

Décision n° 2024.0232/DC/SEM du 5 septembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité BLINCYTO (blinatumomab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 5 septembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire AMGEN SAS pour la spécialité BLINCYTO (blinatumomab), reçue le 25 avril 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 6 mai 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 7 mai 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 21 mai 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 8 juillet 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 31 juillet 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 21 mai 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 26 août 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 28 août 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament BLINCYTO (blinatumomab), dans l'indication « en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation pour le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative ».

Le laboratoire AMGEN SAS a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées pour le traitement des patients adultes de plus de 30 ans.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne grave caractérisée par une prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce de maturation. L'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient. Il s'agit d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018. En outre, comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée ;
- Il n'existe pas de traitement approprié puisqu'aucun des comparateurs cliniquement pertinents identifiés ne dispose de données d'efficacité satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de BLINCYTO (blinatumomab) en ajout à la polychimiothérapie de consolidation qui a

démontré sa supériorité en survie globale dans l'étude ECOG-ACRIN E1910 *versus* les comparateurs cliniquement pertinents.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié au regard du niveau de preuve apporté par BLINCYTO (blinatumomab).
- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car c'est une nouvelle modalité de prise en charge dans le cadre du traitement de consolidation pour des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative, susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en matière d'efficacité et a démontré sa supériorité, en ajout à la polychimiothérapie de consolidation, sur la survie globale dans l'étude ECOG-ACRIN E1910 (HR= 0,44 (IC95% : [0,25 ;0,76] ; p= 0,003) par rapport à la polychimiothérapie seule dans la prise en charge de la maladie. Ce médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**BLINCYTO (blinatumomab) 38,5 microgrammes,
poudre pour solution à diluer et solution pour perfusion.
1 flacon en verre : 34009 550 134 7 1**

du laboratoire AMGEN SAS

dans l'indication « en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation pour le traitement des patients adultes âgés de plus de 30 ans présentant une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments réservés à l'usage hospitalier dont la prescription est réservée à certains médecins spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang et qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 5 septembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

blinatumomab

BLINCYTO 38,5 µg,

poudre pour solution à diluer et solution pour perfusion

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 28 août 2024

- Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
- Adulte (>30 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation pour le traitement des patients adultes âgés de plus de 30 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne grave caractérisée par une prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce de maturation. L'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient. Il s'agit d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucun des comparateurs cliniquement pertinents ne dispose de données d'efficacité satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de BLINCYTO (blinatumomab) en ajout de la polychimiothérapie de consolidation qui a démontré sa supériorité en survie globale dans l'étude ECOG-ACRIN E1910 versus les comparateurs cliniquement pertinents.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié au regard du niveau de preuve apporté par BLINCYTO (blinatumomab).

BLINCYTO (blinatumomab) est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle option thérapeutique dans le cadre du traitement de consolidation pour des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec

chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative ;

- il est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. L'ajout de BLINCYTO (blinatumomab) à la polychimiothérapie par rapport à la polychimiothérapie seule, a démontré sa supériorité en termes de survie globale : HR= 0,44 (IC_{95%} : [0,25 ; 0,76] ; p= 0,003) ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical partiellement couvert.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Synthèse des données d'efficacité	10
3.1.1	Etude ECOG-ACRIN E1910	10
3.2	Profil de tolérance	16
3.2.1	Données de tolérance issues de l'étude de phase III comparative (ECOG-ACRIN E1910)	16
3.3	Données d'utilisation	19
3.3.1	Rapport de tolérance périodique	19
3.4	Modification du parcours de soins	19
3.5	Programme d'études	20
4.	Discussion	20
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	21
5.2	Absence de traitement approprié	21
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	21
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	22
5.5	Recommandations	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Août 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation pour le traitement des patients adultes présentant une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative. » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 26/08/2024) : « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation pour le traitement des patients adultes âgés de plus de 30 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative ».
DCI (code ATC) Présentation concernée	Blinatumomab (L01XC19) BLINCYTO 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour perfusion – 1 flacon en verre (CIP : 34009 550 134 7 1)
Laboratoire	AMGEN SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	BLINCYTO ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statuts particuliers – Médicament orphelin (24/07/2009)
Posologie dans l'indication évaluée	Un cycle de traitement de consolidation par BLINCYTO est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion intraveineuse continue, suivis par une période de repos sans traitement de 14 jours (2 semaines). Les patients peuvent recevoir jusqu'à 4 cycles de traitement de consolidation par BLINCYTO. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps bispécifique anti-CD19 et anti-CD3.
Mécanisme d'action	Le blinatumomab est un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T qui se lie sélectivement au CD19 exprimé à la surface des cellules de lignée B et au CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	– Une procédure d'enregistrement centralisée, actuellement en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA ; demande validée le 02/03/2024 dans l'indication concernée) ; – BLINCYTO (blinatumomab) n'est pas enregistré aux États-Unis dans une indication superposable.
Autres indications de l'AMM	BLINCYTO est également indiqué dans : Chez l'adulte : – 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 ; – en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (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 %. Chez l'enfant : – 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 ; – 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.
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué BLINCYTO (blinatumomab) dans l'indication suivante : – « 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 » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III (Avis du 03/02/2016¹), réévalué à deux reprises octroyant un SMR important et une ASMR IV (Avis le plus récent en date du 15/06/2022²) ; – « 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 » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV (Avis du 08/01/2020³) ; – « 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

¹ Avis de la HAS du 03/02/2016 relatif à BLINCYTO (blinatumomab). Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - BLINCYTO (blinatumomab), anticorps monoclonal (has-sante.fr)

^{2 3} Avis de la HAS du 15/06/2022 relatif à BLINCYTO (blinatumomab). Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - BLINCYTO (blinatumomab) (has-sante.fr)

³ Avis de la HAS du 08/01/2020 relatif à BLINCYTO (blinatumomab). Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - BLINCYTO (blinatumomab) (has-sante.fr)

	risque dans le cadre du traitement de consolidation » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III (Avis du 15/12/2021⁴). – « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une Leucémie Aiguë Lymphoblastique (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% » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V (Avis du 15/05/2024⁵).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 28 août 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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 LAL peut être classée en fonction de la lignée d'appartenance des blastes : la LAL de la lignée B est la plus fréquente représentant environ 85 % des cas chez l'enfant et 75 % chez l'adulte. Il s'agit d'une pathologie hétérogène cliniquement et biologiquement. La présence d'un chromosome Philadelphie est fréquente chez l'adulte et doit être recherchée systématiquement. En l'absence de chromosome Philadelphie, le pronostic est variable et dépendant de facteurs liés au patient (âge, comorbidités), à la maladie (leucocytose, envahissement du système nerveux, anomalies génétiques) et à la réponse au traitement en particulier appréciée par la quantification d'une maladie résiduelle minimale (MRD) (correspond à la détection d'une persistance de cellules blastiques anormales chez un patient en rémission).

