à l'indication évaluée dans le présent avis selon laquelle le traitement par blinatumomab concerne uniquement la phase de consolidation post-chimiothérapie.

BLINCYTO (blinatumomab) présente deux autres indications chez l'adulte pour lesquelles le laboratoire n'a pas demandé le remboursement.

BLINCYTO (blinatumomab) dispose également d'une indication pédiatrique déjà prise en charge, à savoir dans le « traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure ». Dans cette indication, la commission a octroyé un SMR important et une ASMR IV en termes d'efficacité dans la prise en charge historique, fondée sur les traitements de rattrapage par chimiothérapie (avis du 8 janvier 2020).

## 02 INDICATIONS

---

« BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 en rechute ou réfractaire. Les patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif doivent être en échec d'au moins deux traitements avec inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et n'avoir aucune autre option de traitement.

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1 %.

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure.

**BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant 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. »**

## 03 POSOLOGIE

---

« Les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque peuvent recevoir 1 cycle de traitement par BLINCYTO après l'induction et 2 blocs de chimiothérapie de consolidation. Un cycle de traitement est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion continue. Voir le Tableau 1 du RCP pour la dose journalière recommandée en fonction du poids du patient pour les patients pédiatriques. »

## 04 BESOIN MEDICAL

---

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne rare caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. La conséquence est l'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes. Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient<sup>1</sup>.

Les LAL peuvent être classées en fonction de la lignée d'appartenance des blastes : les LAL de la lignée B sont les plus fréquentes représentant environ 85% des cas chez l'enfant et 75% chez l'adulte<sup>2,3</sup>.

L'incidence de la LAL est bimodale : environ 60% des cas sont observés chez l'enfant et le jeune adulte de moins de 21 ans (avec un pic d'incidence entre 1 et 10 ans<sup>4</sup>), les autres cas de LAL surviennent chez l'adulte de plus de 60 ans<sup>5</sup>. Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018<sup>6</sup>, la LAL représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte.

Le pronostic de la LAL B avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-) est hétérogène en raison de l'existence de différents facteurs pronostiques défavorables, en lien avec la maladie (par exemple l'âge, la leucocytose et les caractéristiques cytogénétiques/moléculaires défavorables) ainsi que la réponse au traitement évaluée par la quantification de la maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète. Des taux élevés de guérison (définie par l'observation d'une rémission pendant au moins 5 ans) sont observés après les protocoles de polychimiothérapies conventionnelles. Ils sont estimés à environ 90% chez l'enfant<sup>7,8</sup>.

Le traitement standard de la LAL B Phi- repose sur l'administration de polychimiothérapies délivrées séquentiellement au cours de 3 phases de traitement : induction, consolidation et entretien. L'objectif de la phase d'induction est d'obtenir une rémission complète (récupération hématologique et absence d'excès de blaste médullaire) avec une maladie résiduelle (MRD) la plus faible possible. La phase de consolidation a pour objectif de prévenir la survenue d'une rechute. Il comporte plusieurs cures de polychimiothérapies. Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH allogénique) après l'obtention d'une première rémission peut être préconisée chez les patients à très haut risque de rechute identifiés par la persistance d'une maladie résiduelle détectable. Par ailleurs, l'administration de cures de méthotrexate à forte dose et d'injections intrathécales de chimiothérapie sont préconisées systématiquement à visée de traitement méningé et du système nerveux central.

Parmi les enfants ayant obtenu une rémission complète après un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, environ 15 à 20% vont présenter une première rechute<sup>9</sup>.

---

<sup>1</sup> Terwilliger T et Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017; 7: e577.

<sup>2</sup> Cooper SL et al. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62: 61–73.

<sup>3</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic Leukemia. 2021

<sup>4</sup> Hossain J et al. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. 2014: 865979

<sup>5</sup> EMA. Assessment report KYMRIA. EMA/CHMP/443047/2018.

<sup>6</sup> Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

<sup>7</sup> National Cancer Institute. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ) – health professional version. Janvier 2019.

<sup>8</sup> Pui CH et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2938-48

<sup>9</sup> Locatelli F et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012; 120: 423-38

Chez les patients en première rechute, le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne n'est pas standardisé mais repose généralement<sup>2,3</sup> sur une nouvelle polychimiothérapie de réinduction suivie d'une nouvelle phase de consolidation. L'objectif est d'obtenir une seconde rémission et de permettre au patient d'accéder à une GCSH allogénique dans les meilleures conditions hématologiques et d'état général possible avec, dans la mesure du possible, une MRD négative avant l'allogreffe. Il est en effet actuellement établi que l'efficacité de l'allogreffe (mesurée par l'absence de rechute post-greffe) dépend de la quantité de maladie pré-greffe<sup>10</sup>.

Le pronostic à ce stade dépendra principalement du délai de survenue de la rechute depuis la dernière rémission mais également de sa localisation (rechute extramédullaire isolée de meilleur pronostic), des caractéristiques de la leucémie et de la sensibilité à la chimiothérapie. Dans le cas d'une rechute à haut risque (définie selon le délai de survenue de la rechute ainsi que sa localisation, cf. Annexe 1), il est habituellement recommandé de réaliser des protocoles de polychimiothérapie à doses plus élevées qu'en situation à risque standard, induisant des toxicités à court et/ou long termes avant d'accéder à l'allogreffe.

En cas de rechute à haut risque avec obtention d'une 2<sup>ème</sup> rémission complète (obtenue dans environ 70-85% des cas selon avis d'expert), une survie sans maladie à 5 ans peut être observée et est estimée à environ 25-30 % si la réalisation d'une allogreffe de CSH est possible et à moins de 5% en l'absence de greffe en consolidation<sup>11</sup>.

En situation de deuxième rechute, la guérison est exceptionnelle (survie estimée à moins de 10%)<sup>12</sup>. A ce stade de la maladie, les traitements sont peu standardisés. Des soins de support à visée palliative sont généralement proposés. Une deuxième greffe est parfois envisagée en cas d'obtention d'une rémission. Le CAR-T anti-CD19 tisagenlecleucel (KYMRIAH) est indiqué dans le traitement des enfants et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus, indication pour laquelle la Commission de la Transparence a considéré que KYMRIAH (tisagenlecleucel) était un traitement de 1<sup>ère</sup> intention (avis du 24 mars 2021<sup>13</sup>).

Les enfants en première rechute à haut risque ont un mauvais pronostic avec des taux de survie à 5 ans inférieurs à 30%<sup>9,14</sup>.

**Chez les enfants en première rechute à haut risque, le besoin médical est partiellement couvert par les protocoles de polychimiothérapie conventionnelle. Il persiste un besoin médical important de disposer de nouveaux traitements efficaces et bien tolérés permettant de prévenir les rechutes, d'allonger la survie des patients et d'améliorer leur qualité de vie.**

---

<sup>10</sup> Leung W et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia Blood, 120 (2) 2012, 468-472

<sup>11</sup> Locatelli F et al. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches. Curr Opin Oncol. 2013; 25: 707-15

<sup>12</sup> Sun W et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. Leukemia. 2018; 32(11):2316–2325.

<sup>13</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence de KYMRIAH en date du 24/03/2021

<sup>14</sup> Irving JAE et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2016 Aug 18;128(7):911-22.

## 1 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

2 Les comparateurs cliniquement pertinents de BLINCYTO (blinatumomab) sont les traitements utilisés chez les enfants ou adolescents âgés d'au moins  
3 1 an, ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, en traitement de consolidation après une 1<sup>ère</sup> rechute  
4 à haut risque.  
5

### 6 05.1 Médicaments

7 D'après les recommandations actuelles<sup>3,7</sup> il existe plusieurs protocoles de polychimiothérapie. Les plus couramment utilisés en Europe sont à base de :  
8 - anthracyclines,  
9 - agents alkylants (cyclophosphamide, ifosfamide),  
10 - méthotrexate,  
11 - cytarabine,  
12 - vincristine,  
13 - asparaginase ou Peg-asparaginase,  
14 - 6-mercaptopurine,  
15 - étoposide  
16 - corticoïdes (prednisolone ou dexaméthasone).  
17

### 18 05.2 Comparateurs non médicamenteux

19 Sans objet

#### 21 ► Conclusion

22  
23 **En conclusion, les comparateurs cliniquement pertinents de BLINCYTO (blinatumomab) dans son indication d'AMM sont les protocoles de**  
24 **polychimiothérapie conventionnelle utilisés en troisième bloc de consolidation (cf. médicaments cités ci-dessus).**  
25

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

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité BLINCYTO (blinatumomab) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus large que l'indication concernée par le présent dossier, à savoir :

- Traitement des patients enfants et adultes ayant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

### ► Prise en charge

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

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

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Il est rappelé ici les évaluations antérieures qui concernent une indication chez l'adulte, plus large que celle concernée par le présent avis ainsi qu'une précédente extension d'indication pédiatrique dans des situations de rechutes ultérieures.

