

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

blinatumomab

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

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 25 juin 2025

- Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)
- Nourrisson
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans les indications :

- « en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure. »
- « en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation. »

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) antérieure :

Comme pour la population pédiatrique de plus d'un an, BLINCYTO (blinatumomab) représente **une alternative aux traitements de rattrapage par chimiothérapie** dans le traitement de la LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure chez les enfants de 1 mois à 1 an.

La Commission souligne que BLINCYTO peut être administré au domicile des patients dans le cadre d'une activité d'hospitalisation à domicile (HAD), contrairement aux traitements de rattrapage par chimiothérapie, qui nécessitent des hospitalisations en raison notamment du risque de complications infectieuses liées à l'hémo-toxicité des chimiothérapies.

En l'absence de donnée comparative par rapport à KYMRIA[®] (tisagenlecleucel), la place de BLINCYTO par rapport à cette spécialité n'est pas connue. De plus, comme chez l'adulte et l'enfant de plus d'un an et en l'état actuel des données, la place de BLINCYTO par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue.

Par ailleurs, la Commission précise que BLINCYTO n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19 (avis d'experts).

Enfin, la Commission rappelle la nécessité d'une prophylaxie intrathécale chez ces patients, et recommande une surveillance du taux d'immunoglobulines sériques, au regard du risque d'hypogammaglobulinémie induite par le traitement par blinatumomab, ainsi que de la présence d'une hypogammaglobulinémie physiologique transitoire chez le nourrisson (avis d'experts).

Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation :

Comme pour la population pédiatrique de plus d'un an, BLINCYTO (blinatumomab) représente **un traitement à privilégier par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en troisième bloc de consolidation** pour le traitement des enfants de 1 mois à 1 an atteints d'une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, et ayant obtenu une rémission complète après une première rechute à haut risque.

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

Par ailleurs, la Commission précise que BLINCYTO n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19 (avis d'experts).

Enfin, la Commission rappelle la nécessité d'une prophylaxie intrathécale chez ces patients, et recommande une surveillance du taux d'immunoglobulines sériques, au regard du risque d'hypogammaglobulinémie induite par le traitement par blinatumomab, ainsi que de la présence d'une hypogammaglobulinémie physiologique transitoire chez le nourrisson (avis d'experts).

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	<i>Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) antérieure :</i> Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. <i>Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation :</i>

Cette spécialité **est susceptible** d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Amélioration
du Service mé-
dical rendu
(ASMR)**

Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) antérieure :

Un progrès thérapeutique par rapport dans la prise en charge.

Compte tenu :

- des résultats obtenus dans la population pédiatrique âgée de plus de 1 an, avec :
 - des données d'efficacité montrant un pourcentage de rémission complète d'environ 38% pendant les deux premiers cycles de traitement par blinatumomab, maintenue chez environ 18% des patients après un suivi médian de 24 mois, dans une étude non comparative,
 - des incertitudes sur la quantité d'effet par rapport à la prise en charge historique faute de comparaison directe,
 - un profil d'efficacité et tolérance connu de blinatumomab chez l'adulte,
- des données de pharmacocinétique indiquant une exposition similaire à celle observée chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 18 ans et chez les adultes atteints de LAL, pour la dose de 15 microgrammes/m²/jour ;
- des résultats de l'étude de **van der Sluis et al.** suggérant une efficacité du blinatumomab chez les nourrissons atteints d'une LAL-B nouvellement diagnostiquée et porteurs d'un réarrangement KMT2A ;
- du besoin partiellement couvert à ce stade de la maladie ;

et malgré :

- l'absence de données d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie chez les patients âgés de 1 mois à 1 an atteints de LAL-B réfractaires, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure ;
- les incertitudes liées à l'extrapolation des résultats issues des études chez les patients de plus de 1 an ;
- les incertitudes liées à la transposabilité des données obtenues chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an, atteints de LAL-B nouvellement diagnostiquée,

la Commission considère que BLINCYTO (blinatumomab) 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu **mineure (ASMR IV)** dans la prise en charge historique, fondée sur les traitements de rattrapage par chimiothérapie, de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an.

Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation :

Un progrès thérapeutique par rapport à la prise en charge.

Compte tenu :

- des résultats obtenus dans la population pédiatrique âgée de plus de 1 an, avec :
 - la démonstration d'une supériorité du blinatumomab par rapport à la chimiothérapie conventionnelle,

- l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie globale versus chimiothérapie, critère secondaire exploratoire,
- un profil de tolérance favorable du blinatumomab, marqué par une plus faible hématotoxicité en comparaison à la chimiothérapie malgré des troubles généraux et neurologiques plus fréquents,
- une amélioration attendue des conditions de soins par rapport à la chimiothérapie compte tenu de la possibilité d'une administration du blinatumomab principalement au domicile du patient ;

- des données de pharmacocinétique indiquant une exposition similaire à celle observée chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 18 ans et chez les adultes atteints de LAL, pour la dose de 15 microgrammes/m²/jour ;
- des résultats de l'étude de **van der Sluis et al.** suggérant une efficacité du blinatumomab chez les nourrissons atteints d'une LAL-B nouvellement diagnostiquée et porteurs d'un réarrangement KMT2A ;
- du besoin partiellement couvert à ce stade de la maladie ;

et malgré :

- l'absence de données d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie dans le cadre du traitement de consolidation des enfants âgés de 1 mois à 1 an atteints de LAL-B en première rechute à haut risque ;
- les incertitudes liées à l'extrapolation des résultats issues des études chez les patients de plus de 1 an ;
- les incertitudes liées à la transposabilité des données obtenues chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an, atteints de LAL-B nouvellement diagnostiquée,

la Commission considère que BLINCYTO (blinatumomab) 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu **modérée (ASMR III)** par rapport à la chimiothérapie conventionnelle dans le traitement des enfants âgés de 1 mois à 1 an ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19, avec chromosome Philadelphie négatif, en première rechute à haut risque, dans le cadre du troisième bloc de consolidation.

Population cible	<i>Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) antérieure :</i> La population cible est estimée à 4 patients. <i>Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation :</i> La population cible est estimée entre 1 et 2 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	9
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	9
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Synthèse des données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	27
5.6 Demande de données	28
5.7 Autres recommandations de la Commission	28

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 – Juin 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	« en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure. » « en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation. »
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 7 1)
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 : 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 (CSH) ». 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 ». 23/01/2025 : Extension d'indication faisant l'objet du présent avis 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) Statut particulier - Médicament orphelin (24/07/2009)

Posologie dans l'indication évaluée	LAL réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure Un cycle de traitement par BLINCYTO est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion continue, suivis par une période de repos sans traitement de 14 jours (2 semaines). Les patients peuvent recevoir 2 cycles de traitement par BLINCYTO. Les patients qui ont obtenu une rémission complète (RC/RCh) après 2 cycles de traitement peuvent recevoir jusqu'à 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par BLINCYTO, sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque. LAL en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation Les patients peuvent recevoir 1 cycle de traitement par BLINCYTO après l'induction et 2 blocs de chimiothérapie de consolidation. Un seul cycle de traitement représente 28 jours (4 semaines) de perfusion continue. 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 États-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	BLINCYTO (blinatumomab) est également indiqué dans les indications faisant l'objet de la demande, chez les patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an. 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 % »

	– « BLINCYTO est indiqué 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. »
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué BLINCYTO (blinatumomab) chez les patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an : – « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure. » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV (Avis du 08/01/2020¹) ; – « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation. » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III (Avis du 15/12/2021²). Chez l'adulte, la CT a déjà évalué BLINCYTO (blinatumomab) dans les indications suivantes : – « BLINCYTO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III (Avis du 03/02/2016³), ré-évalué à deux reprises lui octroyant un SMR important et une ASMR IV (Avis le plus récent en date du 15/06/2022⁴) ; – « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1% » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V (Avis du 15/05/2024⁵).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 11 juin 2025. • Date d'adoption : 25 juin 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence de BLINCYTO (blinatumomab) du 08/01/2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17807_BLINCYTO_PIC_EI_pediatrie_AvisDef_CT17807.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la transparence de BLINCYTO (blinatumomab) du 15/12/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19415_BLINCYTO_PIC_EI_Avisdef_CT19415.pdf

³ HAS. Avis de la Commission de la transparence de BLINCYTO (blinatumomab) du 03/03/2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14718_BLINCYTO_PIC_INS_Avis3_CT14718.pdf

⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence de BLINCYTO (blinatumomab) du 15/06/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19828_BLINCYTO_PIS_REEV%20POP%20CIBLE_AvisD%C3%A9f_CT19828.pdf

⁵ 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

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^{6,7}.

Il s'agit d'une pathologie hétérogène cliniquement et biologiquement. La présence d'un chromosome Philadelphie est fréquente chez l'adulte et doit être recherchée systématiquement. En l'absence de chromosome Philadelphie, le pronostic est variable et dépendant de facteurs liés au patient (âge, comorbidités), à la maladie (leucocytose, envahissement du système nerveux, anomalies génétiques) et à la réponse au traitement en particulier appréciée par la quantification d'une maladie résiduelle minimale (MRD) (correspond à la détection d'une persistance de cellules blastiques anormales chez un patient en rémission).

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 patient⁸.

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)⁹, 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 femme¹⁰.

Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018, dont 57 % chez l'homme¹⁰, la LAL représente le cancer le plus fréquemment diagnostiquée chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte. Son pronostic est hétérogène et tient compte de plusieurs facteurs liés aux caractéristiques de la leucémie (leucocytose, caractéristiques cytogénétiques et moléculaires), à l'âge et à la sensibilité aux traitements appréciée par la quantité de maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète. Selon les études, environ 40 % des patients adultes atteints d'une LAL rechuteront après une première ligne de traitement.

Les leucémies sont des maladies agressives. En France, la survie nette à 5 ans des patients diagnostiqués entre 2005 et 2010 a été de 48 %¹⁰.

⁶ Cooper SL et al. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62: 61–73

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 3.2025

⁸ Terwilliger T et Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia : a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017 ; 7 : e577

⁹ Hossain J et al. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. 2014: 865979

¹⁰ 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.

La LAL du nourrisson (âgé de moins de 12 mois) représente 2 à 5 % des cas pédiatriques de LAL et constitue un groupe à haut risque en raison d'une faible réponse au traitement et des complications liées à celui-ci⁶. Le taux de survie à 5 ans après le diagnostic chez ces enfants est inférieur à 50 %, contre plus de 80 % chez les enfants âgés de 1 à 9 ans⁹.

2.2 Prise en charge actuelle

En première ligne de traitement de la LAL à précurseurs B (LAL-B), le traitement standard repose sur 3 phases à base de polychimiothérapie^{6,7} :

- **phase d'induction**, d'une durée de 4 à 6 semaines, reposant sur une polychimiothérapie intensive visant à obtenir une rémission complète, et si possible une MRD négative. Les molécules utilisées incluent notamment la vincristine, les corticoïdes (prednisone, dexaméthasone), l'asparaginase et les anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine) ;
- **phase de consolidation**, d'une durée de 6 à 9 mois. Les principales molécules administrées sont le cyclophosphamide, la cytarabine et la 6-mercaptopurine. La consolidation est la phase de traitement la plus influencée par la stratification du risque, de sorte que les patients à risque faible reçoivent une consolidation moins intensive, tandis que ceux à risque élevé bénéficient d'une consolidation plus intensive, les enfants âgés de moins de 1 an et de 10 ans ou plus étant considérés comme des patients à haut risque. Une **allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH)** peut être proposée chez certains patients atteints de LAL-B à haut risque ou avec une MRD persistante ;
- **phase de maintenance**, d'une durée de deux ans, chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une greffe. Elle repose généralement sur l'administration prolongée de 6-mercaptopurine et de méthotrexate, parfois associée à d'autres molécules.

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.

Parmi les patients (enfants et jeune adultes) obtenant une rémission complète après un traitement de première ligne, environ 15 à 20% vont présenter une rechute¹¹.

La prise en charge des rechutes de LAL-B et des formes réfractaires repose sur différents paramètres et notamment sur la ligne thérapeutique, l'âge du patient, son état général, la survenue d'une infection, les sites de rechute éventuellement extra-hématopoïétiques, le pourcentage de blastes médullaire, l'obtention d'une rémission et la durée de la rémission.

Les rechutes chez le nourrisson sont associées à un pronostic défavorable, et peu d'études se sont spécifiquement intéressées à cette population. Les stratégies thérapeutiques utilisées sont les mêmes que chez les autres populations pédiatriques⁶.

Première rechute

Chez les patients en première rechute, le traitement de 2ème ligne n'est pas standardisé mais repose généralement^{6,7} sur une nouvelle polychimiothérapie de réinduction suivie d'une nouvelle phase de consolidation. L'objectif est d'obtenir une seconde rémission et de permettre au patient d'accéder à une GCSH allogénique dans les meilleures conditions hématologiques et d'état général possible avec, dans la mesure du possible, une MRD négative avant l'allogreffe. Il est en effet actuellement établi que

¹¹ Locatelli F et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2012; 120: 423-38

l'efficacité de l'allogreffe (mesurée par l'absence de rechute post-greffe) dépend de la quantité de maladie pré-greffe¹².

Le pronostic à ce stade dépendra principalement du délai de survenue de la rechute depuis la dernière rémission mais également de sa localisation (rechute extra-médullaire isolée de meilleur pronostic), des caractéristiques de la leucémie et de la sensibilité à la chimiothérapie⁶.

Deuxième rechute

En situation de deuxième rechute, la guérison est exceptionnelle (survie estimée à moins de 10%)¹³. A ce stade de la maladie, les traitements sont peu standardisés. Des soins de support à visée palliative sont généralement proposés. Une deuxième greffe est parfois envisagée en cas d'obtention d'une rémission.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

LAL-B réfractaires, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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
Antimétabolite				
EVOLTRA (cloforabine) Sanofi-Genzyme	Traitement de la LAL chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients de ≤ 21 ans au moment du diagnostic initial.	13/12/2006 (inscription)	Important	ASMR II dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez des enfants en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement
Cellules CAR-T				
KYMRIAH (tisagenlecleucel) Novartis Pharma	Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus	06/09/2023 (réévaluation)	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des enfants et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.

¹² Leung W et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia Blood, 120 (2) 2012, 468-472

¹³ Sun W et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma study. Leukemia. 2018; 32(11):2316-2325

La Commission a par ailleurs rappelé dans son avis du 06/09/2023¹⁴ que les données d'efficacité et de tolérance de KYMRIA (tisagenlecleucel) chez les patients âgés de moins de 3 ans à l'inclusion étaient limitées.

Les autres comparateurs médicamenteux sont les chimiothérapies conventionnelles généralement utilisées en association : cyclophosphamide, ifosfamide, étoposide, anthracycline (daunorubicine, doxorubicine), corticostéroïdes, vincristine, méthotrexate, fludarabine, cytarabine, asparaginase, asparaginase recombinante, pegaspargase, crisantaspase, 6-mercaptopurine.

LAL-B en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation

Les comparateurs de BLINCYTO (blinatumomab) dans cette indication sont les chimiothérapies conventionnelles généralement utilisées en association : cyclophosphamide, ifosfamide, étoposide, anthracycline (daunorubicine, doxorubicine), corticostéroïdes, vincristine, méthotrexate, fludarabine, cytarabine, asparaginase, asparaginase recombinante, pegaspargase, crisantaspase, 6-mercaptopurine.

➔ Traitements non-médicamenteux

Chez les patients réfractaires, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure, l'allogreffe de CSH n'est pas considérée comme un CCP de BLINCYTO. En effet, à ce stade soit les patients ont déjà reçu une allogreffe de CSH et l'intérêt d'une deuxième greffe n'est pas validée, soit les patients n'obtiennent pas une rémission complète les rendant inéligibles à une greffe.

Dans certaines situations cliniques de recours, les soins de supports à visée palliative peuvent être considérés comme CCP de BLINCYTO.

2.3 Couverture du besoin médical

Chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an réfractaires ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure, le besoin médical est partiellement couvert par les protocoles de polychimiothérapie conventionnelle. Néanmoins, il persiste un besoin médical important de disposer pour de nouveaux traitements bien tolérés permettant d'envisager une option thérapeutique curative.

Chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an en première rechute à haut risque, le besoin médical est partiellement couvert par les protocoles de polychimiothérapie conventionnelle. Néanmoins, il persiste un besoin médical important de disposer de nouveaux traitements efficaces et bien tolérés permettant de prévenir les rechutes, d'allonger la survie des patients et d'améliorer leur qualité de vie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Parmi les études fournies, aucune ne permet d'évaluer l'efficacité et la tolérance de BLINCYTO (blinatumomab) chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à 1 an atteints d'une LAL-B réfractaire ou en

¹⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20264_KYMRIA_LAL_PIC_REEV_AvisDef_CT20264.pdf

rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure ou en première rechute à haut risque, les patients de moins de 1 an ayant été exclus de l'ensemble des études.

L'extension d'indication de BLINCYTO (blinatumomab) chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an repose sur des simulations fondées sur des modèles de pharmacocinétique de population (popPK) et de pharmacocinétique basée sur la physiologie (M-PBPK), ayant permis d'extrapoler les données pharmacocinétiques à la population pédiatrique âgée de 28 jours à moins de 1 an. Ces analyses de modélisation et de simulation ont été fournies à l'appui de la posologie proposée de 15 microgrammes/m²/jour chez ces patients (EPAR de BLINCYTO).

Les données pharmacocinétiques indiquent que les patients pédiatriques atteints de LAL, âgés de 28 jours à moins de 1 an et recevant du blinatumomab à la dose de 15 microgrammes/m²/jour, devraient présenter une exposition similaire à celle observée chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 18 ans et chez les adultes atteints de LAL. L'efficacité a ainsi été extrapolée à partir des données disponibles chez les enfants âgés de 1 à 18 ans (EPAR de BLINCYTO).

Chez les enfants de 1 mois à 1 an atteints d'une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, **nouvellement diagnostiqués et porteurs d'un réarrangement KMT2A**, BLINCYTO (blinatumomab) a été évaluée dans une étude de phase 2 non comparative, en ajout du protocole de chimiothérapie Interfant-06 (étude de *van der Sluis et al.*¹⁵).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an précédemment examinées par la Commission

LAL-B réfractaires, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure (avis du 8 janvier 2020¹)

Les données disponibles dans le traitement des patients pédiatriques **à partir de l'âge de 1 an**, présentant une LAL-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**, reposent sur les résultats d'une étude de phase I/II (étude MT103-205) ouverte, non comparative, dont les objectifs principaux étaient de déterminer la dose maximale tolérée (partie phase I de l'étude), ainsi que l'efficacité et la tolérance du blinatumomab (partie phase II de l'étude).

L'étude a inclus 93 patients dont 70 ont été traités avec la posologie retenue dans l'AMM, seuls les résultats obtenus sur ces patients seront présentés.

Les patients étaient âgés de 7 mois à 17 ans (âge médian de 8 ans), dont 10 patients (14,3 %) étaient âgés de moins de 2 ans. La majorité était en rechute après 2 ou 3 lignes antérieures de traitement (44,3 % en 2^{ème} rechute et 41,4 % en 3^{ème} rechute), avaient une maladie réfractaire (56 %), avaient un taux de blastes médullaires > 50 % (74,3 % des patients) et avaient déjà eu une allogreffe de CSH (57 %). Le délai entre le dernier traitement de rattrapage et la rechute était inférieur à 6 mois pour 71,4% des patients.

Après un suivi médian de 11,5 mois (analyse principale), une rémission complète pendant les deux premiers cycles de traitement par blinatumomab a été obtenue chez 14/44 patients (31,8%, IC95%

¹⁵ van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS, et al: Blinatumomab added to chemotherapy in infant lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 388:1572-1581, 2023. Disponible sur : <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2214171>

[18,6 ; 47,6]). Pour l'ensemble des 70 patients traités pendant la Phase I et la Phase II à la dose retenue dans l'AMM, le taux de rémission complète a été de 38,6% (IC95% [27,2 ; 51,0]).

S'agissant des critères de jugement secondaires et exploratoires, les résultats présentés sont ceux de l'analyse finale :

- **Survie sans rechute** : après un suivi médian de 23,1 mois, chez les 27 patients ayant été en rémission complète, la médiane de survie sans rechute a été de 4,4 mois (IC95% [2,3 ; 7,6]). L'analyse finale montre que 5 patients (18,5%) restaient en rémission complète (4 avaient terminé les 24 mois de suivi et 1 avait retiré son consentement alors qu'il était en rémission au jour 56), 15 patients (55,6%) avaient rechuté et 7 patients étaient décédés (25,9%).
- **Durée de la rémission** : après un suivi de 11,5 mois, la durée médiane de rémission chez les 27 patients ayant eu une rémission complète a été de 5,2 mois (IC95% [2,3 ; 16,4]).
- **Survie globale** : après un suivi médian de 23,8 mois, la médiane de survie globale a été de 7,5 mois (IC95% [4,0 ; 11,8]).

Pourcentage de patients traités par allogreffe de CSH : un total de 25/70 patients (35,7%) ont été traités par allogreffe de CSH, dont 8 étaient en rémission complète pendant les 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab et n'avaient pas reçu de nouvelle chimiothérapie avant la greffe. Parmi ces 25 patients, environ la moitié avait un antécédent de traitement par allogreffe de CSH. Le délai médian entre l'obtention de la rémission complète et l'allogreffe n'est pas disponible.

LAL-B en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation (avis du 15 décembre 2021²)

Les données disponibles dans le traitement des patients pédiatriques **à partir de l'âge de 1 an**, présentant une LAL-B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif **en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation** reposent sur les résultats d'une étude de phase III (20120215), randomisée, en ouvert, contrôlée versus le 3ème bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (HC3).

L'étude a inclus 108 patients (randomisés selon un ratio 1 :1) âgés de 1 à 17 ans, avec un âge médian de 5 ans (71 % des patients étaient âgés de 1 à 9 ans). La majorité des patients étaient en rémission complète (moelle de stade M1 dans 97 % des cas). Environ 40 % présentaient une MRD négative ($< 10^{-4}$), tandis qu'environ 20 % présentaient une MRD positive ($\geq 10^{-4}$). La plupart des patients ne présentaient pas de maladie extra-médullaire au moment du diagnostic initial (90 %), ou au moment de la rechute (78 %). Parmi les patients présentant une atteinte extra-médullaire, la localisation la plus fréquente était le système nerveux central (SNC) (20 %). Environ 42 % des patients (37 % dans le groupe blinatumomab et 46 % dans le groupe HC3) présentaient des anomalies génétiques.

Après un suivi médian de 22,4 mois pour le critère de jugement principal (SSE, survie sans événement), la proportion de patients ayant présenté un événement a été de 33,3% (18/54) dans le groupe blinatumomab versus 57,4% (31/54) dans le groupe HC3. La différence était significative en faveur du groupe blinatumomab (HR=0,36 ; IC95% [0,19 ; 0,66] ; $p<0,001$).

Les résultats descriptifs de suivi (réalisée après un suivi médian de 33,8 mois pour la SSE) étaient cohérents avec les résultats de l'analyse principale (SSE de 37,0% dans le groupe blinatumomab versus 63,2% dans le groupe HC3 (HR=0,33 ; IC95% [0,19 ; 0,59]).

Les autres critères de jugement sont présentés à titre descriptif (critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha) :

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

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

- **Incidence cumulée des rechutes** : à la date de l'analyse principale, 24,1% (13/54) versus 55,6% (30/54) des patients respectivement dans le groupe blinatumomab et dans le groupe HC3 avaient présenté une rechute ou un décès lié à la progression de la maladie (1 seul décès lié à la progression de la maladie a été rapporté, à savoir dans le groupe HC3) (HR=0,24 ; IC95% [0,13 ; 0,46]).
- **Allogreffe de CSH et proportion de patients en vie 100 jours après l'allogreffe de CSH** : Le pourcentage de patients ayant reçu une allogreffe de CSH dans l'étude a été similaire dans les deux groupes : de 88,9% (48/54) dans le groupe blinatumomab et de 85,2% (46/54) dans le groupe HC3. Selon les estimations Kaplan-Meier, le taux de mortalité à 100 jours après l'allogreffe de CSH a été similaire dans les deux groupes : de 4,2% (IC95% [1,1 ; 15,6]) dans le groupe blinatumomab versus 5,6% (IC95% [1,4 ; 20,5]) dans le groupe HC3.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité dans la population pédiatrique âgée de 1 mois à 1 an

Dans les indications concernées par le présent avis

Il n'existe pas de données d'efficacité chez les patients âgés de 1 mois à 1 an dans les indications évaluées. Seuls les résultats de modélisations pharmacocinétiques ont été fournis ; ces données suggèrent que l'exposition associée à la dose de 15 microgrammes/m²/jour est similaire à celle observée chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 18 ans et chez les adultes atteints de LAL (EPAR de BLINCYTO).

Étude de van der Sluis et al¹⁵, en première ligne chez les patients nouvellement diagnostiqués, porteurs d'un réarrangement KMT2A

Il s'agit d'une étude de phase 2 non comparative ayant évalué le blinatumomab en ajout d'une chimiothérapie (protocole Interfant-06) chez des patients âgés de 1 mois à 1 an, atteints d'une LAL à précurseurs B exprimant le CD19, avec chromosome Philadelphie négatif, **nouvellement diagnostiqués, à haut risque ou à risque intermédiaire, et porteurs d'un réarrangement KMT2A**.

Les patients de l'étude ont reçu un cycle de blinatumomab (perfusion continue de 4 semaines) après une phase d'induction d'une durée d'un mois. Après ce cycle, ils ont poursuivi le traitement conformément au protocole Interfant-06, avec des cycles consécutifs des blocs IB, MARMA et OCTADAD, suivis d'une phase d'entretien (mercaptopurine et méthotrexate).

Tous les patients à haut risque ou à risque intermédiaire présentant une MRD d'au moins 5×10^{-4} avant le bloc OCTADAD étaient candidats à une greffe de CSH en première rémission complète.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'**incidence des toxicités cliniquement pertinentes**, définies comme toute toxicité possiblement ou définitivement attribuable au blinatumomab et entraînant l'arrêt définitif du blinatumomab ou le décès.

Les autres critères de jugement ont porté sur la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité du blinatumomab. L'efficacité a notamment été évaluée à travers **la survie globale, la survie sans maladie (SSM), la SSE après la phase d'induction et le taux de rémission de la MRD**.

À noter qu'en l'absence de données comparatives directes, les résultats ont été comparés par les auteurs de l'étude à ceux issus d'une cohorte historique (données de l'étude Interfant-06). Les critères d'inclusion de l'étude ont été appliqués aux patients de la cohorte Interfant-06.

Les résultats de ces analyses sont fournis uniquement à titre descriptif.

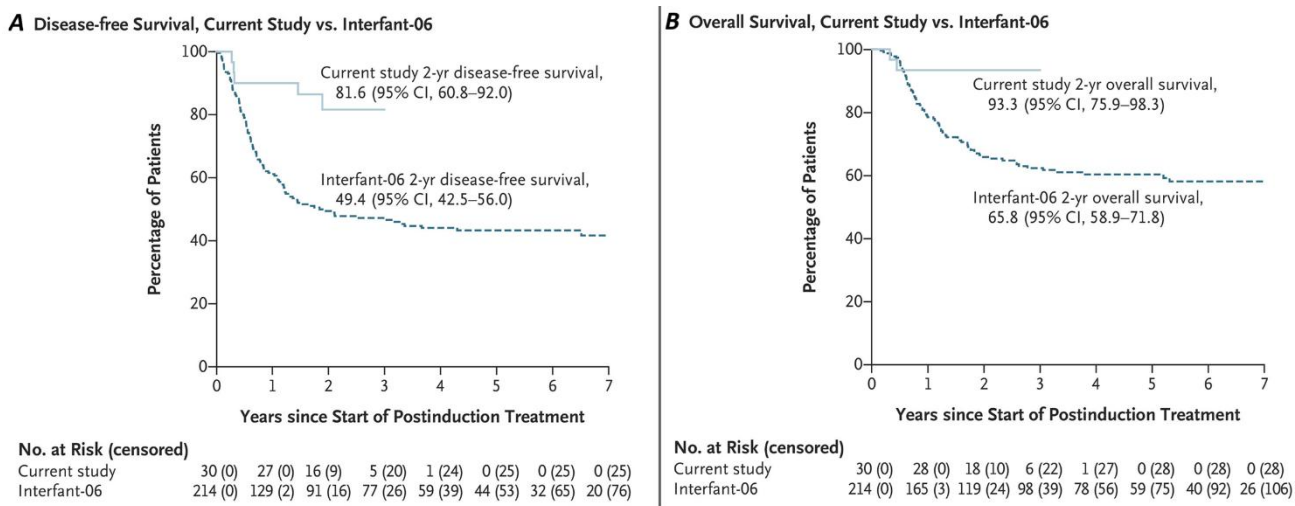


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Maier de la Survie globale (A) et de la survie sans maladie (B)

Après un suivi médian de 26,3 mois chez les patients traités par blinatumomab en ajout du protocole Interfant-06 :

- le taux de SG à 2 ans a été de 93,3 % (IC95% [75,9 ; 98,3]) chez les patients traités par blinatumomab en ajout du protocole Interfant-06, contre 65,8 % (IC95% [58,9 ; 71,8]) chez les patients de l'étude Interfant-06 ;
- le taux de SSM à 2 ans a été de 81,6 % (IC95% [60,8 ; 92,0]) chez les patients traités par blinatumomab en ajout du protocole Interfant-06, contre 49,4 % (IC95% [42,5 ; 56 ,0]) chez les patients de l'étude Interfant-06 ;

Les résultats de la rémission de la MRD sont présentés dans le tableau ci-après :

Critère de jugement	Blinatumomab en ajoute de Interfant-06 (N = 30)	Interfant-06 (N = 214)
Taux de négativité de la MRD, post-induction*		
Nombre de patients avec une MRD négative (%)	8 (27)	42 (20)
Taux de négativité de la MRD, avant l'initiation du bloc MARMA		
Nombre de patients avec une MRD négative (%)	15 (54)	68 (41)
Taux de négativité de la MRD, avant l'initiation du bloc OCTADAD, ou avant l'allogreffe de CSH		
Nombre de patients avec une MRD négative (%)	19 (79)	88 (64)

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études 20120215 et MT103-205 précédemment évalués par la Commission, dont les données d'efficacité et de tolérance sont rappelés dans le présent l'avis. Aucune donnée de qualité de vie n'est disponible dans la population pédiatrique âgée de 1 mois à 1 an.

3.3 Profil de tolérance

Les données des études cliniques

Données chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an : rappel des conclusions de la Commission (Avis du 8 janvier 2020¹)

Chez patients pédiatriques **à partir de l'âge de 1 an**, présentant une LAL-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**, la tolérance du blinatumomab a été évaluée sur 70 patients inclus dans l'étude MT103-205 ayant reçu au moins 1 cycle de traitement par blinatumomab.

Au total, 61/70 patients (87,1%) ont rapporté au moins un EI de grade ≥ 3 . Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents (incidence $\geq 15\%$) avec blinatumomab ont été observés : l'anémie (35,7%), thrombopénie (21,4%), la neutropénie (17,1%) et la neutropénie fébrile (17,1%).

La fréquence des EIG a été de 55,7 % (39/70). Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été la pyrexie (11,4%), la neutropénie fébrile (11,4%) et le syndrome de relargage des cytokines (5,7%).

Un EI a entraîné l'interruption du traitement chez 10/70 patients (14,3%) et l'arrêt du traitement chez 4/70 patients (5,7%).

Les EI d'intérêt particulier ont été :

- **Réactions à la perfusion** : chez 65,7 % des patients.
- **EI neurologiques** : pour 24,3 % des patients, considéré comme grave pour 5 patients (dont 2 patients ayant eu des convulsions et 1 patient ayant eu une crise atonique).
- **Syndrome de relargage des cytokines** : chez 11,4 % des patients. Cet EI a été de grade ≥ 3 pour 4 patients et a conduit à l'interruption ou à l'arrêt définitif du traitement pour 2 de ces patients.

Données chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an : rappel des conclusions de la Commission (Avis du 15 décembre 2021²)

Chez les patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL-B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif présentant une LAL-B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif **en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation**, la tolérance du blinatumomab a été évaluée sur 105 patients (54 patients dans le groupe blinatumomab et 51 dans le groupe HC3) inclus dans l'étude 20120215 ayant reçu au moins une dose de traitement. A la date de l'analyse principale, la durée médiane de suivi était d'environ 20 mois.

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

La fréquence des EI graves (EIG) a été de 24,1 % dans le groupe blinatumomab et de 43,1 % dans le groupe HC3. Au total 2 patients (3,7%) du groupe blinatumomab versus aucun patient dans le groupe HC3 ont eu au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les EI en cause ont été des symptômes neurologiques et un cas d'épilepsie.

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

Les EI d'intérêt particulier ont été (groupe blinatumomab versus HC3) :

- **Réactions à la perfusion** : 68,5% versus 7,8%. L'EI le plus fréquemment rapporté a été la fièvre (63% versus 0%).
- **EI neurologiques** : 48,1% versus 29,4%. L'EI neurologique le plus rapporté a été les céphalées (35,2% versus 17,6%).
- **Infections** : 42,6% versus 31,4%.
- **Événements thrombo-emboliques** : 7,4% (4 patients) versus 0% Les EI ont été les suivants : occlusion du dispositif médical (n=1), coagulation intravasculaire disséminée (n=1), thrombose veineuse jugulaire (n=1), et maladie veino-occlusive (n=1).
- **Neutropénies fébriles et neutropénies graves** : 0% versus 23,5%.

Données en première ligne chez l'enfant de 1 moi à 1 an avec un réarrangement KMT2A : résultats de tolérance de l'étude de van der Sluis et al.

Au total, l'ensemble des patients de l'étude ont reçu les 4 cycles de blinatumomab (n = 30), aucun événement indésirable conduisant à l'arrêt définitif du blinatumomab ou au décès n'a été observé dans l'étude.

Les données de tolérance ont été recueillies jusqu'au début du bloc de traitement suivant (bloc IB) :

- un EIG a été observé chez 30 % (n = 9), il s'agissait d'infections pour 4 patients, de fièvres pour 3 patients, ainsi que d'une hypertension et de vomissements pour un patient chacun ;
- les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquents étaient l'anémie (17 %, n = 5), la neutropénie fébrile (7 %, n = 2), la neutropénie (7 %, n = 2) et une élévation du taux de γ -glutamyltransférase (7 %, n = 2) ;
- aucun événement indésirable fatal n'a été rapporté ;
- aucun patient n'a présenté d'événement neurologique.

Les données de tolérance post-commercialisation

Selon l'EPAR de BLINCYTO, « une recherche cumulative dans la base de données mondiale de sécurité d'Amgen a été effectuée afin d'identifier tous les patients de moins de 1 an ayant été traités par blinatumomab, avec une date de clôture des données fixée au 23 mai 2024. Cette recherche a permis d'identifier un total de **241 événements rapportés dans 85 cas** dans le cadre de la surveillance post-commercialisation, dont **129 événements survenus dans 51 cas étaient graves**. Parmi les 241 événements, des données d'efficacité n'ont été fournies que pour 3 patients, ce qui rend difficile une exploitation adéquate des données post-commercialisation rapportées ».

Les 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 estimé 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.

Les 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	Evénements 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 des RCP

L'expérience avec BLINCYTO chez les enfants âgés de moins de 1 an est limitée.

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire dans deux études en ouvert : une étude de phase I/II à un seul bras (MT103-205) et une étude de phase III randomisée, contrôlée (20120215).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre (11,4 %), la neutropénie fébrile (11,4 %), le syndrome de relargage de cytokines (5,7 %), le sepsis (4,3 %), les infections sur dispositif (4,3 %), le surdosage (4,3 %), les convulsions (2,9 %), l'insuffisance respiratoire (2,9 %), l'hypoxie (2,9 %), la pneumonie (2,9 %), et la défaillance multiviscérale (2,9 %).

Les effets indésirables survenus chez des patients pédiatriques traités par BLINCYTO étaient de type similaire à ceux observés chez les patients adultes. Les effets indésirables observés plus fréquemment (différence ≥ 10 %) dans la population pédiatrique que dans la population adulte étaient l'anémie, la thrombopénie, la leucopénie, la fièvre, les réactions liées à la perfusion, la prise de poids et l'hypertension.

Le type et la fréquence des effets indésirables étaient similaires entre les différents sous-groupes pédiatriques (sexe, âge et région géographique).

À une dose plus élevée que la dose recommandée dans l'étude MT103-205, un cas d'insuffisance cardiaque fatale est survenu dans le contexte d'un syndrome de lyse tumorale (SLT) et d'un syndrome de relargage de cytokines (SRC) engageant le pronostic vital, voir rubrique 4.4.

BLINCYTO a également été évalué chez des patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque dans le cadre d'une étude de phase III randomisée, contrôlée, en

ouvert (20120215) au cours de laquelle 54 patients, âgés de 1 à 18 ans, étaient traités selon le schéma posologique recommandé pour une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque. Le profil de sécurité de BLINCYTO dans l'étude 20120215 est cohérent avec celui de la population pédiatrique étudiée présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune étude clinique à l'initiative du laboratoire n'est en cours dans les populations pédiatriques.

4. Discussion

Pour rappel, la Commission a déjà octroyé un avis favorable au remboursement de BLINCYTO (blinatumomab) [Avis du 8 janvier 2020¹ et du 15/12/2021²] dans le traitement des **patients pédiatriques âgés de 1 an et plus** et atteints de :

- **LAL-B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif réfractaires, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure** : cette évaluation reposait sur les données d'une étude de phase I/II (étude MT103-205), non comparative, menée chez des patients âgés de 7 mois à 17 ans. Un taux de rémission complète de 31,8 % (IC95 % [18,6 ; 47,6]) a été rapporté pendant les deux premiers cycles de traitement par blinatumomab chez les patients inclus dans la phase II de l'étude. Sur les 70 patients traités à la dose retenue dans l'AMM, au cours des phases I et II, le taux de rémission complète observé était de 38,6 % (IC95 % [27,2 ; 51,0]).
- **LAL-B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation** : cette évaluation reposait sur les données d'une étude de phase III (20120215), randomisée, en ouvert, contrôlée versus le 3ème bloc de chimiothérapie intensive conventionnelle de consolidation (HC3). Cette étude a démontré la supériorité de BLINCYTO (blinatumomab) en termes de survie sans événement (HR=0,36 ; IC95% [0,19 ; 0,66] ; p<0,001). La proportion de patients ayant présenté un événement a été de 33,3% (18/54) dans le groupe blinatumomab versus 57,4% (31/54) dans le groupe HC3.

Aucune nouvelle étude n'a évalué l'efficacité et/ou la tolérance de BLINCYTO (blinatumomab) chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à 1 an atteints d'une LAL-B réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure ou en première rechute à haut risque. Le profil d'efficacité dans cette population a été extrapolé de la population pédiatrique âgée de plus de 1 an, sur la base de données issues d'études de modélisation pharmacocinétique. Ces données suggèrent que l'exposition associée à la

dose de 15 microgrammes/m²/jour chez les patients pédiatriques âgés de 1 mois à 1 an est similaire à celle observée chez les patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 18 ans et chez les adultes atteints de LAL (EPAR de BLINCYTO).

Cependant, **la validité de cette extrapolation est limitée** compte tenu des différences moléculaires (anomalies génétiques) et cliniques du profil de LAL-B chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an comparés aux enfants de plus de 1 an :

- La LAL du nourrisson (âgés de moins d'un an) est caractérisée par une forte prévalence du réarrangement KMT2A, ainsi que par d'autres facteurs de risque pronostiques défavorables, tels qu'une leucocytose initiale élevée, une organomégalie massive, une thrombocytopénie et une atteinte du système nerveux central au diagnostic⁷.
- Le réarrangement KMT2A constitue le réarrangement génétique moléculaire le plus fréquent dans la LAL du nourrisson, il concerne plus de 70 % des nouveaux cas de LAL chez les nourrissons, 5 à 6 % des cas pédiatriques et 15 % des cas adultes, ce réarrangement est caractérisé par une incidence élevée d'atteinte du SNC, une évolution agressive avec des rechutes précoces, et un pronostic défavorable^{7,16,17}.
- La LAL du nourrisson constitue un groupe à haut risque en raison d'une faible réponse au traitement et de complications liées aux traitements, notamment un risque important d'infections⁶.
- Les protocoles pour nourrissons comportent souvent une chimiothérapie intensive, qui n'est pas généralement utilisée dans les autres protocoles de LAL⁶.

Par ailleurs, les résultats de l'étude de **van der Sluis et al.** suggèrent une efficacité du blinatumomab chez les nourrissons atteints d'une LAL-B avec un **réarrangement KMT2A**. Néanmoins :

- ces résultats sont descriptifs, sans données comparatives, et ont été obtenus sur un faible effectif de patients ;
- des incertitudes subsistent quant à la transposabilité de ces résultats obtenus chez des patients atteints de LAL-B nouvellement diagnostiquée, aux patients réfractaires ou en rechute.

Concernant la tolérance, les seules données chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an proviennent :

- de données de surveillance post-commercialisation de BLINCYTO (blinatumomab) issues de la base de données mondiale de sécurité d'Amgen, ayant permis d'identifier un total de 241 événements indésirables (85 cas) dont 129 (51 cas) étaient graves ;
- de données de tolérance issues de l'étude de **van der Sluis et al.**, conduite chez des nourrissons nouvellement diagnostiqués et porteurs d'un réarrangement KMT2A, suggérant un profil de tolérance acceptable du blinatumomab chez ces patients.

Compte tenu :

- **des données d'efficacité et de tolérance de BLINCYTO (blinatumomab) chez les enfants âgés de plus d'un an et atteints de LAL-B réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure ou en première rechute à haut risque,**
- **des résultats de l'extrapolation pharmacocinétique,**

¹⁶ Górecki M, Koziol I, Kopystecka A, Budzyńska J, Zawitkowska J, Lejman M. Updates in KMT2A gene rearrangement in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Biomedicines*. (2023) 11:821. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030821>

¹⁷ Khabirova, E., Jardine, L., Coorens, T.H.H. et al. Single-cell transcriptomics reveals a distinct developmental state of KMT2A-rearranged infant B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Med* 28, 743–751 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01720-7>

- des données d'efficacité chez les patients de 1 mois à 1 an atteints de LAL-B nouvellement diagnostiquée, porteurs d'un réarrangement KMT2A,
- de l'absence de données d'efficacité chez les patients âgés de 1 mois à 1 an atteints de LAL-B réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs, ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure, ou en première rechute à haut risque,
- des limites en termes de transposabilité des résultats obtenus chez les enfants âgés de plus d'un an ainsi que chez les enfants nouvellement diagnostiqués âgés de 1 mois à 1 an,

il est attendu un impact sur la morbidité, l'impact sur la mortalité et sur la qualité de vie est difficile à apprécier.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

5.1.1 LAL-B réfractaires, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure

→ Dans le périmètre du remboursement :

Comme pour la population pédiatrique de plus d'un an, BLINCYTO (blinatumomab) représente une alternative aux traitements de rattrapage par chimiothérapie dans le traitement de la LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure chez les enfants de 1 mois à 1 an.

La Commission souligne que BLINCYTO peut être administré au domicile des patients dans le cadre d'une activité d'hospitalisation à domicile (HAD), contrairement aux traitements de rattrapage par chimiothérapie, qui nécessitent des hospitalisations en raison notamment du risque de complications infectieuses liées à l'hémo-toxicité des chimiothérapies.

En l'absence de donnée comparative par rapport à KYMRIA (tisagenlecleucel), la place de BLINCYTO par rapport à cette spécialité n'est pas connue. De plus, comme chez l'adulte et l'enfant de plus d'un an et en l'état actuel des données, la place de BLINCYTO par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue.

Par ailleurs, la Commission précise que BLINCYTO n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19 (avis d'experts).

Enfin, la Commission rappelle la nécessité d'une prophylaxie intrathécale chez ces patients, et recommande une surveillance du taux d'immunoglobulines sériques, au regard du risque d'hypogammaglobulinémie induite par le traitement par blinatumomab ¹⁸, ainsi que de la présence d'une hypogammaglobulinémie physiologique transitoire chez le nourrisson (avis d'experts).

5.1.2 LAL-B en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation

→ Dans le périmètre du remboursement :

Comme pour la population pédiatrique de plus d'un an, BLINCYTO (blinatumomab) représente un traitement à privilégier par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en troisième bloc de consolidation pour le traitement des enfants de 1 mois à 1 an atteints d'une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, et ayant obtenu une rémission complète après une première rechute à haut risque.

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

Par ailleurs, la Commission précise que BLINCYTO n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19 (avis d'experts).

Enfin, la Commission rappelle la nécessité d'une prophylaxie intrathécale chez ces patients, et recommande une surveillance du taux d'immunoglobulines sériques, au regard du risque d'hypogammaglobulinémie induite par le traitement par blinatumomab ¹⁹, ainsi que de la présence d'une hypogammaglobulinémie physiologique transitoire chez le nourrisson (avis d'experts).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 LAL-B réfractaires, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure

- La leucémie aigüe lymphoblastique à précurseurs B de l'enfant âgé de 1 mois à un est une hémopathie grave et susceptible d'engager à court terme le pronostic vital des patients, notamment en cas de maladie réfractaire, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure.

¹⁸ Essa MF, Abdellatif R, Elimam N, et al. Outcomes of blinatumomab based therapy in children with relapsed, persistent, or refractory acute lymphoblastic leukemia: a multicenter study focusing on predictors of response and post-treatment immunoglobulin production. *Pediatr Hematol Oncol.* 2022; 39(7): 613-628. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/08880018.2022.2049936>

¹⁹ Essa MF, Abdellatif R, Elimam N, et al. Outcomes of blinatumomab based therapy in children with relapsed, persistent, or refractory acute lymphoblastic leukemia: a multicenter study focusing on predictors of response and post-treatment immunoglobulin production. *Pediatr Hematol Oncol.* 2022; 39(7): 613-628. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/08880018.2022.2049936>

- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'une alternative aux traitements de rattrapage par chimiothérapie (cf. rubrique 5.1).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an, réfractaires ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure et de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert à ce stade de la maladie,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu de BLINCYTO sur la morbi-mortalité par rapport à la prise en charge historique, en l'absence de données d'efficacité et/ou de tolérance chez les enfants de 1 mois à 1 an réfractaires ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure par rapport à la prise en charge historique,
 - de l'absence d'éléments permettant d'évaluer l'impact sur le parcours de soins/et ou de vie des patients, et sur l'organisation des soins,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BLINCYTO (blinatumomab) 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion, est important dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure. »

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.3.2 LAL-B en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation

- ➔ La leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B de l'enfant de 1 mois à 1 an est une hémopathie grave et susceptible d'engager à court terme le pronostic vital des patients, notamment en cas de rechute à haut risque.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. rubrique 5.2).
- ➔ Il représente un traitement à privilégier par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en troisième bloc de consolidation pour le traitement des enfants âgés de 1 moi à 1 an atteints d'une LAL à précurseurs B exprimant le CD19, avec chromosome Philadelphie négatif, et ayant obtenu une rémission complète après une première rechute à haut risque.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie chez les enfants âgés de 1 moi à 1 an en première rechute à haut risque et de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert à ce stade de la maladie,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'impact supplémentaire démontré uniquement sur la morbidité par rapport à la chimiothérapie conventionnelle,
 - de l'absence d'impact démontré à ce jour sur la mortalité ou la qualité de vie, et dans un contexte où le blinatumomab était associé à une plus faible hématotoxicité,
 - d'un impact supplémentaire attendu, mais non démontré, sur le parcours de soins du patient considérant la possibilité du traitement par BLINCYTO (blinatumomab) principalement au domicile du patient contrairement aux traitements par chimiothérapie qui nécessitent une hospitalisation complète tout au long du traitement,

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BLINCYTO (blinatumomab) 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion, est important dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation. »

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 LAL-B réfractaires, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure

Compte tenu :

- des résultats obtenus dans la population pédiatrique âgée de plus de 1 an, avec :
 - des données d'efficacité montrant un pourcentage de rémission complète d'environ 38% pendant les deux premiers cycles de traitement par blinatumomab, maintenue chez environ 18% des patients après un suivi médian de 24 mois, dans une étude non comparative,
 - des incertitudes sur la quantité d'effet par rapport à la prise en charge historique faute de comparaison directe,
 - un profil d'efficacité et tolérance connu de blinatumomab chez l'adulte ;
- des données de pharmacocinétique indiquant une exposition similaire à celle observée chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 18 ans et chez les adultes atteints de LAL, pour la dose de 15 microgrammes/m²/jour ;
- des résultats de l'étude de **van der Sluis et al.** suggérant une efficacité du blinatumomab chez les nourrissons atteints d'une LAL-B nouvellement diagnostiquée et porteurs d'un réarrangement KMT2A ;

- du besoin partiellement couvert à ce stade de la maladie ;

et malgré :

- l'absence de données d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie chez les patients âgés de 1 mois à 1 an atteints de LAL-B réfractaires, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure ;
- les incertitudes liées à l'extrapolation des résultats issues des études chez les patients de plus de 1 an ;
- les incertitudes liées à la transposition des données obtenues chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an, atteints de LAL-B nouvellement diagnostiquée,

la Commission considère que **BLINCYTO (blinatumomab) 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion**, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge historique, fondée sur les traitements de rattrapage par chimiothérapie, de la leucémie aiguë lymphoblastique à pré-curseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an.

5.4.2 LAL-B en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation

Compte tenu :

- des résultats obtenus dans la population pédiatrique âgée de plus de 1 an, avec :
 - la démonstration d'une supériorité du blinatumomab par rapport à la chimiothérapie conventionnelle,
 - l'absence de démonstration d'une amélioration de la survie globale versus chimiothérapie, critère secondaire exploratoire,
 - un profil de tolérance favorable du blinatumomab, marqué par une plus faible hématotoxicité en comparaison à la chimiothérapie malgré des troubles généraux et neurologiques plus fréquents,
 - une amélioration attendue des conditions de soins par rapport à la chimiothérapie compte tenu de la possibilité d'une administration du blinatumomab principalement au domicile du patient ;
- des données de pharmacocinétique indiquant une exposition similaire à celle observée chez les patients pédiatriques âgés de 1 à moins de 18 ans et chez les adultes atteints de LAL, pour la dose de 15 microgrammes/m²/jour ;
- des résultats de l'étude de **van der Sluis et al.** suggérant une efficacité du blinatumomab chez les nourrissons atteints d'une LAL-B nouvellement diagnostiquée et porteurs d'un réarrangement KMT2A ;
- du besoin partiellement couvert à ce stade de la maladie ;

et malgré :

- l'absence de données d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie dans le cadre du traitement de consolidation des enfants âgés de 1 mois à 1 an atteints de LAL-B en première rechute à haut risque ;

- les incertitudes liées à l'extrapolation des résultats issues des études chez les patients de plus de 1 an ;
- les incertitudes liées à la transposition des données obtenues chez les enfants âgés de 1 mois à 1 an, atteints de LAL-B nouvellement diagnostiquée,

la Commission considère que BLINCYTO (blinatumomab) 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à la chimiothérapie conventionnelle dans le traitement des enfants âgés de 1 mois à 1 an ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19, avec chromosome Philadelphie négatif, en première rechute à haut risque, dans le cadre du troisième bloc de consolidation.

5.5 Population cible

5.5.1 LAL-B en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation

Dans l'avis de la CT du 08/01/2020¹ au sujet l'indication suivante : « en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure », la population cible a été estimée à 70 patients.

La LAL du nourrisson (âgé de moins de 12 mois) représente environ 5 % des cas pédiatriques de LAL^{7,20}. La population cible des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 1 an est donc estimée à 4 patients supplémentaires.

La population cible est estimée à 4 patients.

5.5.2 LAL-B en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation

Dans l'avis de la CT du 15/12/2021² au sujet de l'indication : « en monothérapie dans le traitement des enfants ou adolescents à partir de l'âge de 1 an, présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation », la population cible est estimée entre 25 et 30 patients.

La LAL du nourrisson (âgé de moins de 12 mois) représente environ 5 % des cas pédiatriques de LAL^{7,20}. La population cible des patients pédiatriques âgés de 1 mois à 1 an est donc estimée entre 1 et 2 patients supplémentaires.

La population cible est estimée entre 1 et 2 patients.

²⁰ Masson E. EM-Consulte. [cité 13 févr 2025]. Les leucémies aiguës de l'enfant de moins d'un an : des maladies rares, encore un défi. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1038392/les-leucemies-aigues-de-l-enfant-de-moins-d-un-an>

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.