La MRD est identifiée comme le principal facteur prédictif de rechute et de survie globale. L'association est d'autant plus forte que la MRD est élevée précocement (supérieure à 10^{-3} post induction, supérieure à 10^{-4} à mi consolidation, détectable pré-greffe)⁶.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La présentation clinique de la LAL est non spécifique : elle peut se traduire notamment par une asthénie, de la fièvre ou des sueurs nocturnes, une perte de poids, des adénopathies, des douleurs osseuses ou des infections. L'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes par les blastes est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient⁷.

⁴ Avis de la HAS du 15/12/2021 relatif à BLINCYTO (blinatumomab). Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - BLINCYTO (blinatumomab) (has-sante.fr)

⁵ Avis de la HAS du 15/05/2024 relatif à BLINCYTO (blinatumomab). Disponible en ligne : Haute Autorité de Santé - BLINCYTO (blinatumomab) (has-sante.fr)

⁶ Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(7):e170580. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0580.

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

Épidémiologie

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)⁸, les autres cas de LAL surviennent chez l'adulte de plus de 60 ans.

Même si la leucémie peut toucher toutes les classes d'âge, 45,2 % des personnes concernées ont moins de 15 ans et la particularité de cette hémopathie maligne est un âge médian au diagnostic très jeune, respectivement de 17 ans chez l'homme et 18 ans chez la femme⁹.

Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018, dont 57 % chez l'homme¹¹, la LAL représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte.

Selon les études, environ 40 % des patients adultes atteints d'une LAL rechuteront après une première ligne de traitement^{10,11}.

Les leucémies sont des maladies agressives. En France, la survie nette à 5 ans des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 a été de 48 %¹².

2.2 Prise en charge actuelle

En première ligne de traitement de la LAL-B, le traitement standard repose sur 3 phases (à base de polychimiothérapie) :

- une phase d'induction basée sur une polychimiothérapie intensive d'une durée d'environ 1 mois qui a pour but d'obtenir une rémission complète ;
- suivi d'une phase de consolidation comportant des cycles de polychimiothérapies. Une allo-greffe de cellules souches (GCSH) peut être envisagée chez certains patients éligibles ;
- enfin, une phase de maintenance de deux ans chez les patients non greffés.

En prévention et/ou traitement des atteintes neuroméningées, des chimiothérapies intrathécales sont régulièrement délivrées pendant les 3 phases de traitement parfois associées à une irradiation encéphalique.

Au regard des recommandations du NCCN 2024 (National Comprehensive Cancer Network)¹³, de l'ESMO 2024 (European Society for Medical Oncology)¹⁴ et de l'ELN 2024 (European Leukemia Net)¹⁵, le traitement des LAL-B à chromosome Philadelphie négatif est à visée curative, sauf exception, et repose sur :

⁸ Hossain J et al. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. 2014; 865979.

⁹ SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Volume 2 - Hémopathies malignes. Juillet 2019.

¹⁰ Huguet F et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. J Clin Oncol. 20 août 2018 ;36(24):251

¹¹ Tavernier E et al. Outcome of Treatment after First Relapse in Adults Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Initially Treated by the LALA-94 Trial. Blood. 16 nov 2006 ;108(11):1876

¹² EMA. Assessment report KYMRIA. EMA/CHMP/443047/2018

¹³ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Lymphoblastic Leukemia. V4.2023. Feb 2024.

¹⁴ Hoelzer, D et al. "ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the use of targeted therapy in acute lymphoblastic leukaemia." Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 35,1 (2024) : 15-28.

¹⁵ Gökbuğut N, et al. Management of ALL in Adults: 2023 ELN Recommendations from a European Expert Panel. Blood. 2024 Feb. PMID : 38306595.

- **Une phase d'induction** : une polychimiothérapie intensive dont celle recommandée est le protocole ECOG1910¹⁶, CALGB 8811¹⁷, GRAALL-2005¹⁸, Hyper-CVAD19 et autres²⁰. A noter que l'ELN 2024¹⁵ recommande l'utilisation de vincristine, de stéroïdes, d'une anthracycline et d'asparaginase. Les molécules utilisées et ayant l'AMM sont notamment le cyclophosphamide, la vincristine, la L-asparaginase, certaines anthracyclines, le méthotrexate, la cytarabine, l'étoposide, la 6-mercaptopurine et les corticostéroïdes.

Au regard du protocole de prise en charge du GRAALL en vigueur (étude GRAALL-2014/B et sous-étude imbriquée GRALL-QUEST) ainsi que les dernières recommandations du NCCN 2024¹³ de l'ESMO 2023¹⁴ une quantification de la MRD doit être effectuée chez tous les patients en première rémission complète.

- **Une phase de consolidation** est administrée aux patients en réponse complète. Cependant compte tenu de l'hétérogénéité des protocoles de consolidation, des résultats comparables après ajustement en fonction de l'âge du patient et de la classe de risque, et de l'absence de comparaisons randomisées, aucun schéma unique ne peut actuellement être recommandé comme traitement de référence pour la LAL Ph. Selon les recommandations de l'ELN 2024¹⁵ des cycles de rotation par chimiothérapie notamment à base de méthotrexate à haute dose, de cytarabine à haute dose, d'asparaginase pégylée et d'autres traitements. Il est à noter que les schémas de traitements de type pédiatrique sont privilégiés (corticostéroïdes, vincristine, anti-métaboliques [6-thiopurines, cytarabine, méthotrexate], asparaginase). D'autres part, les récentes recommandations intègrent toute la nécessité d'une identification précoce des marqueurs de surface comme cibles des immunothérapies. Le rituximab (anti-CD20), et le blinatumomab (anti-CD19/CD3) sont ainsi intégrés dans les schémas thérapeutiques de consolidation recommandés¹⁵. Pour les patients au statut MRD+, BLINCYTO (blinatumomab) est une option thérapeutique²¹ en France.
- En phase de maintenance : L'ELN 2024¹⁵ recommande sa mise en place. Les principaux traitements sont le méthotrexate et la 6-mercaptopurine. La prophylaxie intrathécale fait partie du schéma thérapeutique.