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	3 février 2016 (inscription)
<b>Indication</b>	BLINCYTO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
<b>SMR (libellé)</b>	<b>Important</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Au regard des données cliniques soumises, BLINCYTO (blinatumomab) est un traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne et plus de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif chez l'adulte.
<b>ASMR (libellé)</b>	Dans l'attente des résultats de l'étude comparative <i>versus</i> différents protocoles de chimiothérapie, BLINCYTO (blinatumomab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée ( <b>ASMR III</b> ) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
<b>Etudes demandées</b>	La Commission souhaite réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et notamment dès la mise à disposition des résultats de l'étude de phase III comparative TOWER (résultats finaux attendus en 2016).
<b>Autres recommandations</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	25 octobre 2017 (réévaluation du SMR et de l'ASMR, à la demande de la Commission)
<b>Indication</b>	BLINCYTO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
<b>SMR (libellé)</b>	<b>Important</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	BLINCYTO est un traitement de la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire. En l'état actuel des données, sa place par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue.
<b>ASMR (libellé)</b>	La Commission considère que BLINCYTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR IV</b> ) par rapport aux protocoles de chimiothérapies utilisés dans la prise en charge des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, en rechute ou réfractaire.
<b>Études demandées</b>	Compte tenu des incertitudes sur le positionnement du blinatumomab dans la LAL B Phi en rechute ou réfractaire, par rapport à l'allogreffe de CSH suite aux résultats de l'étude TOWER, la Commission souhaite que des données soient obtenues en pratique réelle française dans un délai maximal de 2 ans. L'objectif est de préciser : <ul style="list-style-type: none"> <li>- les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge des patients, les traitements antérieurs, la durée de traitement, le délai jusqu'à l'allogreffe, le type de greffons, ainsi que tous les éléments pris en considération pour décider de procéder ou non à une allogreffe,</li> <li>- l'impact de BLINCYTO en post allogreffe de CSH sur le taux et la date de rechute ainsi que toute donnée de morbi-mortalité post-greffe.</li> </ul> Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.
<b>Autres recommandations</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	27 février 2019 (réévaluation de l'ASMR, de l'Intérêt de Santé Publique et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande du laboratoire)
<b>Indication</b>	BLINCYTO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
<b>SMR (libellé)</b>	Sans objet
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, les résultats de l'étude TOWER ayant déjà été analysés par la Commission, la Commission estime qu'il n'y a pas de nouvelle donnée ou information susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission de BLINCYTO en termes d'ASMR, ISP ou de place dans la stratégie thérapeutique.
<b>ASMR (libellé)</b>	
<b>Études demandées</b>	Sans objet
<b>Autres recommandations</b>	Sans objet

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	8 janvier 2020 (extension d'indication)
<b>Indication</b>	BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome

	Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure.
<b>SMR (libellé)</b>	<b>Important</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>BLINCYTO (blinatumomab) représente une alternative aux traitements de rattrapage par chimiothérapie dans le traitement de la LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure chez les enfants à partir de l'âge de 1 an. La Commission souligne que BLINCYTO peut être administré au domicile des patients dans le cadre d'une activité d'hospitalisation à domicile (HAD), contrairement aux traitements de rattrapage par chimiothérapie, qui nécessitent des hospitalisations en raison notamment du risque de complications infectieuses liées à l'hémo-toxicité des chimiothérapies.</p> <p>En l'absence de donnée comparative par rapport à KYMRIA (tisagenlecleucel), la place de BLINCYTO par rapport à cette spécialité n'est pas connue. Néanmoins, chez les patients ayant un état général et une espérance de vie compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR-T, la Commission considère que KYMRIA devrait être privilégiée. La Commission rappelle que l'efficacité et la tolérance de KYMRIA chez les patients prétraités par BLINCYTO n'est pas établie (cf. avis de la Commission pour KYMRIA du 12 décembre 2018). Par ailleurs, KYMRIA n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19.</p> <p>Enfin, comme chez l'adulte, en l'état actuel des données, la place de BLINCYTO par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue.</p>
<b>ASMR (libellé)</b>	La Commission considère que BLINCYTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR IV</b> ) en termes d'efficacité dans la prise en charge historique, fondée sur les traitements de rattrapage par chimiothérapie, de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure chez les enfants à partir de l'âge de 1 an.
<b>Etudes demandées</b>	Sans objet
<b>Autres recommandations</b>	Sans objet

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de BLINCYTO (blinatumomab) chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an repose sur une étude de phase III (20120215), randomisée, en ouvert, contrôlée versus le 3<sup>ème</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (HC3), menée chez 108 enfants ou adolescents atteints de LAL à précurseurs B Ph- après une 1<sup>ère</sup> rechute à haut risque. L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité du blinatumomab comme traitement de consolidation par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en termes de taux de survie sans évènement (SSE).

### 08.1 Efficacité : étude 20120215

Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02393859
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du blinatumomab comme traitement de consolidation par rapport au 3 <sup>ème</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (« <i>high risk consolidation 3</i> » HC3) en termes de taux de survie sans évènement (SSE) chez des enfants ou adolescents (âgés de 1 mois à 17 ans) atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B Ph- après une 1 <sup>ère</sup> rechute à haut risque.
Type de l'étude	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée <i>versus</i> le 3 <sup>ème</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (HC3), en ouvert. Stratification sur l'âge, sur le statut médullaire à la fin du 2 <sup>ème</sup> bloc de traitement de consolidation (HC2) et sur le statut de la maladie résiduelle minimale (MRD) déterminé à la fin de l'induction. Les critères de stratification à la randomisation étaient : <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge (1-9 ans vs &gt; 9 ans)</li> <li>- Statut médullaire (M1<sup>15</sup> avec MRD <math>\geq 10^{-3}</math> cellules malignes vs M1 avec MRD <math>&lt; 10^{-3}</math> cellules malignes vs M2<sup>16</sup>)</li> </ul>
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 <sup>ère</sup> patient inclus) : 10 novembre 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17 juillet 2019 Analyse finale (de suivi à long terme) prévue en 2023 Etude conduite dans 47 centres dans 13 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 10 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge &gt; 28 jours et &lt; 18 ans au moment du consentement</li> <li>- Patients atteints de LAL à précurseurs B, chromosome Philadelphie négatif (Ph-), en 1<sup>ère</sup> rechute à haut risque (comme défini par les critères I-BFM SG/IntReALL HR 2010)<sup>17</sup> après 2<sup>ème</sup> consolidation ou en cas d'adaptation après induction selon les recommandations IntReALL HR 2010</li> <li>- Patients avec une moelle de stade M1<sup>15</sup> ou M2<sup>16</sup> au moment de la randomisation</li> <li>- A partir du diagnostic de rechute, disponibilité pour une analyse centralisée de la MRD par réaction de polymérisation en chaîne (PCR)<sup>18</sup></li> </ul>
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie du SNC cliniquement significative nécessitant un traitement (ex : épilepsie instable). LAL avec atteinte du SNC (CNS 2 et CNS 3<sup>19</sup>). Les patients avec une atteinte du SNC au moment de la rechute sont éligibles si celle-ci est traitée avec succès avant l'inclusion.</li> <li>- Fonction rénale ou hépatique anormale avant l'initiation du traitement (à J1) défini comme suit : <ol style="list-style-type: none"> <li>a. taux de créatinine sérique au-dessus de la limite normale supérieure (LNS),</li> <li>b. taux de bilirubine totale &gt; 3,0 mg/dL avant l'initiation du traitement (à moins que ceci soit lié à une maladie de Gilbert ou de Meulengracht).</li> </ol> </li> <li>- Neutrophiles périphériques &lt; 500/<math>\mu</math>L avant l'initiation du traitement.</li> <li>- Plaquettes périphériques &lt; 50 000/<math>\mu</math>L avant l'initiation du traitement.</li> <li>- Toxicités liées à la chimiothérapie non rétablies en un grade <math>\leq 2</math> (à l'exception des paramètres biologiques précités rénaux, hépatiques, ou hématologiques).</li> </ul>

<sup>15</sup> Moelle de stade M1 : myélogramme ou biopsie de moelle osseuse représentative avec <5% de blastes, une cellularité satisfaisante et une hématopoïèse en régénération.

<sup>16</sup> Moelle de stade M2 : myélogramme ou biopsie de moelle osseuse représentative avec >5% et  $\leq 25\%$  de blastes.

<sup>17</sup> Selon ces critères, la rechute à haut risque concernait principalement (mais non exclusivement) les rechutes très précoces (survenues moins de 18 mois après le diagnostic initial) quel que soit leurs localisations ou les rechutes précoces (survenues plus de 18 mois après le diagnostic initial mais moins de 6 mois après la fin du traitement de première ligne) en cas de localisation médullaire isolée. Cf. Annexe 1

<sup>18</sup> Amorces spécifiques du clone et ADN de référence, séquences des amorces et séquences des réarrangements clonaux (les cas de rechutes avec atteinte extramédullaire isolée ou les cas souffrant de difficultés logistiques/techniques pour l'obtention du matériel biologique suffisant en sont dispensés ; pour ces cas l'analyse centralisée de la MRD peut s'effectuer par cytométrie en flux).

