

Décision n° 2025.0146/DC/SEM du 19 juin 2025 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 19 juin 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **BLINCYTO (blinatumomab)** ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire **AMGEN SAS** pour la spécialité **BLINCYTO (blinatumomab)**, reçue le 10 février 2025 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 21 février 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 21 février 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 juin 2025 ;

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 des patients adultes âgés de 18 à 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 », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire **AMGEN SAS** a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

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 LAL est une hémopathie maligne grave caractérisée par une prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce de maturation, et que 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 plus de traitement approprié puisqu'aucun des comparateurs cliniquement pertinents ne dispose de données d'efficacité satisfaisantes 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 la polychimiothérapie de consolidation seule menée chez les adultes de plus de 30 ans.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité 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 MRD négative. L'ajout de **BLINCYTO (blinatumomab)** à la polychimiothérapie a démontré sa supériorité en matière de survie globale : HR= 0,44 (IC95% : [0,25 ; 0,76] ; p= 0,003) dans l'étude ECOG-ACRIN E1910 menée chez les adultes de plus de 30 ans. Cette étude a fondé l'évaluation de la HAS ayant conduit à l'octroi d'une autorisation d'accès précoce en septembre 2024¹ dans la même indication chez les adultes de plus de 30 ans. Malgré l'absence de données d'efficacité et de tolérance chez les adultes de 18 à 30 ans atteints de LAL-B CD19+ Ph- en première rémission complète avec MRD négative, la commission considère que la physiopathologie de la maladie est comparable entre jeunes adultes et adultes >30 ans. Par ailleurs, une étude menée chez des patients en rémission avec MRD positive (MT103-203) suggère une efficacité similaire chez les 18-34 ans comparé aux autres tranches d'âge. 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.

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 pour perfusion
1 flacon verre – CIP : 34009 550 134 7 1

du laboratoire AMGEN SAS

dans l'indication « en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation des patients adultes âgés de 18 à 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 soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect 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.

¹ [blincyto_ap_decision_et_avisdef_ap368.pdf](#)

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 19 juin 2025.

Pour le collège :
La présidente de séance,
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

blinatumomab

BLINCYTO 38,5 microgrammes,

poudre pour solution à diluer et solution pour solution
pour perfusion

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 11 juin 2025

- Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL)
- Adulte

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation des patients adultes âgés de 18 à 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 santé 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 plus 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 la polychimiothérapie de consolidation seule.

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité 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. L'ajout de BLINCYTO (blinatumomab) à la polychimiothérapie par rapport à la polychimiothérapie seule, a démontré sa supériorité en matière de survie globale : HR= 0,44 (IC95% : [0,25 ; 0,76] ; p= 0,003) dans l'étude ECOG-ACRIN E1910 menée chez les adultes de plus de 30 ans. Cette étude a fondé l'évaluation de la HAS ayant conduit à l'octroi d'une autorisation d'accès précoce en septembre 2024 dans la même indication chez les adultes de plus de 30 ans.
- Malgré l'absence de données d'efficacité et de tolérance chez les adultes de 18 à 30 ans atteints de LAL-B CD19+ Ph- en première rémission complète avec MRD négative, la commission considère que la physiopathologie de la maladie est comparable entre jeunes adultes et adultes >30 ans (avis d'expert) ;
- par ailleurs, une étude menée chez des patients en rémission avec MRD positive (MT103-203) suggère une efficacité similaire chez les 18-34 ans comparé aux autres tranches d'âge ;
- 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	Données disponibles	10
3.2	Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1	Etude ECOG-ACRIN E1910	11
3.2.2	Etudes ayant évalués le blinatumomab chez les adultes de 18 à 30 ans, dans d'autres indications	16
3.3	Profil de tolérance	18
3.4	Synthèse des données d'utilisation	21
3.5	Modification du parcours de soins	21
3.6	Programme d'études	21
4.	Discussion	21
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence :	23
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	23
5.2	Absence de traitement approprié	23
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	23
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	23
5.5	Recommandations	24

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 – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation des patients adultes nouvellement diagnostiqués atteints d'une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif ». – Périmètre de l'indication concerné par la demande : « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation des patients adultes âgés de 18 à 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. » La présente demande concerne un périmètre restreint de l'AMM, à savoir les patients âgés de 18 à 30 ans avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative : – la population avec une MRD positive a déjà fait l'objet d'une évaluation par la Commission lui octroyant un SMR important et une ASMR V (Avis du 15/05/2025¹) dans l'indication : « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une Leucémie Aigüe 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%. » ; – la population âgée de plus de 30 ans avec une MRD négative a fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS (avis du 05/09/2025 Erreur ! Signet non défini.).
DCI (code ATC) Présentations concernées	blinatumomab (L01XC19) BLINCYTO 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion. 1 flacon en verre (poudre) – 1 flacon en verre (solution) (CIP : 34009 550 134 71)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AMGEN SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 23/11/2015 Date des rectificatifs et teneur : – 18/01/2019 : extension d'indication « 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 % » – 23/01/2025 : extension d'indication faisant l'objet du présent avis, à savoir « en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation des patients adultes nouvellement diagnostiqués atteints d'une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif »

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de BLINCYTO (blinatumomab) du 15/05/2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20605_BLINCYTO_PIC_INS_AvisDef_CT20605.pdf

	Cette spécialité fait l'objet d'un plan de gestion de risque (PGR) européen et de mesures additionnelles de réduction du risque (matériels éducationnels pour les professionnels de santé susceptibles de prescrire, dispenser ou d'utiliser BLINCYTO et les patients et leurs accompagnants). Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament en réserve hospitalière (RH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statuts particuliers • Médicament orphelin (24/07/2009) • ATU nominative (juillet 2012) • ATU de cohorte (01/10/2015) • Accès précoce pré-AMM (05/09/2024) dans une indication restreinte par rapport à l'indication concernée par cette évaluation (uniquement chez les patients adultes âgés de plus de 30 ans)
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 (<i>Bi-specific T cell engager</i>) 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 : – Pour les Etats-Unis : BLINCYTO (blinatumomab) a obtenu une AMM dans l'indication « <i>For adult and pediatric patients one month and older with CD19-positive Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (Ph-negative BCP ALL) in the consolidation phase of multiphase chemotherapy.</i> » – Pour l'Europe : BLINCYTO (blinatumomab) est en cours d'évaluation pour une prise en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, au Pays-Bas, en Belgique, en Espagne, et en Italie.
Autres indications de l'AMM	Dans la population adulte, BLINCYTO (blinatumomab) est également indiqué dans les indications suivantes : – « 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) supérieure ou égale à 0,1 % » Dans la population pédiatrique, BLINCYTO (blinatumomab) est également indiqué dans les indications suivantes : – « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 mois 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 mois 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. »
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le Collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 05/09/2024² dans une indication restreinte par rapport à l'AMM, à savoir uniquement chez les patients adultes de plus de 30 ans et en première rémission complète avec une MRD négative : « 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 ». La CT a déjà évalué BLINCYTO (blinatumomab) dans la population des patients avec une MRD positive, à savoir dans l'indication suivante « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une Leucémie Aigüe 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 15/05/2025¹).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 11 juin 2025. – 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

² HAS. Avis de la commission de la Transparence et décision Collège relatifs à la demande d'autorisation d'accès précoce de BLINCYTO (blinatumomab) en date du 05 septembre 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-09/blincyto_ap_decision_et_avisdef_ap368.pdf

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} en post induction, supérieure à 10^{-4} à mi consolidation, détectable en pré-greffe)³.

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 patient⁴.

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)⁵, 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 femme⁶.

Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018, dont 57 % chez l'homme⁷, 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^{7,8}.

Les LAL sont des maladies agressives. En France, la survie nette à 5 ans des patients diagnostiqués de leucémies aiguës et lymphomes lymphoblastiques entre 2005 et 2010 a été de 48 %⁶.

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 ;

³ 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.

⁴ Terwilliger T et Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia : a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J 2017 ; 7 : e577

⁵ Hossain J et al. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. 2014: 865979

⁶ 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

⁷ 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

⁸ 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 ;

- **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)⁹, de l'ESMO 2024 (European Society for Medical Oncology)¹⁰ et de l'ELN 2024 (European Leukemia Net)¹¹, le traitement des LAL-B à chromosome Philadelphie négatif est à visée curative, sauf exception, et repose sur :

- **Une phase d'induction** : une polychimiothérapie intensive, dont celles recommandées sont le protocole ECOG1910¹², CALGB 8811¹³, GRAALL-2005¹⁴, Hyper-CVAD¹⁵ et autres¹⁶. A noter que l'ELN 2024¹¹ 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, plusieurs asparaginases, 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 2024⁹ de l'ESMO 2024¹⁰, 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 2024¹¹, des cycles de chimiothérapie sont appliqués, 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 traitement de type pédiatrique sont privilégiés (corticostéroïdes, vincristine, antimétaboliques [6-thiopurines, cytarabine, méthotrexate], asparaginase). D'autre part, les récentes recommandations intègrent toutes 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 recommandés¹¹. Pour les patients de statut MRD+, BLINCYTO (blinatumomab) est une option thérapeutique en France, elle dispose d'une AMM et a été évaluée par la Commission de la transparence¹.
- **En phase de maintenance** : L'ELN 2024 recommande sa mise en place. Les principaux traitements sont le méthotrexate et la 6-mercaptopurine. La prophylaxie intrathécale fait partie du schéma thérapeutique.

⁹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Lymphoblastic Leukemia. V4.2023. Feb 2024.

¹⁰ 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.

¹¹ Gökbüget N, et al. Management of ALL in Adults: 2023 ELN Recommendations from a European Expert Panel. Blood. 2024 Feb. PMID : 38306595.

¹² daunorubicine, vincristine, prednisone et PEG (phase d'induction I) ; et cyclophosphamide, cytarabine et 6-MP (phase d'induction II) +/- immunothérapie selon les marqueurs membranaires

¹³ daunorubicine, vincristine, prednisone, PEG et cyclophosphamide

¹⁴ daunorubicine, vincristine, prednisone, PEG et cyclophosphamide, avec rituximab en cas de maladie CD20 positive

¹⁵ cyclophosphamide hyperfractionné, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone, en alternance avec de fortes doses de méthotrexate et de cytarabine ; avec rituximab pour les maladies CD20-positives

¹⁶ 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

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 polychimiothérapie de consolidation divergent selon les protocoles mais reposent sur les mêmes molécules. 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 ans¹⁷.

Concernant **les jeunes adultes (âgés d'environ 18 ans à 30 ans)**, les protocoles utilisés (tels que le protocole GRAALL-2005 et GRAAL-2014) sont inspirés des schémas pédiatriques intensifs qui combinent une chimiothérapie intensive multiagents incluant l'asparaginase. Ces protocoles privilégient une approche plus intensive que les schémas traditionnels souvent utilisés chez l'adulte plus âgé (CALGB 8811, HyperCVAD), chez qui les traitements sont généralement moins intensifs⁹.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Aucun autre traitement ne dispose spécifiquement d'une AMM restreinte aux patients adultes avec LAL-B à chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une MRD négative. 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 1ère 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	-

¹⁷ 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

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
SPECTRILA (asparaginase recombinante) MEDAC	[...] Leucémie aiguë lymphoïde	18/09/2019	Important	V
ERWINASE (crisantaspase) EUSA PHARMA	[...] Leucémie aiguë lymphoïde	07/10/2015	Important	IV

➔ 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 de l'apport de la GCSH chez les patients MRD négatif n'a été démontré¹⁸.

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

3.1 Données disponibles

L'évaluation du blinatumomab repose sur les résultats d'une étude de phase III (ECOG-ACRIN E1910 ; NCT02003222), de supériorité, randomisée, en ouvert, contrôlée versus une 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.

Aucune étude n'a évalué l'efficacité et/ou la tolérance du blinatumomab chez les **patients adultes de moins de 30 ans** et atteints de LAL à précurseurs B, nouvellement diagnostiquée, en première rémission complète avec une MRD négative. Les seules données disponibles chez les patients adultes âgés de moins de 30 ans sont issues des études MT103-203 et ALL1331 :

- **étude ALL1331** : il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ajout du blinatumomab à une chimiothérapie chez des patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LAL-B en première rechute, les patients ayant été stratifiés selon leur risque de rechute (haut risque, risque intermédiaire, risque faible). Parmi les 462 patients inclus dans l'étude, 67 (14,5%) étaient âgés de 18 à 30 ans.
- **étude MT103-203** : il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du blinatumomab chez des patients adultes atteints de LAL-B en première ou seconde rémission complète, avec une MRD positive. Parmi les 116 patients inclus dans l'analyse du critère de jugement principal de l'étude, 36 (31%) étaient âgés de 18 à 30 ans.

¹⁸ 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

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ECOG-ACRIN E1910

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, 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.

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 les groupes C et D, constitue le support à la demande (Figure 1. Schéma de l'étude ECOG-ACRIN E1910).

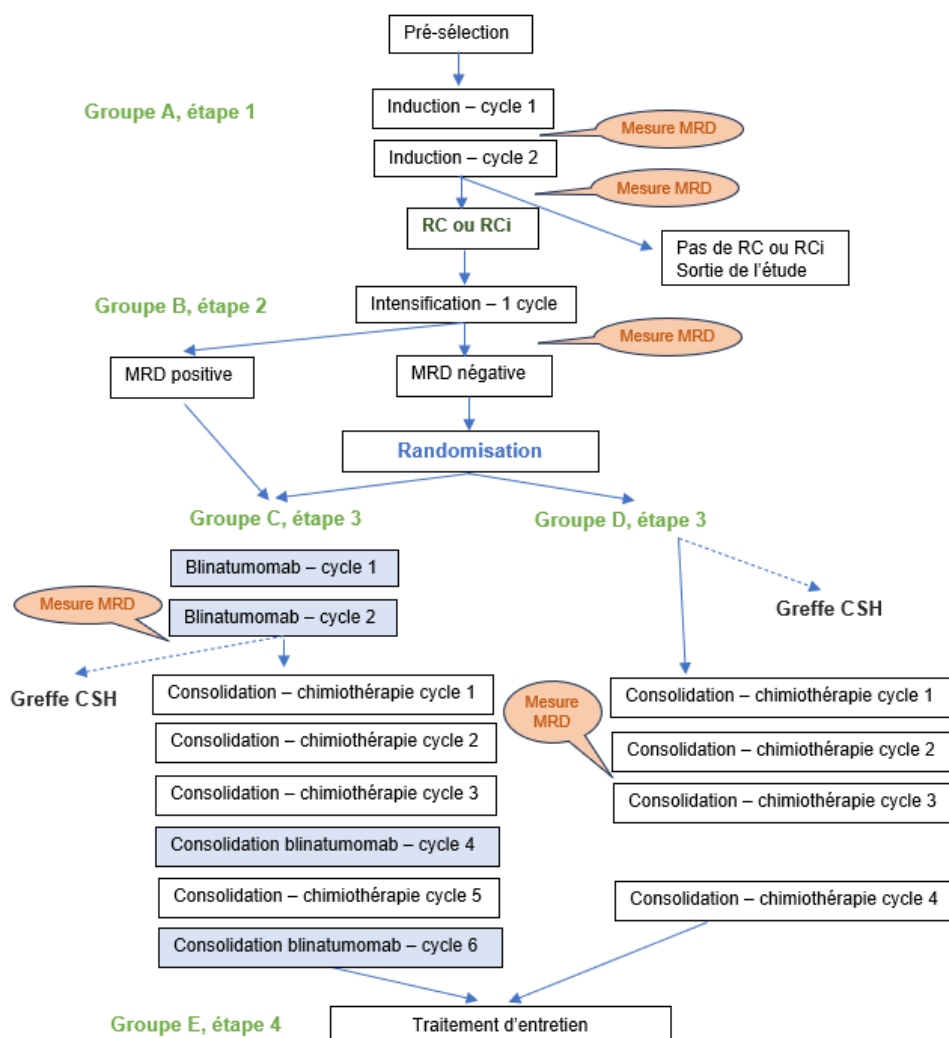


Figure 1 Schéma de l'étude ECOG-ACRIN E1910

Traitements reçus

Seuls les patients avec une MRD négative au terme de la phase d'intensification seront décrits, les patients avec une MRD positive ne sont pas concernés par le présent avis.

Un total de 224 patients avec une MRD négative ont été randomisés ; tous devaient recevoir 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.

A la fin de la phase d'induction, seuls les patients en rémission complète (RC) ou rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi)¹⁹ ont poursuivi l'étude pour recevoir un traitement d'intensification.

Au terme de ces deux étapes, les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir un traitement de consolidation (étape 3) :

- **Groupe blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation (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 d'(immuno-)chimiothérapie de consolidation (identique à celle du groupe blinatumomab). Les patients pouvaient être traités par allogreffe de 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.

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 les critères suivants :

- 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).

Il convient de noter que parmi les 112 patients du groupe chimiothérapie de consolidation seule avec une MRD négative, 22 patients (19,6%) ont reçu du blinatumomab en dehors du protocole (en dehors de la chimiothérapie de consolidation, par exemple après une rechute ou après l'arrêt du traitement de consolidation).

Population de l'étude

Un total de 480 patients a été inclus dans l'étape 1 de l'étude pour recevoir la chimiothérapie d'induction. Sur ces 480 patients, les patients ayant une LAL-B en RC ou en RCi (et n'ayant par ailleurs aucun critère d'arrêt de l'étude) ont reçu une chimiothérapie d'intensification standard, soit un total de 333

¹⁹ les critères hématologiques et médullaires de la rémission complète devaient être remplis mais avec une récupération plaquettaire incomplète (de > 75 à < 100 x 10⁹/L en dehors d'une transfusion de plaquettes) ou une récupération des neutrophiles incomplète (de > 0,75 à < 1 x 10⁹/L)

patients. Les patients atteints d'une LAL-B en RC ou en RCi, associée à une MRD négative (au seuil de < 0,01%) depuis la chimiothérapie d'intensification étaient éligibles et randomisés pour l'étape 3 correspondant à la 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 en ajout du blinatumomab et 18 patients non randomisés. Ces 18 patients 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).

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes à l'inclusion :

Tableau 2 Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude ECOG-ACRIN E1910 (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
Min-Max	30-69	30-70
Groupes d'âge, n (%)		
< 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 (%)		
Positif	33 (29,5)	36 (32,1)
Négatif	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 (57,9)	77 (58,8)

* 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 »).

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 %).
- 28 patients (25,0 %) dans le groupe blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation et 33 patients (29,5 %) dans le groupe chimiothérapie de consolidation seule ont reçu une greffe de CSH, dont 22 (19,6 %) greffes de CSH dans le cadre du protocole dans chacun des 2 groupes.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était **la survie globale chez les patients avec MRD négative**, définie par le délai entre la date de randomisation et celle du décès quelle qu'en soit la cause. Il était prévu d'analyser le critère de jugement principal en population FAS.

Des analyses intermédiaires annuelles étaient prévues pour le critère de jugement principal :

- une première analyse de sécurité et de futilité était prévue après l'observation de 24 des 94 décès attendus (soit 25% de l'information attendue) ;

- les analyses ultérieures étaient prévues annuellement (fraction d'information de 40 %, 55 %, 71 % et 86 %) jusqu'à obtention du nombre de décès attendus (fraction d'information de 100 %) ou la satisfaction d'un critère d'arrêt prématuré de l'étude.

Le risque alpha consenti à l'occasion des analyses intermédiaires a été calculé à partir du nombre d'événements observés, par la fonction de dépense du risque d'erreur de Lan DeMets approchant la méthode de O'Brien et Fleming.

Les critères de jugement secondaires étaient tous à visée exploratoire, dont :

- la survie sans rechute chez les patients avec MRD négative ;
- la survie globale à compter de la date de l'allogreffe de CSH ;
- la survie sans rechute à compter de la date de l'allogreffe de CSH

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les résultats sont issus de la 3e analyse intermédiaire devenue analyse principale (gel de base du 23 juin 2023).

Après 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 chez les patients avec MRD négative : HR= 0,44 (IC95% : [0,25 ;0,76] ; p= 0,003).

A la date de cette analyse, les médianes de survie globale n'étaient pas été atteintes dans les 2 groupes, le taux de survie globale à 5 ans a été de 82,4% (IC95% [73,7 ;88,4]) dans le groupe blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation et de 62,5% (IC95% [52,0 ;71,3]) dans le groupe chimiothérapie de consolidation seule.

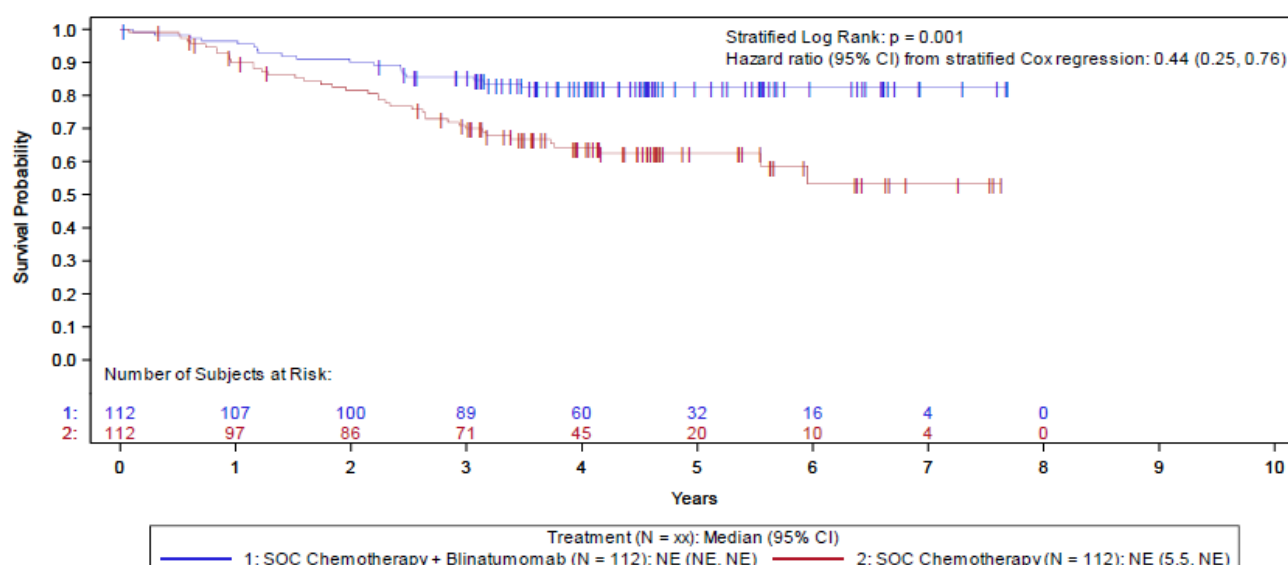


Figure 2 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale chez les patients randomisés avec une MRD négative – étude ECOG-ACRIN E1910

Au total, 5 patients (4,5 %) dans le groupe blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation et 8 patients (7,1 %) dans le groupe chimiothérapie de consolidation seule ont arrêté l'étude (retraits de consentements : respectivement 4 (3,6 %) et 6 (5,4 %) patients ; perdus de vie : respectivement 1 (0,9 %) et 2 (1,8 %) patients).

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude ECOG-ACRIN E1910 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2.2 Etudes ayant évalués le blinatumomab chez les adultes de 18 à 30 ans, dans d'autres indications

Les patients adultes de moins de 30 ans n'ont pas été inclus dans l'étude ECOG-ACRIN E1910. À ce jour, aucune étude n'a évalué l'efficacité du blinatumomab dans le traitement de consolidation des patients adultes de moins de 30 ans, nouvellement diagnostiqués avec une LAL-B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif.

Les seules données disponibles chez les adultes de moins de 30 ans sont issues d'études :

- chez des patients en première rechute (étude ALL1331) ;
- chez des patients en première ou seconde rémission complète avec une MRD positive (étude MT103-203).

Les populations d'analyse de ces deux études ne sont pas transposables à la population évaluée dans le cadre de cette demande d'accès précoce, les résultats de ces études seront décrits à titre descriptif.

Etude ALL1331

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'ajout du blinatumomab à une chimiothérapie par rapport à une chimiothérapie seule, en termes de survie sans maladie, chez des patients pédiatriques et jeunes adultes atteints de LAL-B en première rechute.

Les patients de l'étude ont été stratifiés selon leur risque de rechute (haut risque, risque intermédiaire, faible risque) :

- Tous les patients ont reçu au moins un bloc de chimiothérapie (Bloc 1) ;
- Les patients à faible risque (LR) recevaient un deuxième bloc de chimiothérapie (Bloc 2) et étaient randomisés pour recevoir :
 - soit un troisième bloc de chimiothérapie (Bloc 3) dans le groupe contrôle,
 - soit trois blocs de blinatumomab dans le groupe blinatumomab.
- Les patients à risque élevé (HR) ou intermédiaire (IR) étaient randomisés pour recevoir :
 - soit deux blocs de chimiothérapie (Blocs 2 et 3) dans le groupe contrôle,
 - soit deux blocs de blinatumomab dans le groupe blinatumomab.

Les patients à faible risque recevaient ensuite un traitement de maintenance et ceux à risque élevé ou intermédiaire recevaient une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Le critère de jugement principal était double :

- la survie sans maladie (SSM) dans la strate HR/IR
- la survie sans maladie dans la strate LR

Au total, 216 et 256 patients ont été randomisés respectivement dans les strates HR/IR et LR. La population d'analyse (FAS) était composée de 208 patients dans la strate HR/IR (dont 33 patients de 18 à 30 ans) et de 255 patients dans la strate LR (dont 34 patients de 18 à 30 ans).

Après un suivi médian de 3,4 ans et 3,0 ans (respectivement groupes blinatumomab et contrôle) dans la strate HR/IR et de 2,9 ans et 3,4 ans (respectivement groupes blinatumomab et contrôle) dans la strate LR, les résultats étaient comparables entre les patients de moins de 18 ans et les patients de 18 à 30 ans (tableau 3 ci-après). Il s'agit de résultats en sous-groupes, à titre descriptif sans contrôle du risque alpha. A noter que la randomisation n'était pas stratifiée sur l'âge.

Tableau 3 résultats en sous-groupes - étude ECOG-ACRIN E1910

	Strate HR/IR		Strate LR	
	Groupe blinatumo- mab	Groupe contrôle	Groupe blinatumo- mab	Groupe contrôle
Taux de SSM à 2 ans (HR/IR) et à 3 ans (LR), %				
< 18 ans	51,4	39,6	68,8	57,5
	HR = 0,69 [0,46 ; 1,03]		HR = 0,75 (0,47 ; 1,19)	
18 – 30 ans	66,7	34,1	46,9	47,1
	HR = 0,62 [0,18 ; 2,21]		HR = 1,35 (0,40 ; 4,54)	
Taux de décès, %				
< 18 ans	29,3	39,6	7,3	8,9
18 – 30 ans	33,3	44,4	11,1	35,3
Taux de survie à 3 ans, %				
< 18 ans	69,4	61,1	93,2	90,6
	HR = 0,53 (0,32 ; 0,90)		HR = 0,74 (0,29 ; 1,87)	
18 – 30 ans	66,0	47,1	78,7	69,1
	HR = 0,79 [0,21 ; 2,98]		HR = 0,32 (0,06 ; 1,79)	

Etude MT103-203

Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du blinatumomab chez des patients adultes atteints de LAL-B en première ou seconde rémission complète, avec une MRD positive.

Tous les patients de l'étude devaient recevoir au moins 1 cycle et jusqu'à un maximum de 4 cycles de traitement par blinatumomab sauf en cas de rechute hématologique. Les patients éligibles pouvaient recevoir une greffe de CSH au terme du premier cycle de blinatumomab, lequel correspondait également au moment de l'évaluation du critère de jugement principal de l'étude, à savoir le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète sur la MRD (défini par l'absence de MRD détectable avec un seuil de 10^{-4}).

Le pourcentage de patients sans rechute hématologique 18 mois après le début du traitement par blinatumomab était l'unique critère de jugement hiérarchisé de l'étude, la survie globale était un critère de jugement exploratoire.

Parmi les 113 patients inclus dans l'analyse du critère de jugement principal de l'étude (population Prim EP FAS), 36 (32%) étaient âgés de 18 à 30 ans.

Les résultats étaient comparables entre les sous-groupes d'âge (tableau 4 ci-après). Ce sont des résultats en sous-groupes, à titre descriptif et sans contrôle du risque alpha.

Tableau 4 résultats en sous-groupes - étude MT103-203

	18 – 34 ans (n = 36)	34 – 54 ans (n = 34)	54 – 64 ans (n = 24)	≥ 65 ans (n = 15)
Taux de réponse de la MRD				
%, IC _{95%}	80,6 [64,0 ; 91,8]	73,7 [56,9 ; 86,6]	75,0 [53,3 ; 90,2]	80,0 [51,9 ; 95,7]
Survie sans rechute				
Médiane, mois	24,6	17,9	12,3	28,1
HR vs 18-34 ans, IC _{95%}	Référence	1,31 [0,73 ; 2,35]	1,68 [0,88 ; 3,20]	1,16 [0,52 ; 2,56]
Survie globale				
Médiane, mois	37,4	32,5	19,2	Non estimable
HR vs 18-34 ans, IC _{95%}	Référence	1,22 [0,67 ; 2,20]	1,34 [0,68 ; 2,63]	0,78 [0,33 ; 1,85]

3.3 Profil de tolérance

Données de tolérance issues de l'étude ECOG-ACRIN E1910

Seuls les résultats correspondant aux patients randomisés à l'étape 3 avec une MRD négative seront décrits. Parmi les 224 patients inclus dans l'étude, 223 ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude (*Safety Analysis Set*).

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

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 + chimiothérapie et chimiothérapie seule) avec une proportion similaire de patients ayant rapporté un EI de grades 3-4 :

- **EI nécessitant une déclaration rapide**²⁰ : 60,4 % dans le groupe blinatumomab + chimiothérapie et 27,7 % dans le groupe chimiothérapie 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 + chimiothérapie et 98,2 % dans le groupe chimiothérapie seule ;
- **EI de grade ≥ 4** : 90,1 % dans le groupe blinatumomab + chimiothérapie et 94,6 % dans le groupe chimiothérapie seule.
- **EI fatals** : 2,7 % (n = 3) dans le groupe blinatumomab + chimiothérapie (2 sepsis et une hémorragie intracrânienne jugée liée au traitement par blinatumomab) et 0,9 % (n = 1) dans le groupe chimiothérapie seule (un sepsis).

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés dans la population d'analyse de tolérance sont regroupés ci-dessous :

Tableau 5 EI de grade ≥ 3 les plus fréquents (observés chez au moins 20% des patients de l'un des groupes, 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	44 (39,6)	64 (57,1)
Anémie	35 (31,5)	46 (41,1)
Neutropénie fébrile	23 (20,7)	32 (28,6)
Investigations	103 (92,8)	108 (96,4)
Diminution du nombre de neutrophiles	97 (87,4)	106 (94,6)
Diminution du nombre de plaquettes	78 (70,3)	87 (77,7)
Diminution du nombre de leucocytes	60 (54,1)	74 (66,1)
Diminution du nombre de lymphocytes	38 (34,2)	31 (27,7)

Un **EI d'intérêt** a été rapporté chez 70,3 % des patients traités par blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation et 38,4 % des patients traités par la chimiothérapie de consolidation seule, parmi lesquelles :

➔ **Evénements 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**

²⁰ Défini comme un EI 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.

- Parmi les patients avec une MRD négative traités par blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation, 19 patients (17,1 %) ont présenté un syndrome de relargage des cytokines. Cet EI était de grade 4 chez 1 patient et aucun n'a été fatal.
- Chez les patients traités par chimiothérapie de consolidation seule, aucun patient n'a présenté de syndrome de relargage des cytokines.

Données du PSUR

Les données du PSUR n°15 du 30 janvier 2023 couvrent la période du 3 décembre 2021 au 2 décembre 2022. Au total, 1 456 patients ont été exposés à blinatumomab dans le cadre des essais cliniques (soit 307,5 patients-années). L'exposition post-commercialisation au cours de la période couverte est estimée à 5 365 patients (soit 700 patients-années). Cumulativement, l'exposition post-commercialisation à blinatumomab jusqu'au 2 décembre 2022 est estimée à 21 689 (soit 2 828 patients-années). Au cours de la période de ce PSUR, aucune action significative n'a été réalisée pour des raisons de sécurité.

Données du PGR

Le résumé des risques du PGR de BLINCYTO (blinatumomab) (version 18.2.0, 03/12/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Événements 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

Données 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 %).

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

L'administration de BLINCYTO (blinatumomab) s'effectue en perfusion continue sur 28 jours, via une pompe portable, suivie d'une période de repos de 14 jours, constituant ainsi un cycle de traitement. Ce mode d'administration peut s'avérer contraignant pour les patients et limiter certaines activités quotidiennes.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication chez les patients âgés de plus 55 ans ou plus de 40 ans avec comorbidités

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Patients adultes > 55 ans ou > 40 ans avec comorbidités, atteints d'une LAL-B, CD19+, Phi -, nouvellement diagnostiqués		
Golden Gate (20190360) (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-.	2028

4. Discussion

→ Validité interne

Au total, l'ajout du blinatumomab à la chimiothérapie de consolidation a montré sa supériorité par rapport à la chimiothérapie de consolidation seule, 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 et un statut de MRD négative, dans une étude de phase de phase III (étude ECOG-ACRIN E1910), comparative, randomisée, en ouvert, en termes de survie globale (SG) avec :

- un HR= 0,44 (IC95% : [0,25 ; 0,76] ; p= 0,003),
- des médiane de SG non atteintes dans les 2 groupes de traitement,
- et des taux de SG à 5 ans de 82,4% (IC95% [73,7 ; 88,4]) versus 62,5% (IC95% [52,0 ; 71,3]).

Ces résultats sont complétés par un profil de tolérance jugé acceptable du blinatumomab à ce jour. Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude a été conduite en ouvert ;

- le caractère exploratoire des critères de jugement secondaires, notamment de la survie sans rechute et des critères relatifs à l'allogreffe de CSH ;
- les 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 ;
- l'absence de données de qualité de vie ;
- il est à noter que les modalités d'administration en perfusion continue du blinatumomab, peuvent s'avérer contraignantes pour les patients hors hospitalisation.

→ Validité externe et transposabilité

La transposabilité de la population incluse dans l'étude à l'indication concernée est discutable compte tenu des éléments suivants :

- les chimiothérapies utilisés en phase de consolidation de l'étude (4 cycles de chimiothérapies) sont moins intenses par rapport aux protocoles utilisés en pratique courante en France (6 à 8 cycles dans les protocoles GRAAL, Hyper-CVAD), notamment chez le jeune adulte ;
- de la différence notable de la définition du statut MRD négatif : 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 négatif¹⁸. Par ailleurs la mesure de la MRD a été réalisée par une technique de cytométrie en flux différente de celle réalisée en France ;
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance chez les **patients adultes âgés de 18 à 30 ans** présentant une LAL-B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une MRD négative. Cependant, il convient de noter que :
 - la physiopathologie de la LAL-B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif MRD négative est comparable chez le jeune adulte et l'adulte de plus de 30 ans (avis d'expert),
 - par ailleurs, les résultats d'une étude menée chez les patients atteints de LAL-B avec une MRD positive, en première ou en deuxième rémission complète (étude MT103-203) suggèrent une efficacité comparable chez les adultes de 18 à 34 ans par rapport aux autres classes d'âge.

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 18 à 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 plus 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 la polychimiothérapie de consolidation seule.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

- ➔ **La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante et qu'il n'existe plus 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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité 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. L'ajout de BLINCYTO (blinatumomab) à la polychimiothérapie par rapport à la polychimiothérapie seule, a démontré sa supériorité en matière de survie globale : HR= 0,44 (IC95% : [0,25 ; 0,76] ; p= 0,003) dans l'étude ECOG-ACRIN E1910 menée chez les adultes de plus de 30 ans. Cette étude a fondé l'évaluation de la HAS ayant conduit à l'octroi d'une autorisation d'accès précoce en septembre 2024 dans la même indication chez les adultes de plus de 30 ans.

- Malgré l'absence de données d'efficacité et de tolérance chez les adultes de 18 à 30 ans atteints de LAL-B CD19+ Ph- en première rémission complète avec MRD négative, la commission considère que la physiopathologie de la maladie est comparable entre jeunes adultes et adultes >30 ans (avis d'expert) ;
- par ailleurs, une étude menée chez des patients en rémission avec MRD positive (MT103-203) suggère une efficacité similaire chez les 18-34 ans comparé aux autres tranches d'âge ;
- 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 « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation des patients adultes âgés de 18 à 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. »

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 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.