Les patients présentant une MRD négative sont ainsi traités en phase de consolidation par poursuite de polychimiothérapies intensives pendant 6 à 8 mois. Les schémas de chimiothérapie de consolidation divergent selon les protocoles mais reposent sur les mêmes molécules utilisées.

Malgré ces traitements, le risque de rechute et de décès persiste en première rémission complète, puisque la survie globale chez les patients pris en charge par la chimiothérapie de consolidation standard seule est de l'ordre de 60% à 70% et la survie sans rechute de 58,5% à 5 ans.²²

¹⁶ daunorubicine, vincristine, prednisone et PEG (phase d'induction I) ; et cyclophosphamide, cytarabine et 6-MP (phase d'induction II) +/- immunothérapie selon les marqueurs membranaires

¹⁷ daunorubicine, vincristine, prednisone, PEG, et cyclophosphamide

¹⁸ daunorubicine, vincristine, prednisone, PEG et cyclophosphamide, avec rituximab en cas de maladie CD20 positive

¹⁹ cyclophosphamide hyperfractionné, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone, en alternance avec de fortes doses de méthotrexate et de cytarabine ; avec rituximab pour les maladies CD20-positives.

²⁰ Pour les patients considérés comme âgés (> 65 ans), les traitements restent les mêmes mais sont associés à une intensité particulière (faible, moyenne, forte) en fonction de l'état physiopathologique du patient.

²¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de BLINCYTO du 15 mai 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20605_BLINCYTO_PIC_INS_AvisDef_CT20605.pdf

²² Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood. 30 août 2012;120(9):1868-76.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Aucun autre traitement ne dispose spécifiquement d'une AMM restreinte aux patients adultes LAL-B avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une MRD négatif. Les médicaments disposant d'une AMM large par rapport à ce libellé d'indication sont des polychimiothérapies +/- immunothérapie utilisées dans le cadre d'une consolidation indépendamment de la présence du chromosome Philadelphie et du statut MRD :

Les traitements de consolidation en 1^{ère} rémission les plus couramment utilisés en Europe sont à base de :

- méthotrexate,
- asparaginase,
- asparaginase recombinante, pegaspargase, crisantaspase, crisantaspase recombinée
- cytarabine,
- agents alkylants,
- +/- immunothérapie (rituximab pour patients CD20+).

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
CERUBIDINE (daunorubicine) SANOFI-AVENTIS FRANCE	Leucémie aiguë lymphoïde	02/02/2005	Important	-
ADRIBLASTINE et ses génériques (doxorubicine) PFIZER HOLDING FRANCE	[...] Leucémies aiguës et chroniques	14/02/2001	Important	-
ZAVEDOS et ses génériques (idarubicine) PFIZER HOLDING FRANCE	[...] Leucémies aiguës lymphoblastiques en rechute	06/07/2011	Important	V
ARACYTINE et ses génériques (cytarabine) PFIZER HOLDING FRANCE	[...] Leucémie aiguë lymphoblastique et localisation méningée de la maladie	01/02/2006	Important	-
METHOTREXATE et ses génériques	[...] Leucémies aiguës lymphoblastiques : traitement d'entretien	19/12/2001	Important	V
ONCASPAR (pégaspargase) BAXALTA	[...] Leucémie lymphoblastique aiguë, nouvellement diagnostiquée ou en rechute	29/06/2016	Important	V
PECTRILA (asparaginase recombinante) MEDAC	[...] Leucémie aiguë lymphoïde	18/09/2019	Important	V
ERWINASE (crisantaspase) EUSA PHARMA	[...] Leucémie aiguë lymphoïde	07/10/2015	Important	IV
ENRYLAZE (crisantaspase recombinante) JAZZ PHARMACEUTICALS	[...] Leucémie aiguë lymphoïde	29/05/2024	Important	V

➔ Traitements non-médicamenteux

La greffe allogénique de cellules souches (GCSH) peut être envisagée dans le cadre d'une consolidation post induction au regard de l'éligibilité du patient. A noter qu'à ce jour aucun bénéfice n'a été démontré de l'apport de la GCSH chez les patients MRD négatif²³.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert. Il persiste un besoin de disposer de nouveaux traitements efficaces et bien tolérés permettant d'envisager une visée thérapeutique curative.

3. Synthèse des données

L'évaluation du blinatumomab repose sur une étude ECOG-ACRIN E1910 (NCT02003222) de phase III, de supériorité, randomisée, en ouvert, contrôlée *versus* chimiothérapie de consolidation seule, multicentrique, réalisée chez des patients adultes de 30 à 70 ans, atteints de LAL à précurseurs B, nouvellement diagnostiquée, avec absence de fusion des gènes BCR::ABL1 en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative.

3.1 Synthèse des données d'efficacité

3.1.1 Etude ECOG-ACRIN E1910²⁴

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité de l'ajout du blinatumomab par rapport à la chimiothérapie de consolidation seule en termes de survie globale chez des patients adultes, âgés de 30 à 70 ans, atteints de LAL à précurseurs B nouvellement diagnostiquée avec absence de fusion des gènes BCR::ABL1.

La durée médiane du suivi était de 4,5 ans dans le groupe chimiothérapie plus blinatumomab et dans le groupe chimiothérapie seule.

L'étude a débuté le 22/05/2014 (1er patient inclus) et l'analyse présentée correspond à l'actualisation en date du 23/06/2023 de la 3e analyse intermédiaire de l'essai (réalisée en juillet 2022) qui a montré des résultats en faveur du bénéfice du blinatumomab. Elle constitue l'analyse dite principale de l'essai.

Le protocole de cette étude a été amendé 18 fois dont trois amendements substantiels modifiant le schéma de l'étude.