<sup>19</sup> Classification selon l'atteinte du SNC au regard de la composition dans le liquide céphalorachidien : CNS 2 (leucocytes <5/ $\mu$ l et lymphoblaste), CNS3 (leucocytes  $\geq 5/\mu$ l et lymphoblaste et/ou atteinte clinique ou radiologique)

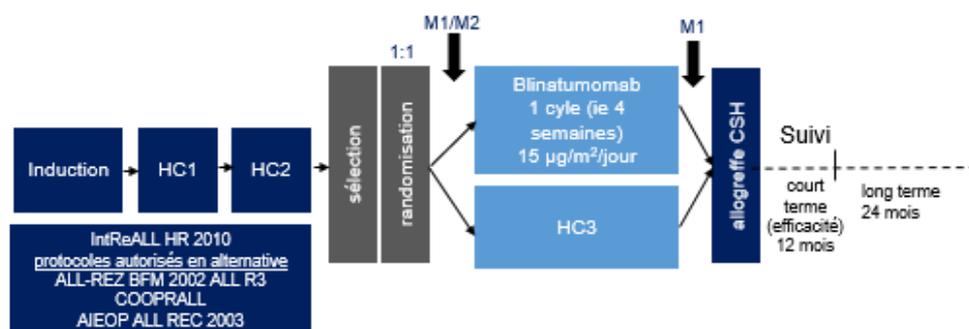
- Symptômes et/ou signes cliniques et/ou signes radiologiques et/ou échographiques indiquant une infection chronique aiguë ou incontrôlée, toute autre maladie concomitante ou une condition médicale qui pourrait être exacerbée par le traitement ou qui compromettrait sérieusement le respect du protocole.

Après un traitement d'induction et deux premiers blocs de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (1<sup>er</sup> bloc HC1 et 2<sup>ème</sup> bloc HC2), les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir comme 3<sup>ème</sup> bloc de consolidation :

- soit le blinatumomab
- soit la chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (3<sup>ème</sup> bloc HC3).

Il était prévu que les patients ayant atteint la rémission complète CR2 (M1) après le 3<sup>ème</sup> bloc de consolidation, quel que soit le bras de l'étude, reçoivent une allogreffe de CSH. Ensuite, les patients étaient suivis durant 36 mois.

### Schéma de l'étude



CSH: cellules souches hématopoïétiques ; HC : high risk consolidation ; HC1 : chimiothérapie intensive de consolidation 1<sup>er</sup> bloc ; HC2 : chimiothérapie intensive de consolidation 2<sup>ème</sup> bloc ; HC3 : chimiothérapie intensive de consolidation 3<sup>ème</sup> bloc ; M1 : ponction ou biopsie de moelle osseuse représentative avec <5% de blastes, une cellularité satisfaisante et une régénération hématopoïétique ; M2 : ponction ou biopsie de moelle osseuse représentative avec >5% et ≤ 25% de blastes.

**Figure 1 : schéma de l'étude 20120215**

#### Durée de l'étude :

La durée de participation de l'étude pour chaque patient comprenait :

- Une période de sélection de 3 semaines,
- Une durée de traitement de 4 semaines,
- Un suivi de tolérance d'1 semaine,
- Une période de suivi de 36 mois après l'allogreffe de CSH comprenant :
  - 12 mois de suivi à court terme concernant l'efficacité,
  - puis 24 mois de suivi à long terme.

### Traitements étudiés

Traitements préalables : protocole IntReALL HR 2010 (ou protocole alternatif) chez les patients en 1<sup>ère</sup> rechute à haut risque :

La chimiothérapie d'induction était administrée selon le protocole modifié ALL R3<sup>20</sup> et était suivie de deux blocs de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation. Seuls les protocoles de consolidation selon le protocole IntReALL HR 2010 (ou protocole alternatif pour les patients en 1<sup>ère</sup> rechute à haut risque : ALL REZ BFM 2002, ALL R3, COOPRALL, AIEOP ALL REC 2003) étaient autorisés :

- HC1 : 1<sup>er</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation, basé sur le protocole modifié ALL AIEOP-BFM HR1<sup>21</sup>,
- HC2 : 2<sup>ème</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation, basé sur le protocole modifié ALL AIEOP-BFM HR3<sup>22</sup>.

IntReALL HR 2010, protocole HC1 (protocole modifié ALL AIEOP-BFM HR1) :

<sup>20</sup> Parker C, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;376 (9757):2009-2017. doi:10.1016/S0140-6736(10) 62002-8

<sup>21</sup> Conter V, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):3206-3214

<sup>22</sup> Inaba H, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol*. 2017 Feb 1;28(2):386-392.

Agent	Dose / voie	Semaine 5	6	7
Dexaméthasone	10 mg/m <sup>2</sup> /jour PO			
Vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> /jour IV			
ARA-C	2 g/m <sup>2</sup> IV			
Méthotrexate	1 g/m <sup>2</sup> IV 36h			
Cyclofosfamide	200 g/m <sup>2</sup> IV 1h			
PEG-asparaginase <sup>a</sup>	1000 U/m <sup>2</sup> IV 2h/IM			
	Jour (J)	1 2 3 4 5 6 7		

IntReALL HR 2010, protocole HC2 (protocole modifié ALL AIEOP-BFM HR3) :

Agent	Dose / voie	Semaine 8	9	10
Dexaméthasone	10 mg/m <sup>2</sup> /jour PO			
ARA-C	2 g/m <sup>2</sup> IV			
Etoposide	100 mg/m <sup>2</sup> IV 1h			
PEG-asparaginase <sup>a</sup>	1000 U/m <sup>2</sup> IV 2h/IM			
	Jour (J)	1 2 3 4 5 6 7		

<sup>a</sup> En cas d'allergie changement pour l'asparaginase Erwinia , 20 000 unités/m<sup>2</sup> toutes les 48h pour un total de 6 doses

Des chimiothérapies intrathécales avec des doses adaptées à l'âge étaient administrées dans les 7 jours avant l'initiation du blinatumomab ou de HC3, ou à J2.

Age (années)	Méthotrexate (mg)	Cytarabine (mg)	Prednisolone (mg)
<1	6	16	4
1	8	20	6
2	10	26	8
≥3	12	30	10

#### Traitements étudiés

Les patients étaient randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir le 3<sup>ème</sup> bloc de consolidation suivant :

- **Groupe blinatumomab** : un cycle de 4 semaines à la dose de 15 µg/m<sup>2</sup>/jour, en perfusion continue IV (dose maximale de 28 µg/m<sup>2</sup>). Les patients devaient être hospitalisés les 3 premiers jours de traitement. La suite du traitement dépendait ensuite du choix de l'investigateur et de la tolérance au blinatumomab et pouvait se réaliser en ambulatoire, le patient devant changer sa poche tous les 3 jours à l'hôpital de jour ou avec un infirmier à domicile.
- **Groupe HC3** : 3<sup>ème</sup> bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation du protocole IntReALL HR 2010, basée sur le protocole modifié ALL AIEOP-BFM HR2. Les patients devaient être hospitalisés tout le long du traitement.

IntReALL HR 2010, protocole HC3 (protocole modifié ALL AIEOP-BFM HR2) :

Agent	Dose / voie	Semaine 1	2	3	4
Dexaméthasone <sup>a</sup>	10 mg/m <sup>2</sup> /jour IV				
Vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> /jour IV				
Daunorubicine	30 mg/m <sup>2</sup> IV 24h				
Méthotrexate	1 g/m <sup>2</sup> IV 36h				
Ifosfamide	800 g/m <sup>2</sup> IV 1h				
PEG-asparaginase <sup>b</sup>	1000 U/m <sup>2</sup> IV 2h/IM				
	Jour (J)	1 2 3 4 5 6 7			

<sup>a</sup> La dose quotidienne de dexaméthasone 10 mg/m<sup>2</sup>/jour était divisée en 2 doses de 5 mg/m<sup>2</sup>

<sup>b</sup> En cas d'allergie changement pour l'asparaginase Erwinia, 20 000 unités/m<sup>2</sup> toutes les 48h pour un total de 6 doses

<p><b>Critère de jugement principal</b></p>	<p><b>Survie sans évènement (SSE)</b> évalué par l'investigateur et défini comme le délai entre la randomisation et la survenue d'un des évènements suivants (Population ITT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rechute de la maladie</li> <li>- décès toute cause</li> <li>- non atteinte d'une rémission complète (RC) à la fin du traitement à l'étude</li> <li>- moelle de stade M2 après atteinte d'une RC</li> <li>- diagnostic d'une tumeur secondaire</li> </ul>
<p><b>Critères de jugement secondaires</b></p>	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Survie globale (SG)</b> définie comme le délai entre la randomisation et le décès toute cause (population ITT)</li> <li>- <b>Proportion de patients obtenant une réponse sur la MRD</b>, évaluée par l'investigateur sur la, et définie par une MRD &lt; 10<sup>-4</sup> cellules malignes à la fin du traitement à l'étude (population MRD évaluable)</li> <li>- <b>Incidence cumulée des rechutes</b> définie par la proportion de patients présentant une rechute ou un décès lié à la progression de la maladie (population ITT)</li> <li>- <b>Survie à J100 après l'allogreffe de CSH</b> définie par la proportion de patients en vie 100 jours après l'allogreffe de CSH parmi ceux ayant reçu une allogreffe de CSH (population GCSH)</li> </ul>
<p><b>Taille de l'échantillon</b></p>	<p>Afin de mettre en évidence une différence d'au moins 4 mois entre les deux groupes de traitement en termes de survie sans évènement médiane, la valeur attendue dans le groupe HC3 étant de 7 mois et celle dans le groupe traité de 11,1, avec une puissance de 84% et un risque alpha global de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 202.</p> <p>Suite à l'analyse intermédiaire, le Comité de surveillance et de suivi des données a recommandé l'arrêt du recrutement (<i>cf.</i> méthode d'analyse des résultats)</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><u>Populations d'analyse :</u></p> <p><i>Population en intention de traiter (ITT)</i> : tous les patients randomisés analysés selon leur traitement affecté lors de la randomisation.</p> <p><i>Population de Tolérance</i> : tous les patients ayant reçu un traitement à l'étude analysés selon le traitement effectivement reçu.</p> <p><i>Population MRD évaluable</i> : Tous les patients pour lesquels les données de MRD étaient disponibles à l'inclusion. Population utilisée pour l'analyse de la réponse sur la MRD.</p> <p><i>Population GCSH</i> : Tous les patients ayant reçu une allogreffe de CSH après rémission sans autre traitement anticancéreux. Population utilisée pour l'analyse de la survie à J100 après l'allogreffe de CSH.</p> <p><u>Analyse du critère de jugement principal (CJP) : SSE</u></p> <p>Les patients en échec n'ayant pas atteint la RC à la fin du traitement à l'étude ou qui sont décédés avant l'évaluation de la maladie en fin de traitement ont été considérés comme en échec de traitement et il leur était assigné une SSE d'une durée de 1 jour. Les patients encore en vie et libres d'évènement étaient censurés à la date de leur dernière évaluation de la maladie.</p> <p>Un test de log-rank bilatéral stratifié selon les facteurs de randomisation, a été utilisé pour comparer les groupes de traitement. De plus, un HR avec un IC<sub>95%</sub> a été estimé à partir d'un modèle de régression stratifiée de Cox. Un modèle de régression de Cox a également été utilisé pour tester l'interaction du traitement par sous-groupes selon les critères de stratification (âge, statut médullaire, statut de la maladie résiduelle minimale), le sexe et le délai entre le diagnostic et la rechute (un p &lt;0,10 suggérait une interaction entre le sous-groupe et l'effet du traitement). Des estimations des taux de SSE ont été réalisées à l'aide de la méthode de Kaplan Meier, notamment à 36 mois.</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment en modifiant la date de validation de l'évènement (utilisation de la date prévue d'évaluation au lieu de la date observée de l'évènement) afin de limiter les biais liés au délai d'évaluation, ainsi qu'en utilisant la réalisation d'une allogreffe de CSH en tant que covariable du modèle de Cox.</p>

