



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 juin 2025

Commission de Transparence

Examen - Inscription - BLINCYTO 38,5 microgrammes
(blinatumomab) (CT-21275)
Examen - Post-AMM - Première demande - BLINCYTO (CT_AP-477)
Examen - Extension d'indication BLINCYTO 38,5 microgrammes
(blinatumomab) (CT-21291)

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen - Inscription - BLINCYTO 38,5 microgrammes (blinatumomab) (CT-21275)

Examen - Post-AMM - Première demande - BLINCYTO (CT AP-477)

Examen - Extension d'indication BLINCYTO 38,5 microgrammes (blinatumomab) (CT-21291)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à BLINCYTO parce qu'on va prendre trop de retard sur les autres ensuite. On va faire rentrer l'expert.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, Monsieur Facon et Madame Minard-Colin ne peuvent pas assister à l'examen de ce dossier compte tenu de leurs liens. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Monsieur Rohrlisch en situation de conflit d'intérêts.

(Pierre Simon Rohrlisch rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Pierre-Simon. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation de BLINCYTO. Désolé du retard avec lequel on t'a connecté. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Il y a plusieurs aspects. Il y a à la fois de l'accès précoce et du droit commun pour ce dossier. Ensuite, tu auras la parole puis nous aurons un rapporteur externe, qui est le vice-président Etienne Lengline.

M. ROHRLICH.- Je suis désolé aussi du délai pour vous avoir envoyé le rapport, mais c'est vrai que ça s'ajoute un peu à tout le reste.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à toi. Je passe la parole à notre chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous avez trois dossiers à évaluer. Un dossier en pédiatrie et deux dossiers chez l'adulte. Nous allons commencer par le dossier en pédiatrie. Il s'agit d'une demande d'extension d'indication pédiatrique pour BLINCYTO, le blinatumomab en 38,5 microgrammes en poudre pour solution à diluer, et solution pour solution pour perfusion.

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique anti-CD19 et anti-CD3. Il s'agit d'une demande d'inscription à l'hôpital. Les indications concernées ont été évaluées en 2021 chez l'enfant âgé de plus d'un an. L'extension d'indication concerne les enfants d'un mois à un an. Il s'agit des indications suivantes. En monothérapie, dans le traitement des patients pédiatriques d'un mois à un an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseur 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.

La deuxième indication concerne une première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation.

Dans ce contexte, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la prise en charge historique et pas d'ISP en deuxième rechute ou en première rechute après une greffe de cellules souches ou chez les patients réfractaires, et un SMR important, une ASMR III par rapport à la chimiothérapie conventionnelle et un ISP en première rechute à haut risque dans le traitement de consolidation. Il s'agit d'une demande d'alignement avec l'évaluation chez l'enfant de plus d'un an.

Concernant les données disponibles chez l'enfant d'un mois à un an, on ne dispose que de données pharmacocinétiques qui suggèrent une exposition similaire que chez l'enfant de plus d'un an et chez l'adulte.

Concernant les données d'efficacité, nous disposons de données en première ligne. Nous disposons également de données chez les patients réfractaires et en rechute dans le cadre d'un programme compassionnel d'accès élargi. Il s'agit de douze patients, mais nous ne disposons pas de données spécifiques à ces douze patients.

Nous disposons des données évaluées chez l'enfant de plus d'un an qui ont permis les premières évaluations. Il s'agit de l'étude M103-205 chez les patients réfractaires ou en deuxième rechute ou en rechute après une allogreffe. Les patients ont reçu un à cinq cycles de blinatumomab. Il s'agit d'une étude de phase II ouverte, non comparative. Le résultat a été un taux de rémission complète de 31,8%. Cette étude a permis d'obtenir un SMR important et une ASMR IV. Sachant qu'on possède des données en sous-groupe : selon l'âge, on a une efficacité comparable chez les patients de moins de deux ans, mais nous ne possédons pas de données spécifiques aux patients de moins d'un an.

Concernant la deuxième indication, en première rechute à haut risque, il s'agit d'une étude comparative versus un troisième bloc de consolidation de chimiothérapie intensive. Après un suivi médian de 22,4 mois, nous avons observé un *HR* de 0,36 significatif. Ces résultats ont permis d'obtenir un SMR important et une ASMR III.

Pour expertiser ce dossier, nous avons fait appel au Professeur Rohrllich Pierre-Simon, hémato-oncologue pédiatrique au CHU de Nice. Je lui laisse la parole.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Pierre-Simon, c'est à toi.

M. ROHRLICH. - Merci. Les LAL du nourrisson, c'est le challenge pour nous hémato-pédiatres. Heureusement, c'est rare, mais le pronostic, encore jusqu'à ces dernières années, était vraiment mauvais. C'est du fait, d'une part, sur le plan génétique, comme l'a très bien dit le chef de projet, ce sont des LAL qui sont souvent réarrangés pour KMT2A ex-MLL. D'autre part, ce sont des tout petits bébés, faire de la chimiothérapie à cet âge, c'est un challenge, notamment sur le plan des problèmes infectieux. En plus, la plupart de ces cas KMT2A, il faut

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication BLINCYTO 38,5 microgrammes (blinatumomab) (CT-21291)

Examen - Post-AMM - Première demande - BLINCYTO (CT_AP-477)

Examen - Extension d'indication BLINCYTO 38,5 microgrammes (blinatumomab) (CT-21291)

les greffer derrière avec toutes les séquelles pour la suite de cette allogreffe. Heureusement, on ne les irradie pas, on n'irradie pas les enfants en dessous de l'âge de deux à quatre ans.

Rapidement, je voulais vous montrer la courbe du dessous qui est la courbe historique de ces LAL du nourrisson réarrangé MLL. Au-dessus, vous avez la courbe suite aux derniers protocoles Interfant avec blinatumomab. Vous voyez que même chez ces petits nourrissons qui ont pourtant une instabilité génétique, on voit qu'on a un apport incroyable du blinatumomab. Ce sont des données récentes publiées.

La stratégie actuelle, c'est qu'on fait l'Interfant dans neuf pays européens. On a intégré en première ligne, suite à cette publication dans le *New England*, le blinatumomab dès la première ligne pour ces enfants. En deuxième ligne, puisque là on parle d'une demande d'indication en rechute, tous ces enfants ont des rechutes à haut risque puisque ce sont des rechutes en général qui surviennent avant l'âge d'un an. Par définition, un délai de moins de six mois après l'arrêt du traitement, c'est des rechutes à haut risque. Par définition, quand ils rechutent, c'est toujours du haut risque. On n'a pas de comparateur cliniquement pertinent puisqu'on n'a pas d'autres anticorps bispécifiques anti-CD19 dans les LAL de l'enfant. Le principal intérêt de ce blinatumomab, c'est qu'il est complètement différent de la chimiothérapie, donc peu importe la génétique de la leucémie et peu importe la chimio-résistance de la leucémie.

Juste pour vous rappeler le mécanisme innovant de ce bispécifique. Il y a un versant CD3 et un versant anti-CD19. Cela va attirer les cellules T de l'enfant spécifiquement sur les blastes et les activer avec une toxicité et une prolifération.

Y a-t-il une représentativité de la population ? Le chef de projet a bien dit qu'il n'y a pas grand-chose qui nous a été fourni comme données par Amgen parce qu'Amgen n'a pas précisément étudié ce sous-groupe de moins d'un an. Mais ce qu'on sait, grâce à l'article du *New England* sur le protocole Interfant, c'est qu'il n'y a pas de différence notable en termes d'efficacité et en termes de tolérance de ce traitement. Dans cet article, vu le faible nombre de patients, ils ont fait un *New England* avec 30 patients, ils ont pris le comparateur historique d'Interfant. Ce comparateur est tout à fait valide dans cette situation puisque, dans le monde entier, personne n'a fait mieux. On avait tous à peu près les mêmes résultats. Ce qui est intéressant, c'est qu'on peut observer l'effet sur la maladie résiduelle dans tous les groupes d'âge.

Maintenant on sait que, dans tous ces groupes d'âge, on a un bénéfice de blinatumomab en consolidation en première ligne. Grâce à l'étude de Leucatélide, la 215, on sait déjà qu'on a le bénéfice en deuxième ligne aussi.

En termes de tolérance immédiate, comme je l'ai dit, ce n'est pas différent. On débute la cure pendant sept jours en hospitalisation en dose plus faible. C'est la prudence, mais après, l'enfant va pouvoir rentrer chez lui. Les effets secondaires sont connus : c'est le relargage cytokinique. Comme la durée de vie du blinatumomab n'est que de deux heures, il suffit

d'arrêter et de mettre des corticoïdes, il y a également les infections et l'hypogammaglobulinémie. C'est vraiment un point important parce que ces petits bébés sont en pleine expansion B et on vient flinguer leurs cellules B CD19. Ils font des hypogammaglobulinémies et il faut vraiment surveiller cela.

L'autre limite de ce blinatumomab, qui a été bien montrée par le dernier papier du COG publiée également dans le *New England*, c'est que cela n'empêche pas les rechutes dans le système nerveux. Il faut donc systématiquement associer des intrathécales.

Le bénéfice attendu, c'est au moins 15-20 % de mortalité en moins chez ces patients. Il faut savoir qu'aujourd'hui, une rechute de LAL-MLL réarrangée chez un nourrisson, c'est quasiment au moins 80 % de mortalité. On espère pouvoir amener quelques patients de plus à la greffe en deuxième rémission. Le traitement se fait à domicile après la première semaine. Il n'est pas myélotoxique, on a donc clairement un impact sur la qualité de vie. Le nombre de patients sera faible puisqu'on part d'un total de pas plus de 20 nouvelles LAL du nourrisson en première ligne chaque année.

Mes recommandations, c'est de surveiller les taux d'IGF de supplémentation systématiquement si les taux sont bas et de bien prévoir la prophylaxie intrathécale, même s'il n'y a pas d'atteinte méningée identifiée au moment de la rechute.

Je crois que c'est fini.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. J'ai juste une petite question sur ce dernier point. C'est consensuel, cette prophylaxie du SNC par intrathécale ?

M. ROHRlich.- Oui, tout à fait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a une question de Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est une question très naïve. Si j'ai bien compris, l'indication de ce traitement, ce sont les nourrissons de moins d'un an qui sont réfractaires à deux lignes de chimiothérapie antérieure ou qui sont en rechute à haut risque. Je me posais juste la question de savoir si on avait le temps d'être réfractaire à deux lignes de chimio ou en rechute à haut risque dans l'espace d'une année.

M. ROHRlich.- Oui, c'est compliqué. Mais c'est vrai qu'il y a tout de même un petit pourcentage beaucoup plus important que dans les LAL de l'enfant plus grand qui sont réfractaires d'emblée, c'est clair. Quand ces enfants rechutent, ils rechutent très tôt. Ils peuvent négativer leur maladie résiduelle après l'induction de la conso et, d'un coup, ça remonte à toute allure et on les retrouve à 100 000 blancs.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Quand tu dis très tôt, c'est une histoire de semaine.

M. ROHRlich.- Oui, c'est vraiment dans les premiers mois du traitement. En général, les KMT2A rechutent vraiment *on therapy*. C'est exceptionnel qu'ils rechutent après la fin du traitement.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a donc une population effectivement concernée par cette indication. Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires sur cet aspect pédiatrique ? Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, merci Monsieur. Vous faites référence à l'article de *New England*. Je n'ai pas le souvenir qu'il était dans le dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Justement, la population du *New England*, correspond-elle à celle de l'avis d'aujourd'hui ? Étaient-ils tous réfractaires à une deuxième ligne ? Non, ce n'est pas le cas.

M. ROHRlich.- Si on parle des nourrissons, la publication de Wanderthwist 1.22.59 sur les moins d'un an, le dernier Interfant, c'était vraiment une étude où tous les enfants ont reçu du blinatumomab en consolidation en première ligne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est de la première ligne. Ce n'est pas dans le contexte de l'évaluation d'aujourd'hui, puisque l'extension d'AMM qu'on voit concerne les indications qui sont la transposition des indications qu'on avait déjà vues chez les enfants un peu plus âgés, c'est-à-dire les deuxième rechutes et la consolidation des enfants RC2. C'est le traitement de première ligne qui est hors AMM. Je ne sais pas si les données d'Interfant vont être soumises, ou servir de base à une demande d'AMM pour la première ligne. Mais cela ne concerne pas l'évaluation d'aujourd'hui.

M. ROHRlich.- Le protocole actuel maintenant Interfant réactualisé suite à cette publication, c'est blinatumomab pour tout le monde en première ligne. Là, le blinatumomab est encore fourni par Amgen, donc pour l'instant, il n'y a pas encore d'AMM en première ligne. Je ne sais pas si ça a été clair.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, je voulais aussi savoir si vous réserviez ce traitement aux enfants qui ont un réarrangement du KMT2A, puisque l'article du *New England* aussi exigeait ce réarrangement dans les critères d'inclusion. Ou traitez-vous tous les enfants qui ont une LAL de la même façon ?

M. ROHRLICH.- Excellente question, Sylvie. C'est vrai que maintenant, on inclut dans l'Interfant seulement les KMT2A, puisqu'on a vraiment une chimiothérapie spécifique avec des conso de type myéloïde aussi. Les enfants de moins d'un an qui ont une LAL non KMT2A, on les traite selon *ALL Together*, qui est l'un des deux consortiums européens. Vous savez qu'on a *ALL Together* et AIEOP-BFM. On les traite un peu comme les autres enfants de plus d'un an. Pour l'instant, il n'y a pas de blinatumomab en conso, mais suite au dernier papier du COG, on va préparer un amendement pour que tous ces enfants bénéficient du blinatumomab, puisqu'on a clairement un bénéfice en première ligne de 8 % à peu près d'EFS grâce au blinatumomab. Mais c'est vrai qu'à ce jour, ces enfants qui ne sont plus dans Interfant ne reçoivent pas de blinatumomab en première ligne.

Juste une remarque, c'est vrai qu'on pourrait dire que maintenant, puisque dans l'Interfant, ils vont tous recevoir du blinatumomab en première ligne, est-ce encore licite d'en faire en deuxième ligne ? Ma réponse est que, d'une part, pour les chimiothérapies en deuxième ligne, on utilise en gros les mêmes drogues. Par contre, c'est sûr que si on a une rechute CD19 négative, et on risque d'en avoir maintenant plus qu'avant, il n'y aura pas à utiliser le blinatumomab. Il faudra bien spécifier dans l'AMM que c'est en cas de rechute CD19 positive.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Je te propose de rester avec nous. On va voir l'adulte maintenant. Il y aura peut-être des questions qui reviendront sur la pédiatrie après.

M. ROHRLICH.- Avec plaisir.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si tu as le temps, on te garde. Le chef de projet passe à la partie adulte, avec à la fois l'accès précoce et le droit commun.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Pour l'adulte, vous aurez à évaluer deux dossiers, un d'accès précoce et un dossier de droit commun. Je vous rappelle l'indication de l'AMM. C'est en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation des patients adultes nouvellement diagnostiqués, atteints d'une LAL à précurseur B exprimant CD19 avec chromosome Philadelphie négative. Pour l'accès précoce, le laboratoire revendique un accès précoce uniquement chez les patients MRD négatifs âgés de 18 à 30 ans, et pour le droit commun uniquement chez les patients MRD négatifs.

Je vous ai remis l'indication de l'AMM, l'indication du droit commun et de l'accès précoce qui concerne uniquement les patients MRD négatifs, accès précoce uniquement chez les 18 à 30 ans et droit commun chez les patients de plus de 18 ans.

Pour l'indication que chez les MRD positifs, celle-ci a déjà été évaluée par la CT en 2024 et a obtenu un SMR important, et ASMR V. Pour les patients avec une MRD négative âgée de plus de 30 ans, elle a déjà obtenu un accès précoce en 2024. Dans cette indication pour le droit commun, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique, et un ISP.

Pour la prise en charge, historiquement, il s'agit d'une chimiothérapie. Plusieurs protocoles existent et pour la greffe de cellules souches, elle n'a aucun bénéfice démontré chez les patients MRD négatif. L'évaluation repose sur les résultats d'une étude de phase III de supériorité, multicentrique, randomisée en ouvert chez les patients âgés de 30 à 70 ans. Les patients ont reçu le blinatumomab en ajout d'une chimiothérapie de consolidation ou une chimiothérapie de consolidation seule. Avant cette randomisation, les patients ont reçu deux cycles de traitement d'induction ainsi que de traitement d'intensification. Les patients MRD négatif ont été randomisés pour recevoir le blinatumomab en ajout d'une chimiothérapie de consolidation ou une chimiothérapie de consolidation seule. Les patients avec une MRD positive ne sont pas concernés par cette évaluation.

Les résultats sur le critère de jugement principal, la survie globale chez les patients avec une MRD négative après un suivi médian de 4,5 ans est significative avec un *HR* de 0,44, des médianes de survie globale qui n'ont pas été atteintes et un taux de survie globale à 5 ans de 82,4 % versus 62,5 %.

La qualité de vie n'a pas été évaluée. Concernant la tolérance, nous ne disposons pas de recensement des effets indésirables de grade 1 ou 2, et des effets indésirables ayant interrompu le traitement. Pour les effets indésirables de grade 3 ou 4, c'était équivalent entre les deux groupes. Les effets indésirables d'intérêt particulier étaient les effets neurologiques, dont les céphalées et les tremblements et le syndrome de relargage des cytokines.

Nous disposons d'un résultat en sous-groupe, sachant que le groupe 18-35 ans ne concerne que les patients de plus de 30 ans. Il s'agit plutôt d'un groupe 30-35 ans. Les résultats sont comparables entre les différents sous-groupes. C'est la colonne à droite pour les *HR*. Ici, les résultats Kaplan Meier sur toute la population. Comme cette étude ne concerne que les patients de plus de 30 ans, chez les patients de plus de 30 ans, nous ne disposons pas de données dans cette indication première ligne.

Par contre, nous disposons de résultats chez les patients en première rechute. C'est l'étude ALL1331, et chez les patients en première ou deuxième rémission, avec une MRD positive, c'est l'étude MT103-203. La première étude a inclus 67 patients de 18-30 ans parmi les 463 patients de l'étude et la deuxième étude a inclus 36 patients sur les 113 patients de l'étude.

Pour la première étude, l'ALL1331, les résultats en sous-groupe montrent une efficacité équivalente entre les patients de moins de 18 ans et les patients de 18-30 ans. L'autre étude, MT103-203 montre également des résultats équivalents entre les différents sous-groupes d'âge et l'efficacité semble un peu meilleure chez les patients jeunes, mais cela reste des résultats descriptifs.

Pour le plan de développement, nous attendons les résultats d'une étude Golden Gate chez les patients de plus de 55 ans ou de plus de 40 ans avec comorbidités.

Pour ce dossier, nous avons fait appel au docteur Etienne Lengline, qui est expert interne. Je lui laisse la parole.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Je vais aller assez vite, puisque cette quatrième extension d'indication a déjà été évaluée en septembre, lorsqu'on a vu la demande d'accès précoce pré-AMM sur la base de cette même étude, l'étude E 1910, qui vous a été présentée par notre chef de projet. Je n'ai pas beaucoup de choses à discuter.

Sur l'étude en elle-même, elle a inclus des patients à partir de 30 ans, probablement pour des raisons assez administratives, puisqu'en dessous de 30 ans, aux États-Unis, les patients qui sont traités en première ligne pour une leucémie aiguë lymphoblastique peuvent être inclus dans des protocoles pédiatriques. C'est vraisemblablement pour cette raison que la barre d'âge minimale pour être inclus dans cette étude était de 30 ans. Ce n'est pas tellement le cas en Europe, puisque les essais de traitement de LAL de l'adulte commencent souvent à 18 ans. Il y aura donc une discussion sur le fait que les résultats de cette étude soient éventuellement transposables aux patients qui ont entre 18 et 30 ans.

L'étude a inclus des patients qui étaient en première ligne. On n'est pas dans un contexte de rechute qui, à l'issue de leur chimiothérapie d'induction, avaient obtenu une rémission complète avec une bonne réponse puisqu'ils avaient une maladie résiduelle négative. Ils ont été randomisés à ce moment-là entre la poursuite de leurs traitements standards, qui sont des cycles de consolidation par chimiothérapie, suivi d'un traitement d'entretien, versus un groupe expérimental où ils recevaient la même consolidation et le traitement d'entretien avec, intercalés entre les blocs de chimiothérapie quatre cycles de blinatumomab.

Certains patients ont pu recevoir une greffe allogénique autour de 20 % dans les deux groupes. La randomisation était stratifiée sur l'intention de faire une greffe allogénique. La place de la greffe dans le traitement des patients en première ligne avec une maladie résiduelle négative n'est pas bien établie, mais globalement, en France, elle n'est pas recommandée aujourd'hui. La question peut se poser éventuellement dans certains groupes génétiques à haut risque, notamment les réarrangements KMT2A dont on a parlé tout à l'heure. La greffe a été équilibrée entre les deux groupes.

Le traitement du bras standard est tout à fait loyal. C'est une chimiothérapie qui correspond globalement à ce qui peut être fait en Europe. Il y a éventuellement des variations à la marge entre les différents groupes coopérateurs de stratégie de consolidation, mais aucun ne se sont comparé entre eux. On peut considérer que le traitement standard est tout à fait acceptable.

Le critère de jugement principal, c'est la survie globale. C'est tout à fait adapté à cette maladie grave avec une quantité d'effets qui est à la fois statistiquement et médicalement significative, puisqu'il y a un *hazard ratio* à 0,44. Cela justifie, à mon sens, la place du blinatumomab en consolidation chez ces patients qui sont MRD négatifs.

Concernant les 18-30 ans, je ne pense pas vraiment qu'il y ait de raison de restreindre le périmètre de remboursement aux plus de 30 ans pour la raison que l'étude a été menée uniquement chez les plus de 30 ans. En effet, les patients de 18 à 30 ans sont traités de la même façon, dans les mêmes services, c'est les mêmes maladies, notamment les mêmes formes génétiques de maladies. On n'a pas vraiment de raison de penser que les résultats de l'étude E1910 ne sont pas transposables aux plus jeunes. Je ne suis pas défavorable à donner un remboursement dans le périmètre de l'AMM pour cette raison.

Je m'arrête là. Après, j'ai fait un rapport un peu plus détaillé sur lequel vous avez peut-être des questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Étienne. Je suis clairement d'accord avec toi pour le groupe des 18-30 ans. Il n'y a pas beaucoup de sens de mettre une limite à 30 ans précise et que l'extension dans cette tranche est tout à fait logique. Y a-t-il des questions ou des commentaires sur la partie adulte ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ce sont les mêmes données qu'on avait vues pour l'accès précoce. Pour l'accès précoce pré-AMM, l'ANSM avait donné une présomption de rapport bénéfice-risque uniquement pour les plus de 30 ans que le CHMP était plus libéral et a donné une AMM à partir de 18 ans. C'est pour cela que dans l'évaluation qu'on fait aujourd'hui, il y a le droit commun dans l'ensemble du périmètre de l'AMM, mais également l'accès précoce post-AMM qui rattrape le périmètre des 18-30 ans sur lequel on n'avait pas pu se prononcer lors de l'examen pré-AMM, puisque la présomption de bénéfice-risque n'avait été donnée qu'à partir de 30 ans dans le périmètre strict de l'inclusion dans l'étude. Je ne sais pas si je suis clair.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si, le périmètre était modifié et ajusté aux moins de 30 ans. Pierre-Simon.

M. ROHRlich.- Je voulais juste aller dans ce sens aussi. Ce serait totalement inéthique que pour des raisons liées, comme il a été dit, au périmètre de cet essai américain, les 18-30 ans n'aient pas accès au blinatumomab, comme tous les autres patients adultes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori pas. Dans ce cas Pierre-Simon, je te remercie beaucoup pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Bonne journée.

(Pierre Simon Rohrllich quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires ? Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pour la population pédiatrique, on a bien vu le nombre d'enfants attendus, c'est entre 4 et 5 par an.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Peut-être même moins compte tenu du fait que, de ce que l'on comprend de la stratégie actuelle, il est utilisé chez tout le monde en première ligne.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ça veut dire qu'on n'a pas de données puisqu'ils n'ont fait qu'une étude de pharmacocinétique qui n'est pas obligatoirement adaptée, puisqu'on voit bien que la pathologie n'est pas la même chez le tout-petit. N'aurait-il pas été préférable que ce médicament soit accessible en accès compassionnel pour avoir un peu de recul pendant trois ou quatre ans et avoir une petite cohorte ? Très clairement, avec les données que l'on a, cela devrait être très SMRI. a priori, cela semble dommage, sauf que qu'est-ce qui nous prouve que chez les enfants de moins de 1 an, il y a aujourd'hui un vrai bénéfice ? Le laboratoire ne répond pas à la question.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le laboratoire ne répond pas. L'expert a priori oui, avec le protocole actuellement en cours, qui a l'air d'y répondre et d'y être favorable. Mais l'accès compassionnel, je suis d'accord avec toi sur le principe, mais on ne peut pas, car il y a une AMM. Il est exclu de l'accès compassionnel, dans la mesure où il y a une AMM, ce qui est dommage. C'est vrai que c'est difficile, on n'a pas de données. On a eu d'autres situations où on a fait des extensions comme ça en l'absence de données. Ce qui change, ce n'est pas trop l'absence de données, ce n'est pas ça qui me gêne, c'est plutôt, comme tu l'as dit d'ailleurs, c'est que ce n'est pas la même maladie. Ce sont des formes de leucémie qui sont extrêmement particulières, qu'on ne voit qu'en cette tranche d'âge, qui sont liées au réarrangement dont on a parlé. C'est embêtant par ailleurs de ne pas leur donner accès à ce traitement, éthiquement, ça m'ennuie aussi.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, mais comme le dit Étienne, comme ils vont le mettre en première ligne sans AMM, globalement, la population n'existera pas, elle va disparaître de sa propre mort. Pourquoi se sentir obligé de le mettre à disposition que les cliniciens ne vont pas le faire. Il est déjà en première ligne ? Il ne faut pas qu'ils soient obligés de l'accepter.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, il y a quelques enfants qui vont être concernés, peut-être très peu, c'est à la marge, je suis d'accord. Tous ceux qui n'auront pas été en première ligne et ils sont sûrement à la marge, je suis d'accord. Mais même si c'est pour deux enfants, compte tenu de la gravité absolue de ces formes de leucémie, j'avoue que je serai favorable au remboursement. Quel SMR, ASMR je ne sais pas, mais une ASMR V parce qu'on n'a pas de comparaison, mais je serai tout de même favorable au remboursement. Ce n'est que mon avis d'avisé de pédiatre, j'en conviens, mais que je trouve assez éthique malgré tout.

En pratique, ce que je vous propose, c'est qu'on a trois votes, l'enfant dans le droit commun, vous vous prononcerez sur l'ISP, le SMR, l'ASMR ; ensuite on a l'adulte en AP ; et en extension de droit commun, pour lequel je vous laisserai voter. Le bureau pour l'enfant était effectivement favorable, malgré les niveaux de preuve très faibles, à un accès au remboursement, sans préciser plus que cela le SMR souhaité et une ASMR V, puisqu'on n'avait

pas de comparaison. Pour l'accès précoce, il y était favorable et il rejoignait tout à fait les propositions d'Étienne pour le droit commun, si ce n'est l'ISP. Le laboratoire revendiquait un SMR important, une ASMR III et un ISP. Nous n'étions pas trop d'accord sur l'ISP, mais d'accord sur l'important, III.

Intervention inaudible

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- On a déjà évalué les MRD positives. Ils ont un important, V sur la base de l'essai BLAST, je ne sais pas si on doit le repréciser.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, je ne pense pas.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Comme l'AMM a été donnée dans cette proportion, elle inclut maintenant toutes les situations.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose de voter l'enfant, l'AP de l'adulte et le droit commun de l'adulte.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Juste pour l'enfant, il y a deux indications. Ils demandent à étendre aux 1 mois - 1 an les deux indications qui existent déjà chez l'enfant, c'est-à-dire les deuxièmes rechutes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Fait-on deux votes pour autant ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ils n'ont pas la même évaluation chez les plus d'un an. Soit on dit qu'on aligne, soit on vote globalement autre chose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Clairement, je suis favorable à l'alignement.

Un chef de projet pour la HAS.- Je peux vous rappeler les évaluations chez les plus d'un an. Pour la leucémie en deuxième rechute ou rechute après une greffe ou chez les patients réfractaires, il n'y a pas d'ISP, important, IV, pour les patients en première rechute à haut risque, un ISP, important, III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas si on fait cette dichotomie pour les moins d'un an, parce qu'on n'a pas de données.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ils demandent à considérer que les résultats des études produites chez les plus d'un an soient transposables à ces populations.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour les deux groupes des moins d'un an, on peut voter pour un alignement ou pas sur les plus d'un an, c'est-à-dire ce que vient de dire le chef de projet. Si on n'est pas d'accord, on reviendra dessus, mais on va faire d'abord la globalité du vote comme ça, c'est-à-dire que pour les moins d'un an, on vote alignement ou pas avec les deux

lignes que l'on avait définies précédemment. Ensuite, vous votez l'AP adulte, ensuite le droit commun adulte.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Concernant l'alignement, j'ai 18 voix pour, trois voix pour un SMR faible et trois voix pour une ASMR de niveau V. Concernant l'adulte pour l'accès précoce, pour le premier critère : j'ai 21 voix pour, le deuxième critère, traitement approprié : 21 voix pour, troisième critère : 21 voix pour, et quatrième critère : 21 voix pour. Pour le droit commun de l'adulte, l'ISP : 21 voix pour pas d'ISP, 21 voix pour un SMR important et 21 voix pour une ASMR de niveau III.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

Leucatélide, 6

Wanderthwist, 7

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication BLINCYTO 38,5 microgrammes (blinatumomab) (CT-21291)

Examen - Post-AMM - Première demande - BLINCYTO (CT_AP-477)

Examen - Extension d'indication BLINCYTO 38,5 microgrammes (blinatumomab) (CT-21291)