L'étude ECOG-ACRIN E1910 comportait 4 étapes, dont la 3e, randomisée, qui porte sur le groupe C, constitue le support à la demande (Figure 1. Schéma de l'étude ECOG-ACRIN E1910).

²³ N N.Dhedin et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) In Adults With Philadelphia Chromosome (Ph)-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results From The Group For Research On Adult ALL (GRAALL). Blood (2013) 122 (21): 552. 731. Clinical Allogeneic and Autologous Transplantation - Results| November 15, 2013

²⁴ Litzow MR, et al . Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 2024 Jul 25;391(4):320-333. doi: 10.1056/NEJMoa2312948. PMID: 39047240; PMCID: PMC11334054.

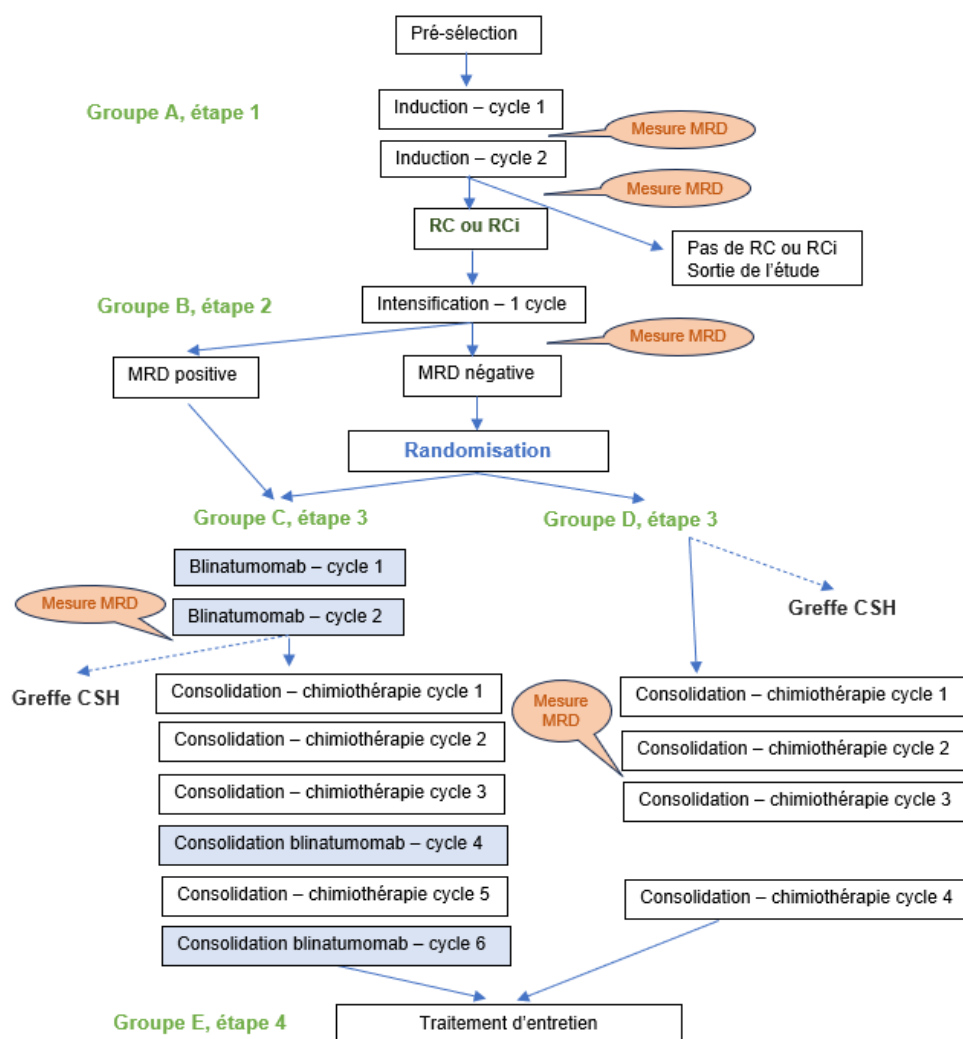


Figure 1. Schéma de l'étude ECOG-ACRIN E1910

Traitements reçus

Avant la randomisation tous les patients (n = 224) devaient recevoir, identiquement, au moins :

- deux cycles de chimiothérapie d'induction standard (cycle 1 de 28 jours, cycle 2 de 42 jours) correspondant à l'étape 1 de l'étude ;
- un cycle de chimiothérapie d'intensification standard (28 jours au total) correspondant à l'étape 2 de l'étude.

Après randomisation (selon un ratio 1:1), correspondant à l'étape 3 de l'étude :

- **Groupe blinatumomab en ajout de la chimiothérapie** (n=112) : alternance de cycles de blinatumomab (4 cycles au total) à la dose de 28 µg/jour, par voie IV, en perfusion continue pendant 28 jours et de cycles d'(immuno-)chimiothérapie de consolidation (4 cycles au total). Les patients pouvaient être traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) à la discrétion de l'investigateur. Dans ce cas, il était suggéré de procéder à l'allogreffe de CSH après les deux premiers cycles de blinatumomab.
- **Groupe chimiothérapie de consolidation seule** (n = 112) : 4 cycles de d'(immuno-)chimiothérapie de consolidation (identique à celle du groupe blinatumomab). Les patients pouvaient être traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) à la discrétion de

l'investigateur. Dans ce cas, il était suggéré de procéder à l'allogreffe de CSH à n'importe quel moment chez les patients traités par chimiothérapie de consolidation seule.

Tous les patients non greffés de l'étude devaient recevoir une chimiothérapie d'entretien (pour une durée de 2,5 ans à compter de la date de début de la chimiothérapie d'intensification) correspondant à l'étape 4 de l'étude.

La randomisation a été stratifiée sur le statut MRD, l'âge (< 55 ans versus ≥ 55 ans), le statut CD20 (positif versus négatif), l'utilisation de rituximab (oui versus non) et l'intention de recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique (oui versus ou non).