### Analyse des critères de jugement secondaires

L'analyse des critères de jugement secondaires n'ont pas été hiérarchisée et il n'y avait donc aucun ajustement du risque alpha à la multiplicité des tests.

- *Survie globale (SG)*

Les patients encore en vie ont été censurés pour l'analyse de la survie globale. L'analyse de la SG utilisait les mêmes méthodes statistiques que celles du critère de jugement principal (SSE).

- *Proportion de patients obtenant une réponse sur la MRD évaluée par l'investigateur*

La proportion de patients dans chaque groupe de traitement ayant obtenu une réponse sur la MRD (MRD < 10<sup>-4</sup> cellules malignes) a été calculée avec son IC<sub>95%</sub>. Un test de Cochrane-Mantel-Haenszel bilatéral ajusté selon les facteurs de stratification à la randomisation a été utilisé pour comparer les groupes de traitement. Les patients pour lesquels les évaluations de la maladie après l'inclusion étaient manquantes, étaient considérés comme non répondants.

- *Incidence cumulée des rechutes*

L'incidence cumulée des rechutes a été analysée selon un modèle de régression logistique de Cox.

- *Survie à 100 jours après l'allogreffe de CSH*

La proportion de patients en vie 100 jours après l'allogreffe a été estimée selon la méthode de Kaplan Meier.

### Analyse intermédiaire du CJP

Une analyse intermédiaire était prévue quand 50% des événements initialement prévus de SSE seraient observés. À la date d'extraction des données en date du 17 juillet 2019 correspondant à ce seuil, le Comité de surveillance et de suivi des données (*Data Monitoring Committee*) a examiné les résultats de cette analyse intermédiaire et a conclu que le CJP était atteint. De ce fait, le comité a recommandé d'arrêter le recrutement dû à la perte de chance pour les patients du bras HC3, et les résultats censés être intermédiaires sont devenus les résultats de l'analyse principale pour la SSE.

### Analyse finale (prévue en 2023)

Une analyse de suivi à long terme était prévue 36 mois après l'allogreffe de CSH.

### Principaux amendements au protocole

Le protocole a été amendé 6 fois, les principaux éléments modifiés étant les suivants:  
Amendement n°2 du 29/09/2015 : Ajout du critère secondaire « Incidence cumulée de rechutes »

Amendement n°3 du 19/04/2016 : Ajout d'un critère d'inclusion : échantillon historique de la MRD par analyse centralisée

Amendement n°4 du 11/07/2017 : Mise à jour de la définition d'analyse principale complétée pour inclure une conclusion prématurée à l'étude.

## **Résultats :**

### **▶ Effectifs**

Au total, **108** patients ont été randomisés dans l'étude (**population ITT**) :

- 54 dans le groupe blinatumomab et
- 54 dans le groupe HC3

Parmi eux, 52 patients (48%) ont présenté au moins une déviation majeure au protocole. Les déviations les plus fréquentes ont été les données manquantes (25%) et concernaient, pour la majorité, la non-disponibilité d'un échantillon biologique de moelle pour l'analyse centralisée de la MRD en cours de traitement ou pour le suivi après traitement, bien qu'une analyse ait pu être faite localement par PCR et/ou cytométrie en flux.

Le statut MRD était connu à l'inclusion pour l'ensemble des patients de la population ITT. Aussi, la population MRD évaluable était identique à la population ITT.

A la date de l'analyse principale (17 Juillet 2019), 75 patients (69%) continuaient l'étude (blinatumomab : 43 ; HC3 : 32) et 33 patients (31%) l'avaient arrêtée, le motif le plus fréquent étant le décès rapporté chez 24 patients (22,2%) (blinatumomab : 8 ; HC3 : 16).

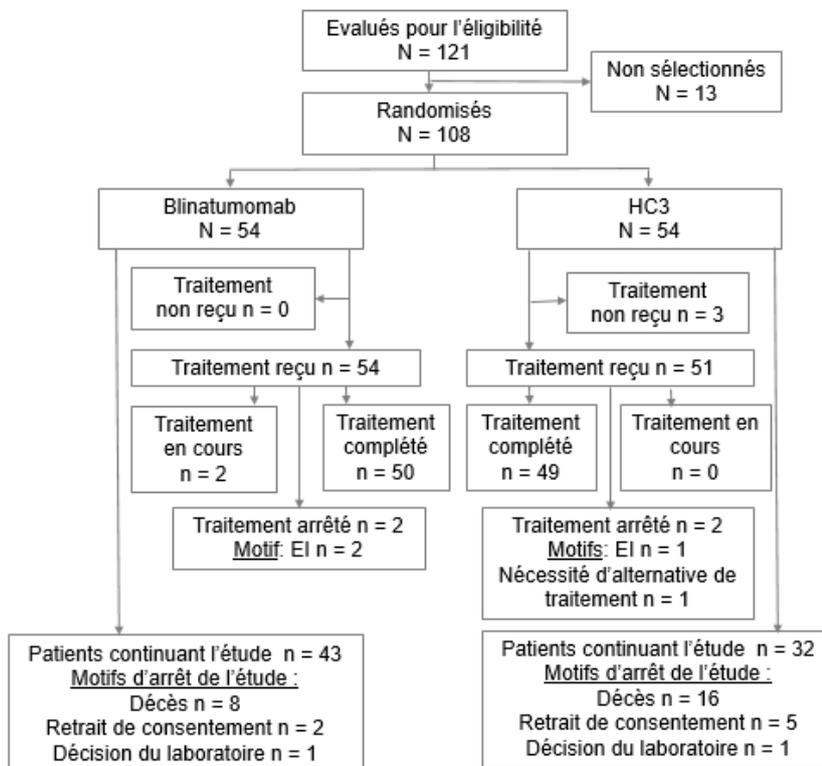


Figure 2 : Disposition des patients – Etude 20120215

### Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La plupart des patients étaient âgés de 1 à 9 ans (71%) avec un âge médian de 5 ans. A l'inclusion, ils étaient en rémission complète (moelle de stade M1 pour 97% d'entre eux) avec, pour la majorité d'entre eux, une maladie résiduelle MRD négative ( $< 10^{-4}$ ) et pour environ 20% d'entre eux, une MRD positive ( $\geq 10^{-4}$ ). La plupart des patients ne présentaient pas de maladie extramédullaire au moment du diagnostic primaire (90%), ou au moment de la rechute (78%). Chez les patients présentant une maladie extramédullaire, la localisation la plus fréquente de l'atteinte se situait au niveau du système nerveux central (SNC) (20%). Environ 42% des patients (37% dans le groupe blinatumomab et 46% dans le groupe HC3) présentaient des anomalies génétiques.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude 20120215

