

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

blinatumomab)

BLINCYTO 38,5 µg,

**poudre pour solution à diluer et solution pour solution
pour perfusion**

Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 15 juin 2022

- **Leucémie aiguë lymphoblastique**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

Motif de l'examen	Réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire
Indication concernée	BLINCYTO (blinatumomab) est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
Population cible	La population cible de BLINCYTO (blinatumomab) dans cette indication serait comprise environ entre 100 et 170 patients par an.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Rappel des précédentes évaluations	4
3.	Réévaluation de la population cible	5
4.	Conclusions de la Commission	7
5.	Informations administratives et réglementaires	8

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

Il s'agit d'une demande de réévaluation de la population cible, à la demande du laboratoire et du Comité Economique des Produits de Santé, de BLINCYTO (blinatumomab) en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire, sur la base de nouvelles données épidémiologiques (données du réseau FRANCIM).

Dans son avis initial d'inscription du 3 février 2016¹, la population cible a été estimée entre 100 et 150 cas par an, dans cette indication.

Lors de la réévaluation de BLINCYTO (blinatumomab) dans son avis du 25 octobre 2017², les conclusions de la Commission en termes de population cible n'ont pas été amenées à changer.

Les libellés de population cible sont détaillés dans la rubrique « 02. Rappel des précédentes évaluations » de cet avis.

Pour cette nouvelle demande de réévaluation, le laboratoire revendique une population cible comprise entre 110 et 180 patients sur la base des nouvelles données du réseau FRANCIM complétées par des données de la littérature.

2. Rappel des précédentes évaluations

Les précédents avis dans l'indication concernée par la demande sont résumés ci-après :

Avis du 3 février 2016 (motif de la demande)	Inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de la spécialité BLINCYTO (blinatumomab)
Indication	BLINCYTO (blinatumomab) est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus différents protocoles de chimiothérapie, BLINCYTO (blinatumomab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
Population cible	la population cible de BLINCYTO (blinatumomab) dans l'indication des patients adultes atteints de LAL B Ph- en rechute ou réfractaire en France serait comprise entre 100 et 150 cas par an .
Études demandées	L'étude TOWER a débuté en décembre 2013 et les résultats de l'analyse finale sur la survie globale seront disponibles courant 2016. La Commission s'étonne que les résultats des 2 analyses intermédiaires de la survie globale ne soient pas disponibles à ce jour, d'après les données communiquées par le laboratoire.

¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à BLINCYTO (blinatumomab) en date du 3 février 2016.

² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à BLINCYTO (blinatumomab) en date du 25 octobre 2017.

	La Commission souhaite réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et notamment dès la mise à disposition des résultats de l'étude de phase III comparative TOWER (résultats finaux attendus en 2016).
Avis du 25 octobre 2017 (motif de la demande)	Réévaluation du Service médical rendu et de l'Amélioration du Service Médical rendu
Indication	BLINCYTO (blinatumomab) est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Compte tenu : - d'un gain démontré sur la médiane de survie globale (+3,7 mois) par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard, sans toutefois un maintien de cet avantage dans le temps (les courbes de survie se croisant au-delà de 15 mois) - de l'absence d'avantage observé par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard sur le nombre de patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seul traitement curatif à ce stade de la maladie, - du profil de tolérance marqué par des événements indésirables neurologiques et des syndromes de relargage de cytokines plus fréquents et plus graves qu'avec les protocoles de chimiothérapie standard, la Commission considère que BLINCYTO (blinatumomab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux protocoles de chimiothérapies utilisés dans la prise en charge des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, en rechute ou réfractaire.
Population cible	Sans objet

3. Réévaluation de la population cible

Dans son avis initial du 3 février 2016^{Erreur ! Signet non défini.} il était mentionné concernant la population cible :

« La population cible de BLINCYTO (blinatumomab) est celle des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Ph négatif) en rechute ou réfractaire. En 2012, le nombre de nouveaux cas de LAL en France s'élevait à **810 patients dont 417 âgés de 18 ans et plus**. La LAL serait de la lignée B dans 75 à 85% des cas, et le chromosome Philadelphie serait absent dans 64 à 85% des cas de LAL B. De plus, environ 50 à 55% des patients adultes porteurs d'une LAL sont en rechute ou sont réfractaires au traitement.

Ainsi, la population cible de BLINCYTO (blinatumomab) dans l'indication des patients adultes atteints de LAL B Ph- en rechute ou réfractaire en France serait comprise entre 100 et 150 cas par an ».

Lors de la réévaluation de BLINCYTO (blinatumomab) dans son avis du 25 octobre 2017, les conclusions de la Commission de la Transparence en termes de population cible n'ont pas été amenées à changer.

Lors de ces évaluations du 3 février 2016¹ et du 25 octobre 2017², en l'absence de données de prévalence et considérant d'une part, la stabilité du nombre de nouveaux cas annuels de LAL et d'autre part, le délai moyen théorique de plusieurs années après lequel un patient sera éligible à BLINCYTO (blinatumomab), l'estimation de la population cible a été réalisée à partir notamment des données d'incidence disponibles.

Depuis ces évaluations, de nouvelles données épidémiologiques ont été publiées, notamment les données du réseau FRANCIM, publiées en juillet 2019³. Ces données du réseau FRANCIM sur les estimations nationales de l'incidence des hémopathies malignes en France métropolitaine entre 1990 et 2018 indiquent que le nombre de nouveaux cas de LAL en France s'élevait à 900 patients en 2018 dont 432 patients ayant plus de 19 ans.

Par ailleurs, une nouvelle publication transmise⁴ apportant des données issues d'un registre suédois et difficilement extrapolable, n'est pas de nature à remettre en question l'estimation de la population cible.

Tableau 1. Comparaison des calculs pour l'estimation de la population cible de BLINCYTO (blinatumomab) dans son indication initiale chez l'adulte

	Actualisation demandée par le laboratoire AMGEN (avec les nouvelles données 2018)	Actualisation de la CT (avec les nouvelles données 2018)
Incidence de la LAL	900 patients dont 450* âgés de 18 ans et plus	900 patients dont 432 patients ayant plus de 19 ans**
Proportion de LAL de la lignée B	75% à 85% Soit 337 à 382 patients	75% à 85% Soit 324 à 367 patients
Proportion de LAL de la lignée B avec chromosome Philadelphie négatif	64% à 85% Soit 216-325 patients	64% à 85% Soit 207-312 patients
Proportion de patients adultes porteurs d'une LAL sont en rechute ou sont réfractaires au traitement	50% à 55% Soit 108-179 patients	50% à 55% Soit 103-172 patients
Population cible estimée	Entre 108 et 179 patients	Entre 103 -172 patients par an

*le laboratoire a considéré que l'âge médian au diagnostic étant respectivement de 17 ans chez l'homme et 18 ans chez la femme, 50% des patients atteints de LAL sont âgés de 18 ans et plus, soit 450 patients sur les 900 patients incidents.

³ Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

⁴ Lennmyr E, Karlsson K, Ahlberg L et al. Survival in adult acute lymphoblastic leukaemia (ALL): A report from the Swedish ALL Registry. Eur J Haematol. 2019 Aug;103(2):88-98.

**en considérant l'incidence par tranche d'âge comme dans les précédents avis de la CT et dans la mesure où cette méthode de calcul est plus fiable et précise.

Sur la base des dernières données d'incidence disponibles de 2018, l'actualisation de la taille de la population cible peut être formulée de la façon suivante :

La population cible de BLINCYTO (blinatumomab) est celle des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Ph négatif) en rechute ou réfractaire. En 2018, le nombre de nouveaux cas de LAL en France s'élevait à **900 patients dont 432 patients ayant plus de 19 ans**³. La LAL serait de la lignée B dans 75 à 85%^{5, 6} des cas, et le chromosome Philadelphie serait absent dans 64 à 85%^{6,7} des cas de LAL B. De plus, environ 50 à 55% des patients adultes porteurs d'une LAL sont en rechute ou sont réfractaires au traitement.

Estimation/conclusion

Ainsi, la population cible de BLINCYTO (blinatumomab) dans l'indication des patients adultes atteints de LAL B Ph- en rechute ou réfractaire en France **serait comprise environ entre 100 et 170 cas par an**.

4. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations, la Commission estime que la population cible de BLINCYTO (blinatumomab) serait comprise environ entre 100 et 170 cas par an.

⁵ Gökbuget N, Stanze D, Becket J et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood 2012; 120:2032-41.

⁶ Chiaretti S, Vitale A, Cazzaniga G et al. Clinico-biological features of 5202 patients with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the Italian AIEOP and GIMEMA protocols and stratified in age cohorts. Haematologica 2013; 98:1702-10.

⁷ Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood 2010;115:206-14

5. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13 mai 2022. Date d'examen et d'adoption : 15 juin 2022.
Présentations concernées	BLINCYTO 38,5 µg, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion (B/1) – Boîte de 1 flacon (poudre) + 1 flacon (solution) (CIP : 34009 550 134 7 1)
Demandeur	AMGEN
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 23/11/2015 (procédure centralisée) : dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire 18/06/2018 : transformation de l'AMM conditionnelle en AMM pleine et entière. 23/08/2018 (extension d'indication) : en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure. 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 %. 22/12/2020 (extension d'indication) : en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie positif, 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. 24/06/2021 (extension d'indication) : en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (24 juillet 2009) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang, et aux spécialistes et services d'hématologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XC19 Blinatumomab

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