Population de l'étude

Un total de 480 patients a été inclus dans l'étape 1 de l'étude ECOG-ACRIN E1910 pour recevoir la chimiothérapie d'induction. Sur ces 480 patients, les patients ayant une LAL-B en rémission complète (RC) ou en rémission complète avec récupération hématologique incomplète (et n'ayant par ailleurs aucun critère d'arrêt de l'étude) ont reçu une chimiothérapie d'intensification standard, soit un total de 333 patients pour l'étape 2. Les patients atteints d'une LAL-B en rémission complète (RC) ou en rémission complète avec récupération hématologique incomplète, associée à une MRD négative (au seuil de < 0,01%) depuis la chimiothérapie d'intensification étaient éligibles et randomisés pour l'étape 3, phase de consolidation (n = 286 patients).

Parmi ces 286 patients, 152 patients ont été randomisés dans le groupe blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation et 134 patients dans le groupe chimiothérapie de consolidation seule.

Un total de 62 patients avait une MRD positive, dont 44 patients randomisés entre la chimiothérapie de consolidation standard et la chimiothérapie de consolidation standard et le blinatumomab et 18 patients non randomisés. Ces derniers n'ont pas été randomisés mais ont été directement assignés au groupe blinatumomab en ajout à la chimiothérapie de consolidation à la suite de l'approbation accélérée par la FDA (*Food and Drug Administration*) du blinatumomab pour la LAL MRD positive en mars 2018, conformément à l'amendement 14 du protocole (daté du 23 mai 2018).

Ces patients n'ont pas été inclus dans l'analyse du critère de jugement principal d'efficacité. Seuls les patients randomisés à l'étape 3 avec une MRD négative après une chimiothérapie d'induction et d'intensification ont été inclus dans l'analyse du critère de jugement principal d'efficacité.

La population d'analyse est la population « Full Analysis Set – FAS » incluant 224 patients en intention de traiter, 112 patients dans chacun des deux groupes de l'étude ; 1 patient du groupe blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation n'ayant pas reçu le traitement de l'étude (refus du patient).

Tableau 2. Ensemble des caractéristiques des différentes populations de l'étude ECOG-ACRIN E1910

	Nombre de patients	Objectifs	Caractéristiques des patients
Full Analysis Set (FAS)	224	Population d'analyse du critère de jugement primaire d'efficacité	Tous les patients randomisés à l'étape 3 et ayant une MRD négative après une chimiothérapie d'induction et d'intensification
Safety Analysis Set	223	Population d'analyse du critère de jugement primaire de sécurité	Tous les patients FAS qui ont reçu au moins 1 dose des thérapies spécifiées dans le protocole.

A la date des dernières données disponibles (gel de base du 23 juin 2023), parmi les patients randomisés avec une MRD négative :

- dans le groupe blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation : 88 des 112 patients randomisés (78,6%) étaient en cours de suivi et 24 patients (21,4%) avaient arrêté l'étude, le plus souvent en raison du décès (19 patients, 17,0%) ;
- dans le groupe chimiothérapie de consolidation seule : 64 des 112 patients randomisés (57,1%) étaient en cours de suivi et 48 patients (42,9%) avaient arrêté l'étude, le plus souvent en raison du décès (40 patients, 35,7%).

La durée médiane totale de suivi dans l'étude pour les 224 patients randomisés a été de 4,5 ans.

À l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient les suivantes :

Tableau 3. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (n = 224)

	Blinatumomab et chimiothérapie (n=112)	Chimiothérapie seule (n=112)
Sexe, femmes, n (%)	57 (50,9)	56 (50,0)
Age à l'inclusion, ans		
Moyenne (écart type)	50,1 (11,0)	50,0 (11,9)
Médiane	51,5	50,0
Extrêmes	30-69	30-70
Groupes d'âge		
< 55 ans	66 (58,9)	65 (58,0)
≥ 55 ans	46 (41,1)	47 (42,0)
Score ECOG, n (%)		
0	39 (34,8)	40 (35,7)
1	67 (59,8)	69 (61,9)
2	6 (5,4)	3 (2,7)
3/4	0	0
Résultats de la biopsie médullaire, n (%)		
Avec atteinte médullaire	3 (2,7)	0
Sans atteinte médullaire	107 (95,5)	111 (99,1)
Indéterminé	2 (1,8)	1 (0,9)
Cellularité médullaire, %		
Moyenne (ET)	43,9 (20,3)	42,2 (18,4)
Médiane	40,0	40,0
Extrêmes	0-100	10-90
Blastes médullaires, %		
Moyenne (ET)	1,3 (1,2)	1,3 (1,3)
Médiane	1,0	1,0
Extrêmes	0-5	0-6
Statut MRD, n (%)		
Positif	0	1 (0,9)*
Négatif	112 (100)	111 (99,1)
Statut CD20, n (%)		

Positif	45 (40,2)	46 (41,1)
Négatif	26 (23,2)	26 (23,2)
Non documenté	41 (36,6)	40 (35,7)
Traitement par rituximab, n (%)		
Oui	33 (29,5)	36 (32,1)
Non	38 (33,9)	36 (32,1)
Non documenté	41 (36,6)	40 (35,7)
Allogreffe de CSH prévue, n, %		
Oui	36 (32,1)	35 (31,3)
Non	76 (67,9)	77 (68,8)

* patient déclaré par l'investigateur comme MRD positif lors de l'inclusion qui s'est avéré être MRD négatif lors de l'analyse centralisée avant randomisation (« faux positif »).

Critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie globale, définie par le délai entre la date de randomisation et celle du décès quelle qu'en soit la cause. La survie globale a été analysée dans la population FAS (n = 224) correspondant aux patients randomisés avec une MRD négative, à la date du gel de base du 23 juin 2023. Cette population d'analyse est représentative de la population d'évaluation de la demande d'accès précoce.

En tenant compte des analyses intermédiaires, l'inclusion de 190 patients avec MRD négative devait permettre de détecter, avec une puissance de 80 % et après un suivi de 2 ans, une réduction du risque instantané de décès (blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation versus chimiothérapie de consolidation seule) de 45 % (HR=0,55) soit une augmentation de la survie globale à 3 ans de 45 % à 65 %, par un test du log-rank unilatéral avec un seuil de signification unilatéral de 0,025. Le nombre total de décès nécessaire pour l'analyse finale a été estimé à 94.