	Groupe blinatumomab N = 54	Groupe HC3 N = 54	Total N = 108
<b>Genre, n (%)</b>			
Garçon	30 (55,6)	22 (40,7)	52 (48,1)
Fille	24 (44,4)	32 (59,3)	56 (51,9)
<b>Age, ans</b>			
Moyenne (Ecart-type)	7,3 (4,4)	6,7 (4,4)	7,0 (4,4)
Médiane (Min – Max)	6,0 (1 – 17)	5,0 (1 - 17)	5,0 (1 – 17)
<b>Tranche d'âge, n (%)</b>			
<1 an	0	0	0
1 à 9 ans	39 (72,2)	38 (70,4)	77 (71,3)
10 à 18 ans	15 (27,8)	16 (29,6)	31 (28,7)
<b>Immunophénotypage des blastes</b>			

pro-B	3 (5,6)	6 (11,1)	9 (8,3)
pré-B	20 (37,0)	19 (35,2)	39 (36,1)
B mature	31 (57,4)	29 (53,7)	60 (55,6)
<b>Anomalie génétique détectée, n (%)</b>			
Oui	20 (37,0)	25 (46,3)	45 (41,7)
<i>Hyperdiploïdie</i>	6 (11,1)	6 (11,1)	12 (11,1)
<i>Hypodiploïdie</i>	1 (1,9)	0	1 (0,9)
<i>t(12 ;21)(p13 ;q22)TEL-AML1</i>	2 (3,7)	3 (5,6)	5 (4,6)
<i>t(1 ;19)(q23 ;p13.3)/E2A-PBX1</i>	2 (3,7)	2 (3,7)	4 (3,7)
<i>t(v ;11q23)MLL réarrangé</i>	0	4 (7,4)	4 (3,7)
<i>autre</i>	9 (16,7)	10 (18,5)	19 (17,6)
<b>Analyse de la moelle, n (%)</b>			
<i>Stade évalué par cytomorphologie</i>			
M1	54 (100,0)	51 (94,4)	105 (97,2)
M2	0	2 (3,7)	2 (1,8)
Non évaluable	0	1 (1,9)	1 (0,9)
<i>MRD évaluée par PCR</i>			
$\geq 10^{-4}$	10 (18,5)	13 (24,1)	23 (21,3)
$< 10^{-4}$	20 (37,0)	22 (40,7)	42 (38,9)
Non effectué	23 (42,6)	19 (35,2)	42 (38,9)
<i>MRD évaluée par cytométrie de flux</i>			
$\geq 10^{-4}$	9 (16,7)	13 (24,1)	22 (20,4)
$< 10^{-4}$	27 (50,0)	24 (44,4)	51 (47,2)
Non effectué	18 (33,3)	17 (31,5)	35 (32,4)
<b>Maladie extra-médullaire, n (%)</b>			
<i>Au diagnostic primaire</i>			
Présente	4 (7,4)	5 (9,3)	9 (8,3)
Absente	49 (90,7)	48 (88,9)	97 (89,8)
<i>A la rechute</i>			
Présente	10 (18,5)	14 (25,9)	24 (22,2)
Absente	44 (81,5)	40 (74,1)	84 (77,8)
<i>Si présence, localisation<sup>a</sup> :</i>			
SNC	11 (20,4)	11 (20,4)	22 (20,4)
Testicules	1 (1,9)	1 (1,9)	2 (1,9)
Autre	1 (1,9)	3 (5,6)	4 (3,7)
<b>Temps entre le diagnostic et la rechute (mois), n (%)</b>			
< 18 mois	19 (35,2)	22 (40,7)	41 (38,0)
$\geq 18$ mois et $\leq 30$ mois	32 (59,3)	28 (51,9)	60 (55,6)
> 30 mois	3 (5,6)	4 (7,4)	7 (6,5)

<sup>a</sup> la localisation de la maladie extra-médullaire est collectée lorsque celle-ci est présente lors du diagnostic primaire ou lors de la rechute. Si la localisation au moment du diagnostic primaire est différente de celle du site lors de la rechute, la localisation au moment de la rechute est enregistrée.

## ► Dates des analyses de l'efficacité

À la date d'extraction des données pour l'analyse intermédiaire prévue de la SSE, au vu des résultats, le Comité de surveillance et de suivi des données a conclu que le critère de jugement principal était atteint et a recommandé d'arrêter le recrutement dû à la perte de chance pour les patients du bras HC3. Les résultats censés être intermédiaires sont devenus les résultats de l'analyse principale pour la SSE. A la suite de cette recommandation, le crossover a été permis et 13 patients du groupe HC3 ayant rechuté ont été traités par blinatumomab en traitement de rattrapage.

L'arrêt précoce du recrutement et le suivi raccourci ont eu comme impact une perte de puissance statistique pour l'analyse de la SG lors de la première extraction de données à la date du 17 juillet 2019. Dans ce contexte, l'EMA a demandé une analyse intermédiaire supplémentaire de la SG et de la SSE, avec un suivi de 14 mois supplémentaire, correspondant à l'analyse de suivi du 14 septembre 2020. L'analyse finale de la SG est attendue pour le 3<sup>ème</sup> trimestre 2023.

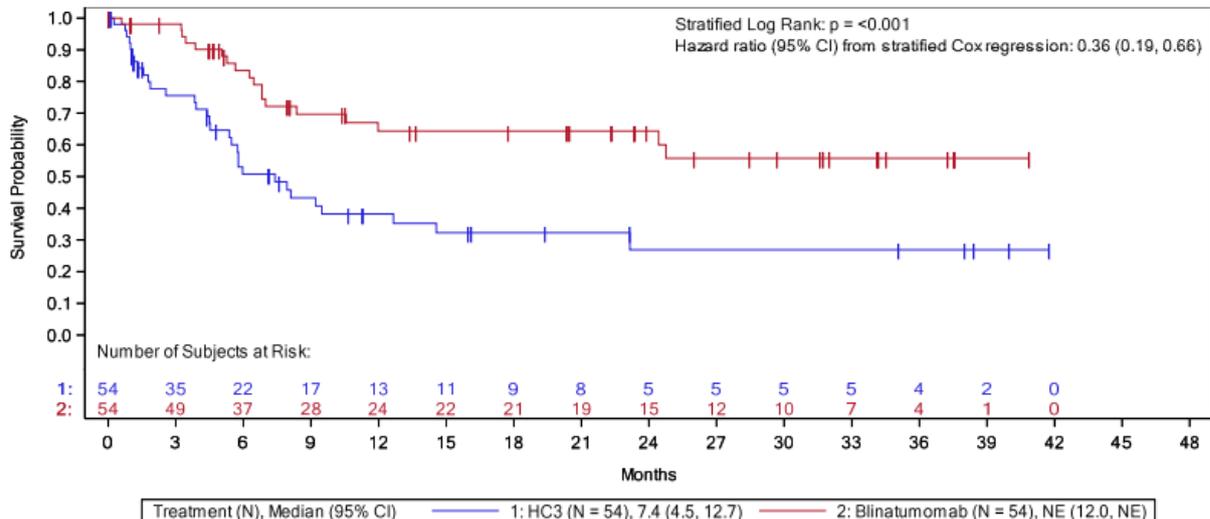
## ► Critère de jugement principal : Survie sans évènement (SSE) évaluée par l'investigateur (population ITT)

A la date de l'analyse principale (17 juillet 2019), après un suivi médian de 22,4 mois pour la SSE, la proportion de patients ayant présenté un événement a été de 33,3% (18/54) dans le groupe blinatumomab *versus* 57,4% (31/54) dans le groupe HC3. La différence était significative en faveur du groupe blinatumomab (HR=0,36 ; IC<sub>95%</sub> [0,19 ; 0,66] ; p<0,001).

A cette date, la médiane de SSE n'était pas atteinte dans le groupe blinatumomab et de 7,4 mois (IC<sub>95%</sub> [4,5 ; 12,7]) dans le groupe HC3.

**Tableau 2 : Survie sans évènement (SSE) (population ITT, 17/07/2019) – Etude 20120215**

	Groupe blinatumomab N = 54	Groupe HC3 N = 54	Différence
<b>Évènements, n (%)</b>	<b>18 (33,3)</b>	<b>31 (57,4)</b>	
<i>Rechute</i>	7 (13,0)	12 (22,2)	
<i>Moelle M2 après avoir atteint une rémission complète (RC)</i>	5 (9,3)	12 (22,2)	
<i>Décès toute cause</i>	4 (7,4)	2 (3,7)	
<i>Rechute extra-médullaire au niveau du SNC</i>	1 (1,9)	2 (3,7)	
<i>Rechute médullaire + rechute extramédullaire</i>	1 (1,9)	0	
<i>Rechute extra-médullaire au niveau d'une autre localisation</i>	0	3 (5,6)	
<i>Non atteinte d'une RC à la fin du traitement</i>	0	0	
<i>Développement d'une tumeur secondaire</i>	0	0	
<i>Rechute extra-médullaire au niveau testiculaire</i>	0	0	
Censuré, n (%)	23 (42,6)	36 (66,7)	
Test log-rank stratifié			p<0,001
Délai avant survenue d'un évènement			
Médiane	NA	7,4	
[IC <sub>95%</sub> ]	[12,0 ; NE]	[4,5 ; 12,7]	
	HR stratifié		HR = 0,36
	IC95%		[0,19 ; 0,66]



HC3 = high-risk consolidation 3 chemotherapy; NE = not estimable

**Figure 3 : Estimation Kaplan Meier de la SSE (population ITT, analyse du 17/07/2019) étude 20120215**

Les résultats descriptifs de suivi (analyse de suivi du 14 septembre 2020 réalisée après un suivi médian de 33,8 mois pour la SSE) ont conforté les résultats de l'analyse principale (SSE de 37,0% dans le groupe blinatumomab *versus* 63,2% dans le groupe HC3 ; HR=0,33 ; IC<sub>95%</sub> [0,19 ; 0,59]).

L'ensemble des analyses de sensibilité ou en sous-groupes ont montré des résultats cohérents avec l'analyse principale. Il n'a pas été observé d'interaction notable entre les différents sous-groupes et l'effet du traitement.

### ► Critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre descriptif, ils sont purement exploratoires.

#### - **Survie globale**

A la date de l'analyse principale (17 juillet 2019), après un suivi médian de 19,5 mois pour la SG, 8 (14,8%) patients étaient décédés dans le groupe blinatumomab *versus* 16 (29,6%) dans le groupe HC3 (HR=0,43 ; IC95% [0,18-1,01]). La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun groupe de traitement.