Critères de jugement secondaires exploratoires

Ces critères de jugement secondaires étaient :

- La survie sans rechute²⁵ chez les patients avec MRD négative, définie par le délai entre la date de randomisation et celle de la rechute ou du décès qu'elle qu'en soit la cause. Les patients non décédés et sans rechute étaient censurés à la date des dernières nouvelles.
- La survie globale à compter de la date de l'allogreffe de CSH chez les patients en ayant bénéficié.
- La survie sans rechute à compter de la date de l'allogreffe de CSH chez les patients en ayant bénéficié.

En l'absence de méthode de contrôle du risque *alpha*, l'analyse de la survie sans rechute chez les patients MRD négative est considérée comme exploratoire et ne sera par conséquent pas décrite dans cet avis.

Les autres critères de jugement secondaires concernaient les analyses à compter de la date de l'allogreffe de CSH.

²⁵ La rechute était définie par la réapparition de blastes circulants et blastes médullaires $\geq 5\%$ par aspiration de moelle osseuse et biopsie (non attribuable à une autre cause, par exemple régénération médullaire)

Un total de 65 patients randomisés à l'étape 3 ont reçu une allogreffe de CSH au cours de la phase de consolidation, dont 37 patients dans le groupe chimiothérapie + blinatumomab et 28 patients dans le groupe chimiothérapie seule.

Compte tenu que ces résultats proviennent d'une population plus large (incluant les patients à MRD positive) que celle revendiquée dans la demande d'accès précoce, de l'absence de méthode de contrôle du risque *alpha*, ils ne seront pas décrits dans le présent avis.

Tableau 4. Effectifs des patients avec une MRD négative à l'inclusion dans l'étude, étape 3 (consolidation, population totale d'analyse)

	Blinatumomab et chimio- thérapie (N = 112)	Chimiothérapie seule (N = 112)
Patients ayant terminé le traitement de l'étude, n (%)	73 (65,2)	64 (57,1)
Patients ayant arrêté prématurément le traitement de l'étude, n (%)	38 (33,9)	48 (42,9)
Progression/rechute pendant le traitement	7 (6,3)	14 (12,5)
Evénement indésirable/complication	12 (10,7)	5 (4,5)
Décès	6 (5,4)	3 (2,7)
Retrait du consentement/refus	5 (4,5)	9 (8,0)
Traitement alternatif	2 (1,8)	3 (2,7)
Autre affection	3 (2,7)	2 (1,8)
Autre	3 (2,7)	12 (10,7)
Patients en cours de suivi, n (%)	88 (78,6)	64 (57,1)
Patients ayant arrêté l'étude	24 (21,4)	48 (42,9)
Retrait du consentement/refus	4 (3,6)	6 (5,4)
Perdu de vue	1 (0,9)	2 (1,8)
Décès	19 (17,0)	40 (35,7)
Patients ayant reçu du blinatumomab en dehors du protocole, n (%)	0	22 (19,6)
Patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH, n (%)	28 (25,0)	33 (29,5)
Dans le cadre du protocole	22 (19,6)	22 (19,6)
Patients ayant reçu des traitements de la LAL autres que ceux prévus par le protocole, n (%)	2 (1,8)	6 (5,4)

Résultats sur le critère de jugement principal

Analyse principale

A la date du gel de base de l'analyse principale (gel de base du 23/06/2023) correspondant à un suivi médian de 4,5 ans, l'ajout du blinatumomab à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, a démontré sa supériorité en termes de survie globale : HR= 0,44 (IC_{95%} : [0,25 ; 0,76] ; p= 0,003).

Pour chacun des groupes, la médiane de survie globale n'était pas atteinte.

Tableau 5. Analyse de la survie globale chez les patients randomisés avec une MRD négative (gel de base du 23 juin 2023, population FAS)

	Blinatumomab et chimiothérapie (N = 112)	Chimiothérapie seule (N = 112)
Nombre de décès, n (%)	19 (17,0)	40 (35,7)
Nombre de censures, n (%)	93 (83,0)	72 (64,3)
Patients ayant complété l'étude	0	0
Patients en cours d'étude	88 (78,6)	64 (57,1)
Patients ayant arrêté l'étude	5 (4,5)	8 (7,1)
Retrait du consentement	4 (3,6)	6 (5,4)
Perdu de vue	1 (0,9)	2 (1,8)

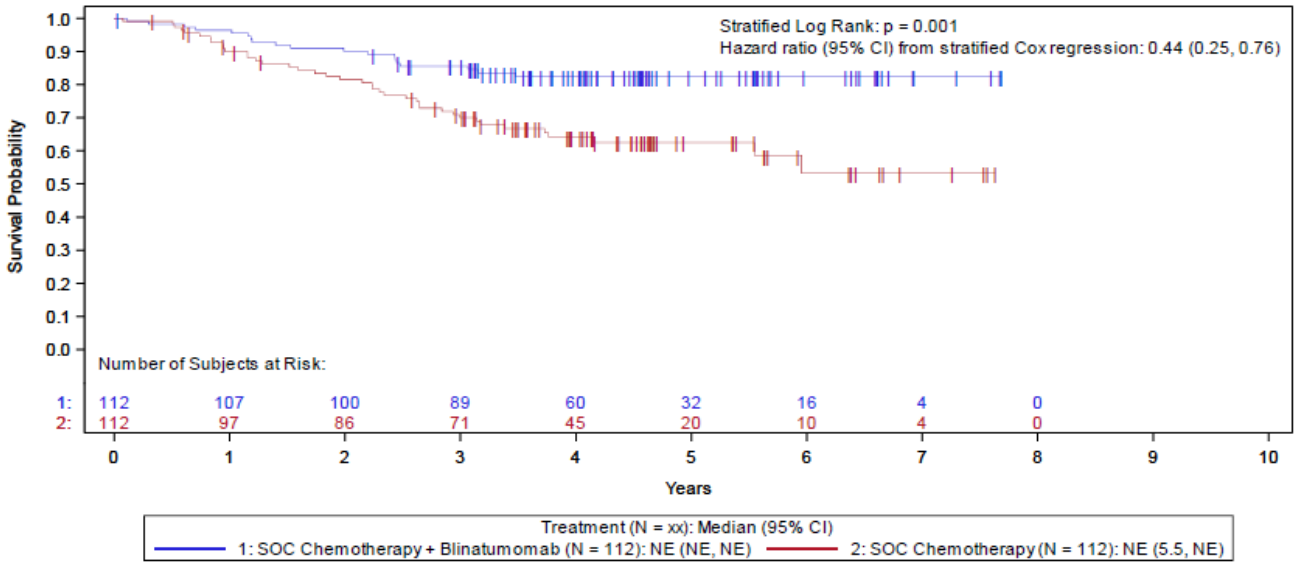


Figure 2. Survie globale chez les patients randomisés avec une MRD négative, selon la méthode de Kaplan Meier (gel de base du 23 juin 2023, population FAS)

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude ECOG-ACRIN E1910.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Données de tolérance issues de l'étude de phase III comparative (ECOG-ACRIN E1910)

Les données de tolérance de l'étude ECOG-ACRIN E1910 présentées dans cet avis sont celles issues de l'analyse en date du gel de base du 23 juin 2023 (suivi médian de 4,5 ans).

La population d'analyse de tolérance correspond aux patients inclus dans l'analyse FAS (n = 224 patients) et ayant reçu au moins un traitement, soit :

- 111 patients ayant reçu au moins une dose de blinatumomab dans le cadre du protocole. Il est à noter qu'un patient de la population FAS randomisée dans le groupe blinatumomab (n=112) n'a pas reçu de blinatumomab pour refus de traitement.
- 112 patients traités par chimiothérapie de consolidation seule (CT)

Intensité relative de la dose*	Blinatumomab et chimiothérapie (n=111)	Chimiothérapie seule (n=112)
Blinatumomab		
n (%)	111 (100)	NA
Moyenne (écart-type)	0,79 (0,24)	NA
Chimiothérapie de consolidation		
n (%)	76 (68,4)	112 (100)
Moyenne (écart-type)	0,91 (0,11)	0,87 (0,26)
Chimiothérapie de maintenance		
n (%)	66 (59,5)	69 (61,6)
Moyenne (écart-type)	0,85 (0,19)	0,86 (0,18)
Patients recevant sur protocole une greffe de CSH allogénique, n (%)	22 (19,8)	22 (19,6)

* l'intensité relative de la dose est calculée comme suit : (intensité de la dose réelle/intensité de la dose prévue)

Les 111 patients avec une MRD négative ayant reçu au moins 1 dose de blinatumomab ont reçu, en moyenne, 79 % de la dose cumulée prévue²⁶.

Parmi ces 111 patients :

- 97 patients (87,4 %) ont débuté le deuxième cycle de blinatumomab
- 66 patients (59,5 %) le troisième
- 65 patients (56,8 %) le quatrième.

La dose cumulée moyenne de chacun des cycles de blinatumomab variait de 675 µg à 724 µg, la durée moyenne des cycles était de 26 jours pour le premier cycle et de 28 jours pour les cycles suivants. Pendant le premier cycle de blinatumomab, 35 % des patients ont nécessité une modification de la dose et pendant les cycles suivants, 16 à 23 % des patients. Il s'agissait le plus fréquemment d'une réduction de dose.

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été similaire entre les groupes de traitement (100 % et 98,2 % respectivement dans le groupe blinatumomab + CT et CT seule) avec une proportion similaire de patients ayant rapporté un EI de grades 3-4 :

- **EI nécessitant une déclaration rapide**²⁷ : 60,4 % dans le groupe blinatumomab + CT et 27,7 % dans le groupe CT seule. Les EI (apparus sous traitement chez ≥ 5 % des patients) ont été majoritairement des neutropénies fébriles, sepsis, épisodes de pyrexie et d'infections associés aux soins.
- EI de grade ≥ 3 : 98,2 % dans le groupe blinatumomab + CT et 98,2 % dans le groupe CT seule ;

²⁶ Défini par : (dose totale cumulée reçue/nombre total de jours de traitement) / (dose totale cumulée prévue/nombre total de jours prévus des cycles réalisés).

²⁷ Défini comme un EI nécessitant une déclaration rapide : événement indésirable grave nécessitant une déclaration rapide via le CTEP AERS, étant codé à l'aide de MedDRA version 25.1 et classé selon la gravité à l'aide de CTCAE version 4.0.

- EI de grade ≥ 4 : 90,1 % dans le groupe blinatumomab + CT et 94,6 % dans le groupe CT seule.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans la population d'analyse de tolérance, sont regroupés ci-dessous :

Tableau 6. Comparaison des événements indésirables les plus fréquents (population d'analyse de la sécurité, étape 3, patients avec une MRD négative)

	Blinatumomab et chimiothérapie (N = 111)	Chimiothérapie seule (N = 112)
Affections hématologiques et du système lymphatique	70 (63,1)	76 (67,9)
Anémie	65 (58,6)	60 (53,6)
Neutropénie fébrile	23 (20,7)	32 (28,6)
Affections gastro-intestinales	64 (57,7)	48 (42,9)
Diarrhée	37 (33,3)	24 (21,4)
Vomissements	37 (33,3)	27 (24,1)
Investigations	105 (94,6)	109 (97,3)
Diminution du nombre de neutrophiles	100 (90,1)	106 (94,6)
Diminution du nombre de plaquettes	91 (82,0)	92 (82,1)
Diminution du nombre de leucocytes	62 (55,9)	75 (67,0)
Diminution du nombre de lymphocytes	41 (36,9)	33 (29,5)
Affections du système nerveux	68 (61,3)	42 (37,5)
Céphalées	46 (41,4)	36 (32,1)

Un EI a entraîné le décès de 4 patients, dont 3 patients traités par blinatumomab en ajout de la chimiothérapie (2 sepsis et une hémorragie intracrânienne) et 1 patient traité par chimiothérapie seule (par sepsis).

Pendant le traitement par blinatumomab, un EI jugé lié au blinatumomab a entraîné le décès de 1 patient (hémorragie intracrânienne).

Parmi les EI d'intérêt :

➔ Événements neurologiques :

Un total de 68 patients avec une MRD négative (61,3 %) traités par blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation ont présenté un événement neurologique, il s'agissait le plus souvent de céphalées et de tremblements (respectivement chez 41,4 % et 23,4 % des patients). Ces EI étaient de grade 4 chez 3 patients et aucun n'a été fatal.

Un total de 42 patients avec une MRD négative (38,3 %) traités par chimiothérapie de consolidation seule ont présenté un événement neurologique, il s'agissait le plus souvent de céphalées (32,8 % des patients). Ces EI étaient de grade 4 chez 1 seul patient et aucun n'a été fatal.