A la date de l'analyse de suivi (14 septembre 2020), après un suivi médian de 31,4 mois pour la SG, 9 (16,7%) des patients étaient décédés dans le groupe blinatumomab *versus* 23 (40,4%) dans le groupe HC3 (HR=0,33 ; IC95% [0,15 ; 0,72]). La médiane de survie globale n'était toujours pas atteinte dans les deux groupes de traitement.

#### - **Proportion de patients répondeurs sur la MRD (évalué par l'investigateur)**

A la date de l'analyse principale, l'analyse du taux de réponse sur la MRD<sup>23</sup> évaluée par PCR a été de 89,8% (44/49) dans le groupe blinatumomab et de 54,2% (26/48) dans le groupe HC3 (différence entre les groupes = +35,6%, IC95% [19,2 ; 52,1]).

Les résultats obtenus avec une évaluation de la MRD par cytométrie de flux ont été comparables (90,6% (48/53) *versus* 60,4% (32/53)).

Par ailleurs, une analyse *post-hoc* en sous-groupe a permis d'observer que :

- chez les patients ayant une MRD positive ( $> 10^{-4}$ ) à l'inclusion, la proportion de patients répondeurs sur la MRD a été de 93% (27/29) dans le groupe blinatumomab et de 24% (6/25) dans le groupe HC3,
- chez les patients ayant une MRD négative ( $< 10^{-4}$ ) à l'inclusion, la proportion de patients répondeurs sur la MRD a été de 85% (17/20) dans le groupe blinatumomab et de 87% (20/23) dans le groupe HC3.

#### - **Incidence cumulée des rechutes**

A la date de l'analyse principale, 24,1% (13/54) *versus* 55,6% (30/54) des patients respectivement dans le groupe blinatumomab et dans le groupe HC3 avaient présenté une rechute ou un décès lié à la progression de la maladie (1 seul décès lié à la progression de la maladie a été rapporté, à savoir dans le groupe HC3) (HR=0,24 ; IC95% [0,13 ; 0,46]).

#### - **Allogreffe de CSH et proportion de patients en vie 100 jours après l'allogreffe de CSH**

Pour rappel, selon le schéma de l'étude, il était prévu que les patients qui avaient atteint la rémission complète CR2 (M1) après le 3<sup>ème</sup> bloc de traitement de consolidation reçoivent une allogreffe de CSH, quel que soit le groupe de traitement. A noter que l'ensemble des patients qui ont bénéficié d'une greffe de CSH dans le groupe blinatumomab l'ont reçue avant une rechute et que 8 patients du groupe HC3 ont eu une rechute, un traitement de rattrapage puis la greffe de CSH.

Le pourcentage de patients ayant reçu une allogreffe de CSH dans l'étude a été similaire dans les deux groupes : de 88,9% (48/54) dans le groupe blinatumomab et de 85,2% (46/54) dans le groupe HC3.

Le délai médian avant l'allogreffe de CSH a été de 1,9 mois dans les deux groupes.

Selon les estimations Kaplan-Meier, le taux de mortalité à 100 jours après l'allogreffe de CSH a été similaire dans les deux groupes : de 4,2% (IC<sub>95%</sub> [1,1 ; 15,6]) dans le groupe blinatumomab *versus* 5,6% (IC<sub>95%</sub> [1,4 ; 20,5]) dans le groupe HC3.

## 08.2 Qualité de vie

---

<sup>23</sup> Évaluée par l'investigateur, et définie par une MRD  $< 10^{-4}$  cellules malignes à la fin du traitement à l'étude

L'étude 20120215 ne prévoyait pas d'évaluation de la qualité de vie.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients randomisés ayant reçu le traitement, soit 105 patients (97% de la population ITT) : 54 patients dans le groupe blinatumomab et 51 dans le groupe HC3. Les données présentées sont celles recueillies à la date de l'analyse principale (17/07/2019). A cette date, pour rappel, la durée médiane de suivi était d'environ 20 mois.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents (>20% des patients d'au moins un groupe de traitement) sont listés dans le tableau ci-dessous. Il s'en dégage un profil de tolérance bien distinct entre les deux groupes avec, dans le groupe blinatumomab des troubles généraux ou gastro-intestinaux plus fréquents et, dans le groupe HC3 des troubles hématologiques plus fréquents.

**Tableau 3 : EI les plus fréquemment rapportés (>20% des patients d'au moins un groupe de traitement) étude 20120215**

Terme préférentiel n (%)	Blinatumomab N = 54	HC3 N = 51
Patients présentant au moins 1 EI	54 (100,0)	49 (96,1)
Fièvre	44 (81,5)	10 (19,6)
Nausées	22 (40,7)	9 (17,6)
Céphalées	19 (35,2)	9 (17,6)
Vomissements	16 (29,6)	11 (21,6)
Anémie	12 (22,2)	23 (45,1)
Diarrhée	11 (20,4)	9 (17,6)
Stomatite	10 (18,5)	28 (54,9)
Douleurs abdominales	7 (13,0)	11 (21,6)
Neutropénie	5 (9,3)	16 (31,4)
Thrombopénie	4 (7,4)	13 (25,5)
Neutropénie fébrile	3 (5,6)	13 (25,5)

Au total 2 patients (3,7%) du groupe blinatumomab versus aucun patient dans le groupe HC3 ont eu au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les EI en cause ont été des symptômes neurologiques et un cas d'épilepsie.

La fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 a été de 57,4% dans le groupe blinatumomab et de 82,4% dans le groupe HC3. Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été : l'anémie (14,8% versus 41,2% dans les groupes blinatumomab et HC3 respectivement), l'inflammation des muqueuses (13,0% versus 0%), la stomatite (5,6% versus 31,4%), la neutropénie (9,3% versus 27,5%), la neutropénie fébrile (3,7% versus 25,5%), la thrombopénie (7,4% versus 21,6%).

La part des EI graves (EIG) était également inférieure dans le groupe blinatumomab par rapport au groupe HC3 : respectivement 24,1% versus 43,1% des patients.

Aucun patient n'est décédé du fait de la survenue d'un EI.

Parmi les événements d'intérêt particulier, nous pouvons relever (groupe blinatumomab versus HC3) :

- **Réactions à la perfusion** : 68,5% versus 7,8%

L'EI le plus fréquemment rapporté a été la fièvre (63% versus 0%). Un seul patient (du groupe blinatumomab) a présenté une réaction à la perfusion grave.

- **EI neurologiques** : 48,1% versus 29,4%

L'EI neurologique le plus rapporté a été les céphalées (35,2% versus 17,6%). Des EI neurologiques graves sont survenus chez 5 patients (9,3%) du groupe blinatumomab (symptômes neurologiques [n=2] ; épilepsie [n=2] et atteinte du système nerveux central [n=1]) et chez 1 patient (2,0%) du groupe HC3 (céphalée [n=1]).

- **Infections** : 42,6% versus 31,4%

Les infections graves ont été rapportées respectivement chez 3 patients (5,6%) dans le groupe blinatumomab et 4 patients (7,8%) dans le groupe HC3

- **EI thrombo-emboliques** : 7,4% (4 patients) versus 0%

Les EI ont été les suivants : occlusion du dispositif médical (n=1), coagulation intravasculaire disséminée (n=1), thrombose veineuse jugulaire (n=1), et maladie veino-occlusive (n=1). Parmi eux, aucun patient n'a rapporté d'événement thrombo-embolique grave.

- **Neutropénies fébriles et neutropénies graves** : 0% versus 23,5%

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

Le résumé des risques du PGR de BLINCYTO (blinatumomab), version 14.0 datée du 4 février 2021, est présenté dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 4 : Résumé des risques du PGR de BLINCYTO (blinatumomab), version 14.0 - 4 février 2021**

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Évènements neurologiques</li> <li>- Infections opportunistes</li> <li>- Syndrome de relargage des cytokines</li> <li>- Erreurs médicamenteuses</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité relative à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez l'enfant</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilisation chez les patients après une greffe de CSH récente</li> <li>- Traitement récent ou concomitant par d'autres anti-cancéreux (dont la radiothérapie)</li> <li>- Traitement récent ou concomitant par d'autres médicaments d'immunothérapie</li> <li>- Tolérance et efficacité à long terme</li> <li>- Troubles du développement de l'enfant incluant, les troubles neurologiques, endocriniens et du système immunitaire</li> <li>- Rechute leucémique ultérieure de l'enfant y compris au niveau du système nerveux central</li> <li>- Toxicité à long terme chez l'enfant</li> <li>- Développement d'un cancer secondaire chez l'enfant</li> </ul>

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé le dernier PSUR du blinatumomab couvrant la période du 03/06/2020 au 02/12/2020. Durant cette période, aucun nouveau signal n'est survenu.

### 8.3.4 Données issues du RCP

#### « Résumé du profil de sécurité (rubrique 4.8 du RCP) »

Les effets indésirables présentés dans cette rubrique ont été identifiés dans des études cliniques réalisées chez des patients présentant une LAL à précurseurs B (N = 1 045).

Les effets indésirables les plus graves qui peuvent survenir pendant le traitement par le blinatumomab sont : infections (22,6%), événements neurologiques (12,2%), neutropénie/neutropénie fébrile (9,1%), syndrome de relargage de cytokines (2,7%) et syndrome de lyse tumorale (0,8%).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fièvre (70,8%), infections à pathogène non précisé (41,4%), réactions liées à la perfusion (33,4%), céphalées (32,7%), nausées (23,9%), anémie (23,3%), thrombopénie (21,6%), œdème (21,4%), neutropénie (20,8%), neutropénie fébrile (20,4%), diarrhée (19,7%), vomissements (19,0%), rash (18,0%), enzymes hépatiques augmentées (17,2%),

toux (15,0%), infections bactériennes (14,1%), tremblements (14,1%), syndrome de relargage de cytokines (13,8%), leucopénie (13,8%), constipation (13,5%), immunoglobulines diminuées (13,4%), infections virales (13,3%), hypotension (13,0%), douleurs dorsales (12,5%), frissons (11,7%), douleurs abdominales (10,6%), tachycardie (10,6%), insomnie (10,4%), douleurs dans les extrémités (10,1%) et infections fongiques (9,6%). »

Des mises en garde spéciales et précautions d'emploi sont présentées dans le RCP (cf. rubrique 4.4 du RCP) concernant les événements suivants :

- Événements neurologiques
- Infections
- Syndrome de relargage de cytokines et réactions à la perfusion
- Syndrome de lyse tumorale
- Neutropénie et neutropénie fébrile
- Élévation des enzymes hépatiques
- Pancréatite
- Leucoencéphalopathie incluant leucoencéphalopathie multifocale progressive
- CD19 négatif en rechute
- Changement de lignée d'une LAL en leucémie aiguë myéloïde (LAM)

## 08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de BLINCYTO (blinatumomab) dans son extension d'indication pour le traitement des enfants ou adolescents à partir de 1 an ayant une LAL B CD19 Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation repose sur une étude de phase III (20120215) randomisée, en ouvert, ayant comparé le blinatumomab par rapport à la chimiothérapie intensive conventionnelle, au stade du 3<sup>ème</sup> bloc du traitement de consolidation. Après un traitement d'induction par chimiothérapie conventionnelle et deux premiers blocs de chimiothérapie conventionnelle de consolidation, les patients étaient donc randomisés pour recevoir comme 3<sup>ème</sup> bloc de consolidation soit le blinatumomab (en perfusion IV continue sur 28 jours) soit la chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (3<sup>ème</sup> bloc HC3). Il était ensuite prévu que les patients ayant atteint la rémission complète (M1) après le 3<sup>ème</sup> bloc de consolidation, quel que soit le groupe, reçoivent une allogreffe de CSH. Les critères définissant la rechute à haut risque étaient ceux du protocole de l'étude IntReALL HR 2010<sup>24</sup>.

Au total, 108 patients ont été randomisés dans l'étude (54 patients dans chaque groupe). Ils étaient âgés de 1 à 17 ans avec un âge médian de 5 ans. Ils étaient en rémission complète (moelle de stade M1 pour 97% d'entre eux) avec, pour la majorité d'entre eux, une maladie résiduelle (MRD) négative ( $< 10^{-4}$ ). La plupart des patients ne présentaient pas de maladie extramédullaire au moment du diagnostic primaire (90%), ou au moment de la rechute (78%).

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

S'agissant du critère de jugement principal qui était la survie sans événement évaluée par l'investigateur (SSE), il a été démontré une supériorité du blinatumomab par rapport à la chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (HC3). Après un suivi médian de 22 mois, la proportion de patients ayant présenté un événement a été de 33,3% dans le groupe blinatumomab *versus* 57,4% dans le groupe HC3 (HR=0,36 ; IC95% [0,19 ; 0,66] ;  $p<0,001$ ). A cette date, la médiane de SSE n'était pas atteinte dans le groupe blinatumomab et était de 7,4 mois (IC95% [4,5 ; 12,7]) dans le groupe HC3.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires (à savoir la survie globale, la proportion de patients répondeurs sur la MRD, l'incidence cumulée des rechutes et la survie à J100 après l'allogreffe de CSH) étaient exploratoires car n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha.

---

<sup>24</sup> Selon ces critères, la rechute à haut risque concernait principalement les rechutes très précoces (survenues moins de 18 mois après le diagnostic initial) quel que soit leurs localisations ou les rechutes précoces (survenues plus de 18 mois après le diagnostic initial mais moins de 6 mois après la fin du traitement de première ligne) en cas de localisation médullaire isolée. Cf. Annexe 1

Au cours de cette étude, il n'avait pas été prévu d'évaluation de la qualité de vie.

### ► Tolérance

Le profil de tolérance est bien distinct entre les deux groupes avec, dans le groupe blinatumomab une majorité de troubles généraux ou gastro-intestinaux et, dans le groupe HC3, des troubles hématologiques fréquents.

La fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 a été inférieure dans le groupe blinatumomab (57,4% versus 82,4% dans les groupes blinatumomab et HC3 respectivement), en particulier en ce qui concerne l'hématotoxicité, avec notamment moins d'anémies (14,8% versus 41,2%), de neutropénies (9,3% versus 27,5%), de neutropénies fébriles (3,7% versus 25,5%) et de thrombopénies (7,4% versus 21,6%).

Les risques importants identifiés du blinatumomab référencés dans le PGR et rapportés au cours de l'étude sont notamment les événements neurologiques (48,1% versus 29,4%) principalement représentées par les céphalées et les infections opportunistes (42,6% versus 31,4%). A noter également de fréquentes réactions liées à la perfusion dans le groupe blinatumomab (68,5% versus 7,8%), principalement représentées par la fièvre (63% versus 0%).

### ► Discussion

La portée des résultats est limitée par :

- l'absence de démonstration de la supériorité du blinatumomab sur un critère de jugement clinique comme la survie globale, celle-ci ayant été analysée uniquement de façon exploratoire,
- le critère de jugement principal de survie sans événement ayant été évalué par l'investigateur et non par un comité indépendant dans cette étude réalisée en ouvert, ce qui ne permet pas d'exclure un biais de mesure dans l'estimation de l'effet du traitement,
- l'absence de données de qualité de vie (non évaluée au cours de l'étude).

La Commission note de plus qu'à partir de l'intervention de l'allogreffe, la différence entre chacun des groupes ne paraît plus augmenter, suggérant un effet propre de l'allogreffe, ce qui rend discutable la capacité de l'étude à analyser l'efficacité propre du blinatumomab au-delà (données de suivi prévues dans le protocole).

Au total, chez les enfants ou adolescents ayant eu une première rechute à haut risque, le traitement par blinatumomab comme 3<sup>ème</sup> bloc de consolidation a démontré sa supériorité dans une étude de phase III randomisée, en ouvert, par rapport à la chimiothérapie conventionnelle, comparateur cliniquement pertinent, en termes de survie sans événement évaluée par l'investigateur, sans amélioration démontrée sur la survie globale (critère exploratoire) ou la qualité de vie (non évaluée) et avec un profil de tolérance favorable en comparaison à la chimiothérapie, marqué par une plus faible hématotoxicité malgré des troubles généraux et neurologiques plus fréquents.

Compte tenu de ces éléments, il est attendu un impact supplémentaire de BLINCYTO (blinatumomab) par rapport à la chimiothérapie conventionnelle uniquement sur la morbidité, l'impact supplémentaire sur la mortalité n'ayant à ce jour pas été démontré. En l'absence de données, l'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré.

Un impact sur le parcours de soins/et ou de vie des patients est attendu, bien que non démontré, puisque BLINCYTO (blinatumomab) peut être administré principalement au domicile des patients, contrairement aux traitements de rattrapage par chimiothérapie qui nécessitent une hospitalisation complète tout au long du traitement en raison notamment du risque de complications infectieuses liées à l'hématotoxicité des chimiothérapies.

En conséquence, BLINCYTO (blinatumomab) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 08.5 Programme d'études

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

Deux études de tolérance conditionnent l'AMM :

- Etude observationnelle 20150136 visant à caractériser la tolérance du blinatumomab utilisé en pratique clinique dans les pays européens en caractérisant les événements indésirables spécifiques et leurs fréquences (événements neurologiques et infections opportunistes). Le protocole a été adopté par le PRAC le 2 septembre 2016 et les rapports d'analyses intermédiaires seront fournis dans les PSUR/PBRER,
- Etude 20180130 évaluant la tolérance à long terme chez des enfants et adolescents atteints de LAL B traités par blinatumomab ou par chimiothérapie suivie d'une greffe de CSH. Le protocole final a été validé au 1<sup>er</sup> trimestre 2020, les analyses intermédiaires sont réalisées tous les 2 ans à partir du début de la collecte des données, et le CSR final est attendu pour le 3<sup>ème</sup> trimestre 2038.

### 8.5.2 Dans d'autres indications

Etude 20170610 comparant l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'induction par blinatumomab *versus* la chimiothérapie chez des patients atteints de LAL B en rechute ou réfractaire après une allogreffe de CSH. Le protocole final a été validé au 1<sup>er</sup> trimestre 2020, le CSR de l'analyse intermédiaire est attendu au 2<sup>ème</sup> trimestre 2025 et le CSR final est attendu pour le 1<sup>er</sup> trimestre 2030,

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le traitement standard de la LAL B Phi- repose sur l'administration de polychimiothérapies délivrées séquentiellement au cours de 3 phases de traitement : induction, consolidation et entretien. L'objectif de la phase d'induction est d'obtenir une rémission complète (récupération hématologique et absence d'excès de blaste médullaire) avec une maladie résiduelle (MRD) la plus faible possible. La phase de consolidation a pour objectif de prévenir la survenue d'une rechute. Il comporte plusieurs cures de polychimiothérapies. Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH allogénique) après l'obtention d'une première rémission peut être préconisée chez les patients à très haut risque de rechute identifiés par la persistance d'une maladie résiduelle détectable. Par ailleurs, l'administration de cures de méthotrexate à forte dose et d'injections intrathécales de chimiothérapie sont préconisées systématiquement à visée de traitement méningé et du système nerveux central.

Chez les patients en première rechute, le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne n'est pas standardisé mais repose généralement<sup>2,3</sup> sur une nouvelle polychimiothérapie de réinduction suivie d'une nouvelle phase de consolidation. L'objectif est d'obtenir une seconde rémission et de permettre au patient d'accéder à une GCSH allogénique dans les meilleures conditions hématologiques et d'état général possible avec, dans la mesure du possible, une MRD négative avant l'allogreffe. Il est en effet actuellement établi que l'efficacité de l'allogreffe (mesurée par l'absence de rechute post-greffe) dépend de la quantité de maladie pré-greffe<sup>10</sup>.

Le pronostic à ce stade dépendra principalement du délai de survenue de la rechute depuis la dernière rémission mais également de sa localisation (rechute extramédullaire isolée de meilleur pronostic), des caractéristiques de la leucémie et de la sensibilité à la chimiothérapie. Dans le cas d'une rechute à haut risque (définie selon le délai de survenue de la rechute ainsi que sa localisation, cf. Annexe 1), il est habituellement recommandé de réaliser des protocoles de chimiothérapie à doses plus élevées qu'en situation à risque standard, induisant des toxicités à court et/ou long termes avant d'accéder à l'allogreffe.

**Place de BLINCYTO (blinatumomab) dans la stratégie thérapeutique :**

**BLINCYTO (blinatumomab) représente un traitement à privilégier par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en troisième bloc de consolidation pour le traitement des enfants ou adolescents à partir de l'âge de 1 an ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19, en l'absence de chromosome Philadelphie, et ayant obtenu une rémission complète après une première rechute à haut risque.**

**La Commission souligne que BLINCYTO (blinatumomab) peut être administré principalement au domicile des patients, contrairement aux traitements par chimiothérapie qui nécessitent une hospitalisation complète tout au long du traitement en raison notamment du risque de complications infectieuses liées à l'hématotoxicité des chimiothérapies.**

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► La leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif de l'enfant est une hémopathie grave. Cette maladie est susceptible d'engager à court terme le pronostic vital des patients, notamment en cas de rechute à haut risque.

► La spécialité BLINCYTO (blinatumomab) est un médicament à visée curative.

► BLINCYTO (blinatumomab) a démontré qu'il améliorait la survie sans évènement (critère de jugement principal) des enfants et adolescents en première rechute à haut risque par rapport à la chimiothérapie conventionnelle dans le cadre du 3<sup>ème</sup> bloc de consolidation. Toutefois, il n'a à ce jour pas été démontré de supériorité sur la survie globale (critère de jugement secondaire exploratoire). Le profil de tolérance du blinatumomab est marqué par une plus faible hématotoxicité par rapport à la chimiothérapie malgré des troubles généraux et neurologiques plus fréquents. Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► BLINCYTO (blinatumomab) représente un traitement à privilégier par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en troisième bloc de consolidation pour le traitement des enfants ou adolescents à partir de l'âge de 1 an ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19, en l'absence de chromosome Philadelphie, et ayant obtenu une rémission complète après une première rechute à haut risque.

#### **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie chez les patients en première rechute à haut risque et de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert à ce stade de la maladie,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact supplémentaire démontré uniquement sur la morbidité par rapport à la chimiothérapie conventionnelle et de l'absence d'impact démontré à ce jour sur la mortalité ou la qualité de vie, et dans un contexte où le blinatumomab était associé à une plus faible hématotoxicité,
- d'un impact supplémentaire attendu, mais non démontré, sur le parcours de soins du patient considérant la possibilité du traitement par BLINCYTO (blinatumomab) principalement au domicile du patient contrairement aux traitements par chimiothérapie qui nécessitent une hospitalisation complète tout au long du traitement,

BLINCYTO (blinatumomab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BLINCYTO (blinatumomab) est important en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation et aux posologies de l'AMM.**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du blinatumomab en comparaison à la chimiothérapie conventionnelle, en 3<sup>ème</sup> bloc de traitement de consolidation avant l'allogreffe, en termes de survie sans événement après un suivi médian de 22 mois (HR=0,36 ; IC95% [0,19 ; 0,66] ;  $p < 0,001$ ) ;
- du profil de tolérance favorable du blinatumomab, marqué par une plus faible hématotoxicité en comparaison à la chimiothérapie malgré des troubles généraux et neurologiques plus fréquents,
- de l'amélioration attendue des conditions de soins par rapport à la chimiothérapie compte tenu de la possibilité d'une administration du blinatumomab principalement au domicile du patient,

mais au regard :

- de l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie globale versus chimiothérapie, critère secondaire exploratoire de l'étude,
- de l'absence de données de qualité de vie,

**la Commission considère que BLINCYTO (blinatumomab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie conventionnelle dans le traitement des enfants et adolescents à partir de l'âge de 1 an ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19, en l'absence de chromosome Philadelphie, en première rechute à haut risque, dans le cadre du troisième bloc de consolidation.**

## 010.3 Population cible

La population cible de BLINCYTO (blinatumomab) dans l'extension d'indication présentée dans ce dossier, conformément à l'indication de l'AMM et à la population de l'étude, correspond aux enfants et adolescents à partir de l'âge de 1 an ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en l'absence de chromosome Philadelphie, et ayant obtenu une rémission complète après une première rechute à haut risque.

En France, 468 patients ont été diagnostiqués en 2018 comme atteints de LAL avant l'âge de 19 ans (ce chiffre d'incidence sera retenu pour la suite du calcul en approximation de la population pédiatrique, en l'absence de données plus précises et/ou plus récentes disponibles)<sup>6</sup>.

D'après la littérature, la lignée B représenterait environ 85% des cas de la LAL chez l'enfant<sup>2,3</sup>, soit 398 patients par an après extrapolation aux données françaises. Le chromosome Philadelphie serait absent dans 64 à 85% des cas de LAL B<sup>29,30</sup>, soit au maximum 338 patients par an.

Entre 15 à 20% des enfants présenteraient une première rechute après l'obtention d'une rémission complète<sup>9</sup>, soit un maximum de 68 patients par an.

Dans une étude publiée dans la littérature concernant la LAL de l'enfant<sup>25</sup>, 53% des patients ont présenté une première rechute à haut risque (en considérant qu'une rechute est à haut risque si elle survient dans les 18 mois après le diagnostic initial ou entre 18 et 36 mois après le diagnostic initial en cas de localisation médullaire isolée). Si l'on applique ce pourcentage, en l'absence de données plus précises sur les LAL B, la population cible peut être estimée à un maximum de 36 patients par an.

Enfin, parmi ces 36 patients à haut risque, environ 70 à 85% d'entre eux atteindront une seconde rémission complète (selon avis d'expert) et seront donc éligibles au traitement.

**La population cible de BLINCYTO (blinatumomab) dans cette indication peut être estimée entre 25 et 30 patients par an.**

---

<sup>25</sup>Nguyen K et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2008 Dec;22(12):2142-50

# 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 8 juillet 2021 Date d'examen et d'adoption : 17 novembre 2021 Date d'audition : 15 décembre 2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<u>BLINCYTO 38,5 µg, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion</u> B/1 flacon (poudre) + 1 flacon (solution) (CIP : 34009 550 134 7 1)
<b>Demandeur</b>	AMGEN
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	<u>AMM initiale (procédure centralisée)</u> : 23/11/2015 Extension d'indication concernée par le présent avis : 24/06/2021 AMM associée à un PGR
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament orphelin (24 juillet 2009) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang, et aux spécialistes et services d'hématologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
<b>Code ATC</b>	L01XC19

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

## 013.1 Annexe 1 : Classification du risque de la rechute selon les critères IntReALL

**eTable 2. Risk Stratification by Time From Diagnosis to Relapse and Site of Relapse According to IntReALL Risk**

**Classification**

Time Point	Isolated Extramedullary Relapse	Combined Bone Marrow/Extramedullary Relapse <sup>a</sup>	Isolated Bone Marrow Relapse <sup>b</sup>
Very early	High risk	High risk	High risk
Early	Standard risk	Standard risk	High risk
Late	Standard risk	Standard risk	Standard risk

Very early relapse occurs <18 months after primary diagnosis; early relapse occurs ≥18 months after primary diagnosis and <6 months after completion of primary therapy; and late relapse occurs ≥6 months after completion of primary therapy.

Isolated extramedullary relapse involves M1 (bone marrow blasts < 5%) with extramedullary involvement; combined bone marrow and extramedullary relapse involves M2 (≥5% and <25% blasts) or M3 (≥25% blasts) bone marrow relapse with extramedullary involvement; isolated bone marrow relapse involves M3 bone marrow relapse with no extramedullary involvement.

<sup>a</sup>Patients with early combined bone marrow/extramedullary relapse were considered high risk if they were treated with a high-risk regimen.

<sup>b</sup>Patients with M1 or M2 bone marrow were considered high risk if blasts were confirmed to be relapse and not early regenerating normal cells (by flow cytometry or polymerase chain reaction), and they were treated with a high-risk regimen.