➔ Syndrome de relargage des cytokines :

Chez les patients traités par chimiothérapie de consolidation seule, aucun patient n'a présenté de syndrome de relargage des cytokines. Parmi les patients avec une MRD négative traités par

blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation, 19 patients (17,1 %) ont présentés un syndrome de relargage des cytokines. Cet EI était de grade 4 chez 1 patient et aucun n'a été fatal.

Plan de gestion du risque

Le résumé des risques du PGR de BLINCYTO (blinatumomab) (version 16.0, 26/09/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 7. résumé des risques du PGR de BLINCYTO (blinatumomab) (version 16.0, 26/09/2022)

Risques importants identifiés	– Evènements neurologiques – Infections opportunistes – Syndrome de relargage des cytokines – Erreurs médicamenteuses
Risques importants potentiels	– Toxicité relative à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients après une greffe de CSH récente – Traitement récent ou concomitant par d'autres anti-cancéreux (dont radiothérapie) – Traitement récent ou concomitant par d'autres médicaments d'immunothérapie – Sécurité et efficacité à long terme – Troubles du développement de l'enfant incluant les troubles neurologiques, endocriniens et du système immunitaire – Rechute leucémique ultérieure de l'enfant y compris au niveau du système nerveux central – Toxicité à long terme chez l'enfant – Développement d'un cancer secondaire chez l'enfant

3.3 Données d'utilisation

3.3.1 Rapport de tolérance périodique

Les dernières données disponibles sont les données du Periodic Safety Update Report (PSUR) n°15 de la spécialité BLINCYTO (blinatumomab) en date du 30/01/2023 qui couvre la période du 3 décembre 2021 au 2 décembre 2022.

Le nombre de patients cumulés exposés à blinatumomab est de 1 456 patients dans le cadre d'essais cliniques, soit un équivalent 307,5 patients/année et un total de 5 365 patients traités par blinatumomab depuis son autorisation, soit 700 patients/année.

Pendant la période couverte par le PSUR, aucun nouveau signal ou action n'a été rapporté.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
GOLDEN GATE (NCT04994717)	Etude de phase III randomisée et contrôlée, évaluant le blinatumomab en induction et en consolidation, en alternance avec une chimiothérapie de faible intensité, par rapport aux chimiothérapies, chez des patients ≥ 40 ans atteints de LAL B CD19+ Phi-.	4 ^{ème} trimestre 2026

4. Discussion

→ Validité interne

Les données disponibles à l'appui de la présente demande d'accès précoce pré-AMM reposent sur les résultats d'une étude de phase de phase III (étude ECOG-ACRIN E1910), comparative, randomisée, en ouvert, réalisée chez des patients adultes de 30 à 70 ans, atteints de LAL à précurseurs B nouvellement diagnostiquée avec absence de fusion des gènes BCR::ABL1.

L'analyse principale (actualisation de la 3e analyse intermédiaire, préspecifiée dans le protocole avec contrôle du risque alpha, ayant montré le bénéfice du blinatumomab) portait sur les patients randomisés lors de l'étape 3 (étape de consolidation) et ayant une MRD négative après une chimiothérapie d'induction et d'intensification.

A la date du gel de base de l'analyse principale (gel de base du 23/06/2023), l'ajout du blinatumomab à la chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule, a confirmé sa supériorité en termes de survie globale : HR= 0,44 (IC_{95%} : [0,25 ; 0,76] ; p= 0,003). Pour chacun des groupes, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

Ces résultats sont complétés par un profil de tolérance acceptable et attendu du blinatumomab à ce jour.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- du caractère exploratoire des critères de jugement secondaires notamment de la survie sans rechute et des critères relatifs à l'allogreffe de CSH ;
- de limites méthodologiques concernant la collecte des données de tolérance : les EIG, les EI ayant conduit à une interruption ou un arrêt de traitement, les EI de grade 1-2, les délais de survenue et les durées des EI n'ont pas été collectés/présentés, limitant l'interprétation de ces données.

→ Validité externe

La transposabilité de la population incluse dans l'étude à l'indication concernée est discutable compte tenu du fait que :

- de la différence notable de la définition du statut MRD- : dans l'étude ECOG-ACRIN E1910 l'obtention d'une MRD négative à J28 est plus favorable que la définition actuellement utilisée en France pour définir le groupe de patient de risque standard (MRD<10⁻⁴ à J72) ;
- des pourcentages (25 % et 29,5 %) importants de recours à la greffe chez des patients au statut MRD négatif qui ne reflètent pas la pratique courante en France (avis d'expert). Pour rappel, à ce jour aucun bénéfice n'a été démontré de l'apport de la GCSH chez les patients MRD

négatif²³. Par ailleurs la mesure de la MRD a été réalisée par une technique de cyrtométrie en flux différente de celle réalisée en France.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et malgré des incertitudes en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire sur la mortalité chez les patients adultes âgés de plus de 30 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative. Faute de données, l'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de BLINCYTO (blinatumomab) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne grave caractérisée par une prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce de maturation. L'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient. Il s'agit d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où aucun des comparateurs cliniquement pertinents ne dispose de données d'efficacité satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient au regard de l'apport prévisible de BLINCYTO (blinatumomab) en ajout de la polychimiothérapie de consolidation qui a démontré sa supériorité en survie globale dans l'étude ECOG-ACRIN E1910 versus les comparateurs cliniquement pertinents.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié au regard du niveau de preuve apporté par BLINCYTO (blinatumomab).

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

BLINCYTO (blinatumomab) est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle option thérapeutique dans le cadre du traitement de consolidation pour des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative ;
- il est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité. L'ajout de BLINCYTO (blinatumomab) à la polychimiothérapie par rapport à la polychimiothérapie seule, a démontré sa supériorité en termes de survie globale : HR= 0,44 (IC_{95%} : [0,25 ; 0,76] ; p= 0,003) ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical partiellement couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de BLINCYTO (blinatumomab) dans l'indication suivante :

« BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation pour le traitement des patients adultes âgés de plus de 30 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce d'un an.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

BLINCYTO 38,5 µg, 28 août 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr