AVIS SUR LES MEDICAMENTS

blinatumomab

BLINCYTO 38,5 µg,

poudre pour solution à diluer et solution pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 15 mai 2024

- **Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL)**
- **Adulte**
- **Secteur : Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement pour « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1%. »

Place dans la stratégie thérapeutique	**BLINCYTO (blinatumomab) est une option thérapeutique** dans le cadre d'une Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-), chez les patients en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1%. Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de BLINCYTO (blinatumomab) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.
Service médical rendu (SMR)	**IMPORTANT** dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	BLINCYTO (blinatumomab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – de l'absence de données comparatives robustes, d'une interférence avec l'effet propre de l'allogreffe et de l'absence de démonstration robuste de la pertinence clinique du critère de jugement principal (réponse complète de la MRD) ne permettant pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique de BLINCYTO (blinatumomab) par rapport aux alternatives disponibles chez les patients adultes atteints d'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 ;

	– d'un profil de tolérance marqué notamment par la survenue fréquente de troubles neurologiques, d'infections ainsi que de syndrome de relargage des cytokines (3,4 % des patients) ; – d'un besoin médical partiellement couvert avec un intérêt à disposer d'une alternative supplémentaire chez des patients en consolidation d'un traitement post induction ; – et dans l'attente des résultats de l'étude de phase III (E1910) comparant blinatumomab en association à une chimiothérapie versus un traitement par chimiothérapie, en consolidation chez des patients adultes (≥ 30 et ≤ 70 ans) atteints de LAL B CD19+ Phi- avec une MRD négative, **la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, BLINCYTO (blinatumomab) 38,5 µg, poudre pour solution à diluer et solution pour perfusion, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes présentant une Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1 %.**
Population cible	La population cible est estimée entre 70 et 233 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte 4

2. Environnement médical 7

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée 7

2.2 Prise en charge actuelle 8

2.3 Couverture du besoin médical 10

3. Synthèse des données 11

3.1 Données disponibles 11

3.2 Synthèse des données d'efficacité 11

3.2.1 Étude non comparative de phase II (BLAST) 11

3.2.2 Étude non comparative de phase II (GRAALL-QUEST) (NCT03709719) 16

3.2.3 Comparaison indirecte de l'étude BLAST (MT103-203) versus une cohorte historique 17

3.3 Profil de tolérance 19

3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude de phase II non comparative (BLAST) 19

3.3.2 Plan de gestion du risque 20

3.4 Données d'utilisation 21

3.5 Modification du parcours de soins 22

3.6 Programme d'études 22

4. Discussion 22

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 24

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 24

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu 24

5.3 Service Médical Rendu 24

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 25

5.5 Population cible 25

5.6 Demande de données 26

5.7 Autres recommandations de la Commission 26

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 – Mai 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	En 2020, le laboratoire avait informé la Commission de la modification de l'AMM pour la spécialité BLINCYTO 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion (blinatumomab), concernant l'indication faisant l'objet de la présente demande. Le laboratoire n'avait pas sollicité à l'époque l'inscription aux collectivités de BLINCYTO (blinatumomab) pour cette indication[1].
Indication concernée par l'évaluation	**Indication de l'AMM :** « BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1 %. »
DCI (code ATC) **Présentation concernée**	Blinatumomab (L01XC19) **BLINCYTO 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour perfusion** – 1 flacon en verre - 1 flacon en verre de 10 ml (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 : – Extension d'indication (18/01/2019) dans l'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 % ». – 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 : Non
Conditions et statuts	**Conditions de prescription et de délivrance** – Liste I – Médicament en réserve hospitalière (RH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) **Statuts particuliers** – Médicament orphelin (24/07/2009) – Médicament ayant fait l'objet d'une autorisation Temporaire d'utilisation (ATU) nominative de juillet 2012 au 29/02/2016.

[1] HAS. Avis de la HAS du 15/04/2020 relatif à BLINCYTO (blinatumomab). Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18485_BLINCYTO_PIS_EI_non_demandee_AvisDef_CT18485.pdf

	– Médicament faisant l'objet d'une ATU de cohorte octroyée le 01/10/2015 dans l'indication « chez des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rémission hématologique complète, définie par un taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive, et avec présence d'une maladie résiduelle minimale (MRD) à un taux supérieur ou égal à 10^{-4}. », modifiée le 22/10/2015 dans l'indication « chez les patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. » et arrêtée le 29/02/2016.
Posologie dans l'indication évaluée	Les patients peuvent recevoir 1 cycle de traitement d'induction suivi d'un maximum de 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par BLINCYTO. Un cycle de traitement d'induction ou de consolidation par BLINCYTO est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion intraveineuse continue suivis par une période de repos sans traitement de 14 jours (2 semaines) (total de 42 jours). La dose administrée recommandée pour les patients pesants au moins 45 kg est de 28 µg/jour que ce soit lors du cycle d'induction ou des cycles de consolidation. 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 (*Bi-specific T cell engager*) 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, la spécialité BLINCYTO (blinatumomab) : – dispose d'une AMM aux États-Unis dont le libellé n'est pas superposable à l'AMM européenne à savoir « *BLINCYTO is a bispecific CD19-directed CD3 T-cell engager indicated for the treatment of adult and pediatric patients with CD19-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first or second complete remission with minimal residual disease (MRD) greater than or equal to 0.1%* » ; – est prise en charge dans une indication restreinte au Royaume-Uni à savoir « *Blinatumomab is recommended as an option for treating Philadelphia-chromosome-negative CD19-positive B-precursor acute lymphoblastic leukaemia in adults with minimal residual disease (MRD) of at least 0.1%, only if: the disease is in first complete remission and the company provides blinatumomab according to the commercial arrangement* » ; – est prise en charge en Allemagne, en Italie et au Pays-Bas dans l'indication de l'AMM.
Autres indications de l'AMM	BLINCYTO (blinatumomab) est également indiqué dans les indications suivantes : – en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 en rechute ou réfractaire. Les patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif doivent être en échec d'au moins deux traitements avec inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et n'avoir aucune autre option de traitement.

	– en monothérapie dans le traitement des patients 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. – 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. (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué BLINCYTO (blinatumomab) dans l'indication suivante : – « **BLINCYTO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire** » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III (Avis du 03/02/2016[2]), réévalué à deux reprises octroyant un SMR important et une ASMR IV (Avis le plus récent en date du 15/06/2022[3]) ; – « **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 08/01/2020[4]), – « **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 15/12/2021[5]).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 13 mars 2024. • Date d'adoption : 27 mars 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 15 mai 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

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

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

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

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

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]. La LAL de la lignée T représente 15 à 25 % des cas et les LAL de phénotype mixte moins de 5 % des cas[7,8].

Le pronostic de la LAL-B avec un chromosome Philadelphie négatif (Phi -) est très hétérogène en raison de l'existence de différents facteurs pronostiques défavorables, en lien avec la maladie (par exemple un âge plus élevé, certaines caractéristiques cytogénétiques/moléculaires défavorables) ou la réponse au traitement appréciée par la quantification d'une maladie résiduelle minimale (MRD) (correspond à la persistance de cellules blastiques anormales chez un patient en rémission)[9]. La présence de la protéine tyrosine kinase BCR::ABL1 anormale résultant d'une translocation chromosomique t(9 ;22) (chromosome Philadelphie Phi) observée dans 15 à 30 % des cas des LAL est un facteur de confusion chez l'adulte[10,11].

Il est à noter que la quantité de maladie résiduelle (MRD) a été étudiée dans de nombreuses cohortes à différents moments de la séquence thérapeutique et établi comme le principal déterminant prédictif de la survenue d'une rechute et de la survie globale, l'association est d'autant plus forte que la MRD est élevée précocement[12].

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

La présentation clinique de la LAL est par ailleurs non spécifique : elle peut se traduire notamment par une asthénie, de la fièvre ou des sueurs nocturnes, une perte de poids, des adénopathies, des myalgies 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 patient[13].

[6] Gökbuget N, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. Blood. 6 sept 2012;120(10):2032-41

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

[8] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute lymphoblastic Leukemia. March 2018

[9] HAS INCa. Guide Affectation de Longue Durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Leucémies aiguës de l'adulte. 2011

[10] 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.

[11] HAS – Evaluation des actes professionnels et suivi thérapeutique des LMC et LAL, parue en novembre 2017. Disponible ici : Haute Autorité de Santé - Évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion BCR-ABL par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës (has-sante.fr).

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

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

Épidémiologie

L'incidence de la LAL est bimodale : environ 60 % des cas sont observés chez l'enfant et le jeune adulte de moins de 21 ans (avec un pic d'incidence entre 1 et 10 ans)[14], les autres cas de LAL surviennent chez l'adulte de plus de 60 ans[15]. 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 femme[16]. Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018, dont 57 % chez l'homme[16], la LAL représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué 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[17,18,19].

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 %[16].

2.2 Prise en charge actuelle

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

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

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

Au regard des recommandations du NCCN 2023 (*National Comprehensive Cancer Network*)[20], de l'ESMO 2023 (*European Society for Medical Oncology*)[21] et de l'ELN 2023 (*European Leukemia Net*)[22], le traitement **des LAL-B à chromosome Philadelphie négatif** est à visée curative, sauf exception, et repose sur :

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

[15] EMA. Assessment report KYMRIAH. EMA/CHMP/443047/2018

[16] 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.

[17] Huguet F et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. J Clin Oncol. 20 août 2018;36(24):2514-23

[18] Oriol A et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. Haematologica. avr 2010;95(4):589-96.

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

[20] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Acute Lymphoblastic Leukemia. V1.2023. May 2023

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

[22] Gökbuget N, el al. Management of ALL in Adults: 2023 ELN Recommendations from a European Expert Panel. Blood. 2024 Feb. PMID: 38306595.

- **Une phase d'induction :** une polychimiothérapie intensive dont celle recommandée est le protocole ECOG1910[23], CALGB 8811[24], GRAALL-2005[25], Hyper-CVAD[26] et autres[27]. A noter que l'ELN 2023 (*European Leukemia Net*)[22] recommande l'utilisation de vincristine, de stéroïdes, d'une anthracycline et d'asparginase. Les molécules utilisées et ayant l'AMM sont notamment le cyclophosphamide, la vincristine, la L-asparaginase, certaines anthracyclines, le méthotrexate, la cytarabine, l'étoposide, la 6-mercaptopurine et les corticostéroïdes.
- **Une phase de consolidation** est administrée aux patients en réponse complète. Cependant compte tenu de l'hétérogénéité des protocoles de consolidation, des résultats comparables après ajustement en fonction de l'âge du patient et de la classe de risque, et de l'absence de comparaisons randomisées, aucun schéma unique ne peut actuellement être recommandé comme traitement de référence pour la LAL Ph. Selon les recommandations de l'ELN 2023 (*European Leukemia Net*)[22] des cycles de rotation par chimiothérapie notamment à base de méthotrexate à haute dose, de cytarabine à haute dose, d'asparaginase pégylée et d'autres traitements. Il est à noter que les schémas de traitements de type pédiatrique sont **privilégiés** (corticostéroïdes, vincristine, antimétaboliques [6-thiopurines, cytarabine, méthotrexate], asparaginase). **En cas de détection d'une MRD élevée :** le blinatumomab et/ou l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH allogénique) sont mentionnés[20,21,22].
- **Phase de maintenance :** L'ELN 2023 (*European Leukemia Net*)[22] recommandent la mise en place de celle-ci. Les principaux traitements sont le méthotrexate et la 6-mercaptopurine. La prophylaxie intrathécale fait partie du schéma thérapeutique.

Concernant les patients en rechute ou réfractaire en cas de LAL-B Phi-, la base du traitement peut être, selon le profil du patient, le BLINCYTO (blinatumomab), ou BESPONSA (inotuzumab ozogamicine). Pour les patients adultes (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus, les CAR-T constituent une option thérapeutique (KYMRIAH (tisagenlecleucel) jusqu'à 25 ans et TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) à partir de 26 ans). Les autres alternatives thérapeutiques sont, une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) suivie d'une consolidation ainsi que d'une GCSH allogénique en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et s'ils sont éligibles[20].

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Aucun autre traitement ne dispose spécifiquement d'une AMM dans le traitement des patients adultes LAL-B avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une MRD +.

Les médicaments disposant d'une AMM large par rapport à ce libellé d'indication sont des polychimiothérapies +/- immunothérapie utilisées dans le cadre d'une consolidation indépendamment de la présence du chromosome Philadelphie et du statut MRD :

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

[24] daunorubicine, vincristine, prednisone,PEG,et cyclophosphamide

[25] daunorubicine, vincristine, prednisone, PEG et cyclophosphamide, avec rituximab en cas de maladie CD20 positive

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

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

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

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

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

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

Enfin après rechute, en cas de 2ème rémission les traitements recommandés en consolidation post induction sont diverses polychimiothérapies et une greffe allogénique en cas d'éligibilité.

➔ **Traitements non-médicamenteux**

La greffe allogénique de cellules souches (GCSH) est actuellement recommandée dans le cadre d'une consolidation post induction au regard de l'éligibilité du patient.

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande de remboursement de l'extension d'indication de BLINCYTO (blinatumomab) repose sur :

- Une étude de phase II (BLAST ou MT103-203), multicentrique, non-comparative, ayant inclus 116 patients adultes présentant une LAL-B Phi- en première ou seconde rémission complète avec une MRD positive supérieure ou égale à 10^{-3} après au moins trois blocs de chimiothérapie intensive, et traités par blinatumomab, dont l'objectif d'évaluer l'efficacité du blinatumomab à induire une réponse complète de la MRD (négativation de la MRD) ; ;
- Une étude académique de phase II (GRAALL-QUEST) non randomisée, multicentrique (principalement menée en France), en ouvert, ayant inclus 95 patients présentant une LAL-B Phi- de haut risque (définis par une MRD supérieure à 10^{-4} et/ou la présence de certaines anomalies génétiques en première rémission complète après induction, et traités en consolidation et entretien par blinatumomab (en alternance avec le protocole de polychimiothérapies standards), comparés à 104 patients inclus dans l'étude « mère » GRAALL-2014/B et traités en consolidation et entretien par le protocole de polychimiothérapies standards seul ;
- Une comparaison externe formalisée à une cohorte historique, utilisant une méthode de pondération inverse par score de propension (à partir de données individuelles), comparait les résultats d'efficacité du blinatumomab chez les patients inclus dans l'étude BLAST avec ceux observés chez des patients d'une cohorte historique (étude 20120148), uniquement en première rechute complète ;
- Des données d'utilisation concernant l'ATU nominative et de cohorte obtenue grâce à l'étude FRENCH-CYTO.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude non comparative de phase II (BLAST)

Objectif et schéma de l'étude

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

Tous les patients de l'étude devaient recevoir au moins 1 cycle allant jusqu'à un maximum de 4 cycles de traitement par blinatumomab sauf en cas de rechute hématologique (Figure 1). Un cycle était défini comme une perfusion intraveineuse continue à une dose constante de 15 µg/m^2/jour pendant 28 jours sur 4 semaines, suivie d'une période sans perfusion de 2 semaines. Les suivis d'efficacité ont eu lieu jusqu'à 24 mois après le début du traitement.

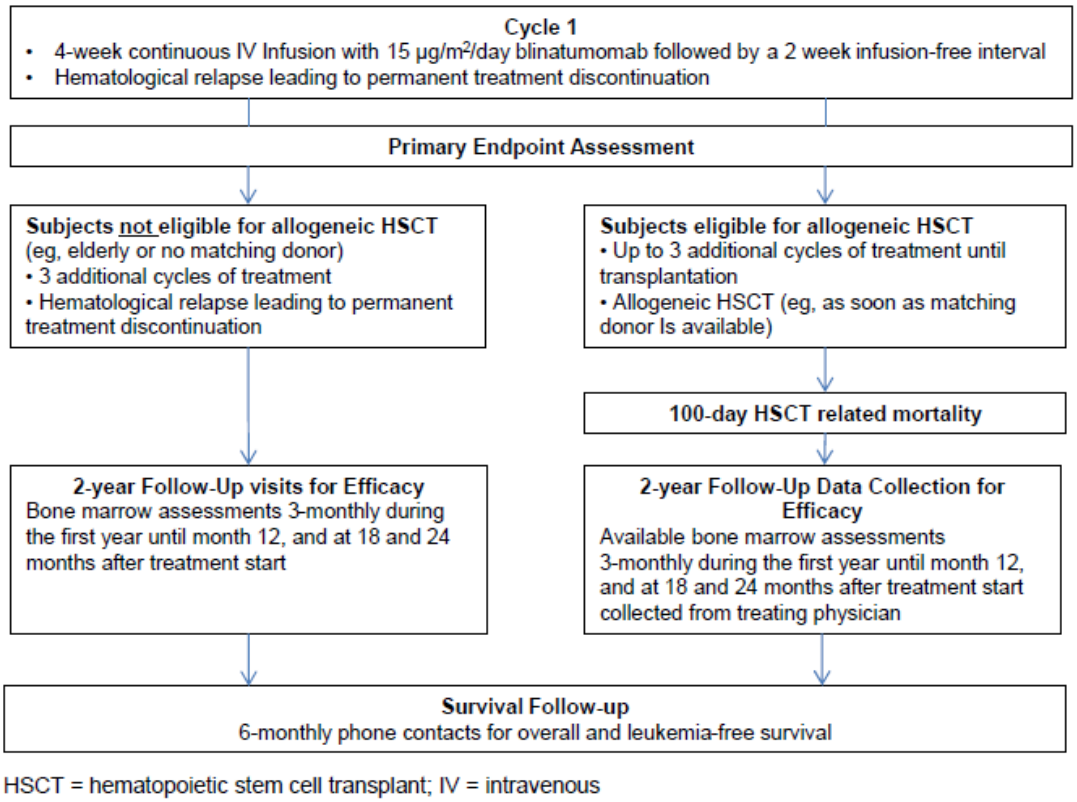

Figure 1 : schéma de l'étude de phase II non comparative (BLAST)

Population de l'étude

Les patients avaient une LAL-B en rémission hématologique complète[28], associé à une maladie résiduelle minimale (MRD) à un niveau ≥ 10^{-3} (échec moléculaire ou rechute moléculaire) après au moins 2 semaines depuis la dernière chimiothérapie systémique. Les patients suivants étaient exclus de l'étude :

- blastes circulants ou un envahissement extra-médullaire,
- antécédant d'allogreffe de CSH,
- antécédent d'une maladie du système nerveux central,

patients éligibles à un traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase.

Un total de 211 patients a été inclus dans l'étude, seul 116 patients (55 %) ont été traités par blinatumomab. Au sein des 116 patients traités par blinatumomab, 5 patients (4,3 %) étaient atteints d'une LAL à chromosome Philadelphie positif (Phi +) et 111 (95,7 %) d'une LAL à chromosome Philadelphie négatif (Phi -). A noter que 113 patients (97,4 %) ont été inclus dans l'analyse du critère de jugement principal (*Primary endpoint full analysis set* : Prim EP FAS) et 103 patients (88,8 %) dans l'analyse complémentaire du critère de jugement principal (Prim EP efficacy set).

[28] définie par la présence de moins de 5 % de blastes dans la moelle osseuse après au moins trois blocs de chimiothérapie intense (par exemple, GMALL (*German multicenter study group on adult acute lymphoblastic leukemia*) induction I-II/consolidation I, induction/intensification/consolidation ou trois cycles de chimiothérapie hyperfractionnée à base de cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone)

Tableau 2 : Ensemble des caractéristiques des différentes populations de l'étude BLAST

	Nombre de patients	Objectifs	Caractéristiques patients
Prim EP FAS (Primary endpoint full analysis set)	113	Population d'analyse du critère de jugement primaire	Tous les patients ayant fait l'objet d'un test de MRD par PCR sur les récepteurs des lymphocytes T avec une sensibilité minimale requise de $1x10^{-4}$ au début de l'étude.
Prim EP efficacy set	103	Analyse complémentaire du critère de jugement principal	Comme Prim EP FAS, En réponse complète (RC) hématologique au début du traitement Taux de MRD ≥ $1x10^{-3}$ au moment de la sélection Données à l'inclusion et avec un suivi a la fin du cycle 1.
Prim EP PPS (primary endpoint per protocol set)	98	Analyse complémentaire du critère de jugement principal	Comme Prim EP efficacy set Les patients n'ont pas eu de violation majeure du protocole susceptible d'avoir un impact sur le critère principal d'efficacité.
Key Sec EP FAS (Key secondary endpoint full analysis set)	110	Analyse principale du critère de jugement secondaire hiérarchisé	Tous les patients de Prim EP FAS à l'exclusion des patients Philadelphie-positifs. En RC hématologique au début du traitement
Key Sec EP PPS (Key secondary endpoint per protocol set)	96	Analyse complémentaire du critère de jugement secondaire hiérarchisé	Tous les patients de Key Sec EP FAS Les patients n'ont pas eu de violation majeure du protocole susceptible d'avoir un impact sur le critère d'évaluation secondaire de l'efficacité.
Sec EP PPS (Secondary endpoint per protocol set)	98	Analyse des autres critères de jugements secondaire	Tous les patients de Prim EP FAS En RC hématologique au début du traitement qui n'ont pas eu de violation majeure du protocole susceptible d'avoir un impact sur le critère d'efficacité secondaire hiérarchisé.

A la date du gel de base du 10 juin 2019 (analyse finale), l'intégralité des patients ont terminé l'étude : 41,4 % (48/116) des patients ont terminé l'étude et sont toujours en vie, 57,8 % (67/116) sont décédés et 0,9 % (1/116) se sont retirés de l'étude. La durée médiane totale (min – max) de l'étude pour les 116 patients a été de 33,8 mois (1 - 62 mois).

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

- Âge médian (min – max) de 45,0 ans (18 - 76 ans) avec 12,9 % de patients âgés de plus de 65 ans ;
- Une majorité (58,6 %) de patients étaient de sexe masculin ;
- La quasi-totalité des patients (94,8 %) présentaient des taux de MRD ≥ 10^{-3} :
  - Taux de MRD compris entre 10^{-1} et 1 : 9 patients (7,8 %) ;
  - Taux de MRD compris entre 10^{-2} et 10^{-1} : 45 patients (38,8 %) ;
  - Taux de MRD compris entre 10^{-3} et 10^{-2} : 52 patients (44,8 %) ;
  - Taux de MRD inférieur à 10^{-3} : 3 patients (2,6 %) ;
  - Taux de MRD inférieur au seuil de détection : 5 patients (4,3 %).
- Cinq patients (4,3 % ; 5/116) avaient une LAL Ph-positive et cinq patients (4,3 % ; 5/116) avaient une translocation t(4;11)/gène de fusion KMT2A::AFF1 confirmée ;
- Huit patients (6,9 % ; 8/116) étaient chimiorésistants après la première semaine de chimiothérapie antérieure ;

- Dans l'ensemble, 64,7 % (75/116) des patients étaient en traitement de 1ère ligne, 33,6 % (39/116) des patients ont reçu un traitement après une première rechute et 1,7 % (2/116) ont reçu un traitement de deuxième rechute. Le traitement de première ligne le plus fréquemment administré (survenant chez ≥ 10 % des patients) était le protocole GMALL (37,9 % ; 44/116).

Chez 69,8 % des patients le traitement par blinatumomab a été débuté pendant les 4 mois suivant le dernier traitement de la maladie et en médiane 2 mois après. Sur les 116 patients de l'analyse principale (FAS), la totalité, 75 (65 %), 33 (28 %) et 20 (17 %) ont respectivement commencé les cycles de traitement 1, 2, 3 et 4.

A noter que 77,6 % (90/116) ont eu une allogreffe de CSH (ACSH) après le traitement par blinatumomab. Sur les 90 patients ayant eu une ACSH, 76 (84,4 %) étaient en rémission complète au moment de la greffe dont 19 (21,1 %) étaient MRD-positifs et 57 (63,3 %) étaient MRD-négatifs. Quatorze (15,6 %) patients avaient subi une rechute hématologique post blinatumomab avant l'ACSH.

Critères de jugement

Critère de jugement principal[29]

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète de la MRD, défini par l'absence de MRD détectable avec un seuil de 10^{-4} après un cycle de traitement par le blinatumomab. Le pourcentage de réponse de la MRD a été analysé dans la population Prim EP FAS (n = 113).

Critère de jugement secondaire hiérarchisé[30]

Le critère d'évaluation secondaire était le pourcentage de patients sans rechute hématologique 18 mois après le début du traitement par blinatumomab, qui a été évalué chez les patients atteints de LAL Philadelphie-négative (population Key Sec EP FAS).

La rechute hématologique est définie comme la détection de > 5 % de cellules leucémiques dans la moelle osseuse, mesurée par évaluation cytologique ou microscopique, la rechute extramédullaire ou le décès, quelle qu'en soit la cause.

La durée de survie sans rechute est calculée comme le temps écoulé entre la première dose de blinatumomab et la première évaluation d'une rechute hématologique ou extramédullaire, ou d'une leucémie secondaire, ou d'un décès quelle qu'en soit la cause ou, le cas échéant, la censure.

Tableau 3 : Protocole de censure dans l'étude BLAST

Situation	Date de la rechute ou censure	Critère
Rechute hématologique ou extramédullaire, ou leucémie secondaire, ou décès avant ou sans HSCT ou chimiothérapie post-blinatumomab	Date la plus proche de la rechute hématologique ou extramédullaire, ou de la leucémie secondaire, ou du décès	Evénement
HSCT avant rechute hématologique ou extramédullaire, ou leucémie secondaire, ou décès	Date de l'HSCT	Censuré
Chimiothérapie post-blinatumomab avant une rechute hématologique ou extramédullaire, ou une leucémie secondaire, ou le décès	Date de la 1ère dose de chimiothérapie post-blinatumomab	Censuré

[29] L'hypothèse nulle H0 peut être rejetée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance exact bilatéral à 95 % pour le taux de réponse à la MRD exclut 44 %.

[30] Ce n'est que si l'hypothèse nulle pour le critère d'évaluation primaire (taux de patients présentant une réponse à la MRD après un cycle de traitement) est rejetée que le test statistique pour le critère d'évaluation secondaire hiérarchisé (taux de KM RFS à 18 mois après l'initiation du blinatumomab dans le Key Sec EP FAS) sera effectué.

Pas d'événement, pas d'HSCT ou de chimiothérapie post-blinatumomab	Dernière évaluation hématologique	Censuré

Critères de jugement secondaires exploratoires

Les critères de jugement secondaires exploratoires évalués incluaient notamment la survie globale, le pourcentage de mortalité dans les 100 jours suivant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le délai avant la rechute hématologique, la durée de la réponse complète à la MRD et la qualité de vie du patient pendant et après le traitement. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date du gel de base de l'analyse principale (gel de base du 21/02/2014), une réponse MRD complète a été obtenue au cours du premier cycle chez 77,9 % (88/113 ; $IC_{95\%}$ [69,1 ; 85,1]) dans la population Prim EP FAS.

A la date du gel de base de l'analyse finale (gel de base du 10/06/2019), une réponse MRD complète a été obtenue au cours du premier cycle chez 77,0 % (87/113 ; $IC_{95\%}$ [68,1 ; 84,4]) dans la population Prim EP FAS.

Résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé

A la date de l'analyse principale du critère de jugement secondaire (gel de base du 05/08/2015), le pourcentage de patients sans rechute hématologique à 18 mois, censurés au moment de l'ACSH ou de la chimiothérapie post-blinatumomab, était de 54 % ($IC_{95\%}$: [33 ; 70]) dans la population Key Sec EP FAS.

Le laboratoire a fourni le pourcentage d'événement de l'analyse du 05/08/2015 et du 24/01/2019, selon la considération ou non des censures présentées dans le Tableau 3.

Tableau 4 : Survie sans rechute hématologique à 18 mois (critère de jugement secondaire hiérarchisé, population Key Sec EP FAS, avec ou sans censure).

	Key Sec EP FAS (avec censure à l'allogreffe de CSH ou à la chimiothérapie ultérieure) n=110	Key Sec EP FAS (sans censure) n=110
Suivi médian de 30 mois (analyse aout 2015)		
Nombre d'événements n (%)	21 (19,1)	62 (56,4)
- Rechute	18 (16,4)	37 (33,6)
- Leucémie secondaire	1 (0,9)	1 (0,9)
- Décès	2 (1,8)	24 (21,8)
Nombre de censures, n (%)	89 (80,9)	48 (43,6)
Suivi médian de 60 mois (analyse finale de janvier 2019)		
Nombre d'événements n (%)	23 (20,9)	73 (66,4)
- Rechute	20 (18,2)	42 (38,2)
- Leucémie secondaire	1 (0,9)	1 (0,9)

- Décès	2 (1,8)	30 (27,3)
Nombre de censures, n (%)	87 (79,1)	37 (33,6)

Les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans rechute hématologique, avec et sans à l'allogreffe de CSH ou à la chimiothérapie ultérieure, sont présentées dans la Figure 2.

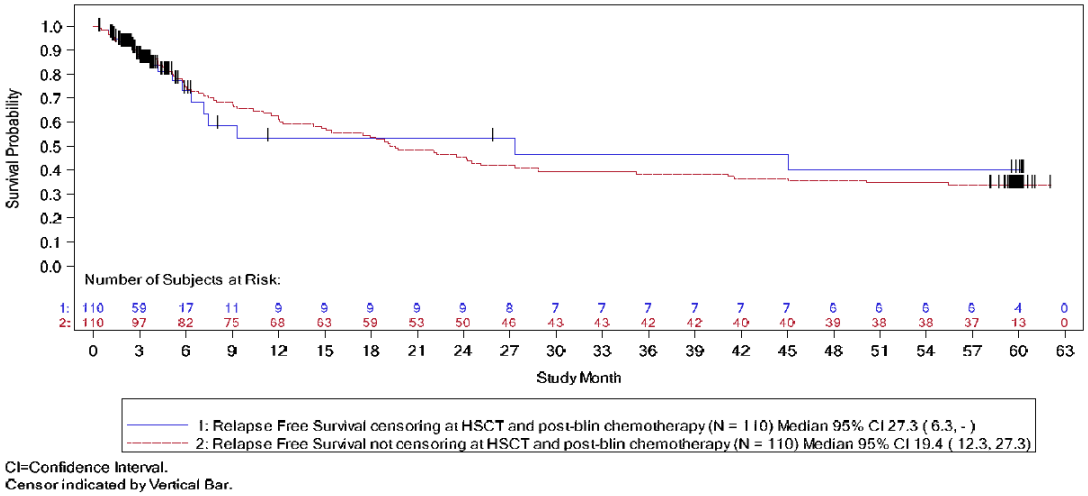

Figure 2 : Survie sans rechute hématologique estimée par la méthode de Kaplan-Meier dans la population Key Sec EP FAS lors de l'analyse finale de l'étude de phase II BLAST

Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires

Lors de l'analyse finale, 67 patients étaient décédés (57,8 %), la médiane de survie globale a été de 33,7 mois, après un suivi médian de 60 mois.

Qualité de vie

Dans l'étude BLAST, la qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide d'un questionnaire spécifique à savoir l'EORTC QLQ-C30. Toutefois, compte tenu du caractère non comparatif de cette étude, aucune conclusion ne peut être retenu sur ce critère et les données seront donc pas présentés dans cet avis.

3.2.2 Étude non comparative de phase II (GRAALL-QUEST) (NCT03709719)

Il s'agit d'une étude de phase II qui évalue la tolérance et l'efficacité d'un traitement de consolidation et d'entretien à base de blinatumomab chez des patients âgés de 18 à 59 ans atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs de cellules B à haut risque[31] en première rémission hématologique complète après un traitement d'induction de chimiothérapie standard et sans atteinte du système nerveux central au moment du diagnostic[32].

A l'appui de ces données le laboratoire a fourni le support de présentation d'une analyse non randomisée intégrant cette étude GRAALL-QUEST[33]. **Compte tenu qu'aucun rapport d'étude clinique,**

[31] Les patients à haut risque sont définis comme des patients présentant un réarrangement du gène KMT2A/MLL, et/ou une délétion intragénique IKZF1 (Ikaros) et/ou un niveau élevé de maladie résiduelle minimale (MRD) après l'induction (MRD≥10^{-4}).

[32] Clinical trial. Blinatumomab in High-risk B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL-QUEST) – (NCT03709719) disponibles en ligne sur : https://clinicaltrials.gov/study/NCT03709719?term=NCT03709719&rank=1

[33] Boiselle et al. Blinatumomab during Consolidation in High-Risk Philadelphia Chromosome (Ph)-Negative B-Cell Precursor (BCP)

protocole ou plan d'analyse statistiques n'a été fourni par le laboratoire, l'analyse méthodologique est extrêmement limitée et aucune conclusion formelle ne peut être tirée de cette étude. Les résultats ne seront donc pas présentés dans cet avis.

3.2.3 Comparaison indirecte de l'étude BLAST (MT103-203) versus une cohorte historique

En l'absence d'étude clinique comparative actuellement disponible de BLINCYTO (blinatumomab) dans l'indication du présent avis, une comparaison indirecte a été réalisée par le laboratoire entre les données de l'étude de phase II BLAST (gel de base du 15/09/2015) à ceux de l'étude 20120148 (cohorte historique).

Objectif et schéma de l'étude 20120148 [NCT02010931][34]

L'objectif principal de cette étude de cohorte rétrospective était de décrire la durée de la réponse complète hématologique, la survie sans rechute hématologique et la survie globale chez des patients adultes atteints de LAL à précurseurs B MRD-positifs avec un traitement standard.

Les données ont été collectées à partir de différentes bases de données de groupes d'études de la LAL en Europe et en Russie. Dans les différents centres, la recherche de la maladie résiduelle faisait partie des protocoles de prise en charge, elle devait être évaluée à une fréquence et avec des techniques de mesure comparables (cytométrie de flux ou PCR). A partir de ces différentes bases, les patients ayant une LAL à précurseurs B avec chromosome Ph- (maladie diagnostiquée entre 2000 et 2013) en rémission hématologique complète (taux de blastes médullaires < 5 % après au moins 3 blocs de chimiothérapie intensive) ont été sélectionnés.

Méthode et résultats de la comparaison indirecte

Comparaisons aux études par ajustement par score de propension

Objectif

L'objectif principal de cette analyse était de comparer les patients traités par blinatumomab dans l'étude MT103-203 à ceux de l'étude historique 20120148 en termes de survie sans rechute et de survie globale après ajustements en utilisant un score de propension. **Seuls les patients LAL-B Phi-MRD+ en 1ère rémission complète ont été retenus pour cette analyse.**

L'objectif secondaire de cette analyse était de comparer les patients traités par blinatumomab de l'étude MT103-203 à ceux de l'étude 20120148 en ce qui concerne la SG après ajustement par score de propension de chaque patient de l'étude et prise en compte de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Effectif

Un total de 287 patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rémission hématologique ont été identifiés, parmi lesquels 182 présentaient les critères de sélection définis afin de correspondre aux patients de l'étude BLAST (patients adultes LAL-B Phi – en RC avec une MDR+). Les 182 patients étaient en première rémission.

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Adult Patients: A Two-Cohort Comparison within the Graall-2014/B Study. Oral Abstract. ASH Annual Meeting and Exposition.

[34] Gökbuget N et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. Hematology. 2019.

Au total, 73 patients (63 %) patients parmi les 116 inclus de l'étude BLAST ont été retenus au regard de leur statut de rémission (première rémission).

Méthode

Un ajustement par scores de propension a été réalisé (à partir de données individuelles), selon la méthode des probabilités inverses de pondération du traitement (inverse probability of treatment weight, IPTW), prenant en compte les covariables. Cette méthode visait à estimer l'ATE (average treatment effect), effet moyen du traitement chez tous (malades des cohorte et essai réunis). En analyse de sensibilité, estimation de l'ATT (average treatment effect on the treated), effet moyen du traitement chez les traités. Afin de prendre en compte l'instabilité engendrée par certains poids extrêmes, la méthode des poids dits « stabilisés » (sIPTW) a été utilisée.

Les covariables incluses dans le modèle final permettant l'estimation des scores de propension comprenaient :

- l'âge au moment du diagnostic primaire,
- le temps écoulé entre le diagnostic primaire et le niveau de base de la MRD,
- le niveau de MRD à l'inclusion ($< 10^{-3}$; $\geq 10^{-3}$; $< 10^{-2}$; $\geq 10^{-2}$ et $< 10^{-1}$),
- le protocole GMALL comme régime de chimiothérapie antérieur,
- le temps écoulé entre le diagnostic primaire et le niveau de MRD à l'inclusion (le niveau de MRD à l'inclusion a été traité comme une covariable continue).

Après avoir calculé les scores de propension (PS) pour chaque patient, l'équilibre sur les scores de propension entre les deux groupes de traitement a été évalué à l'aide de diagrammes en boîte.

Afin d'évaluer l'équilibre des groupes de la pseudo-population il a été considéré qu'une différence moyenne standardisée (SMD) était minime si < 0,10, acceptable si elle était comprise entre 0,10-0,20.

Discussion et résultats

L'analyse de ces données révèle des limites méthodologiques majeures résumées ci-après.

Concernant les comparaisons indirectes :

- seule une partie restreinte de la population d'AMM (patients LAL-B Phi- MRD+ en RC1) a été retenue pour cette analyse ;
- la comparaison indirecte prévue a posteriori contrairement aux recommandations ICH–E10 ; l'analyse de la comparaison indirecte concerne un périmètre restreint (patient en 1ère rémission) de la présente demande de remboursement à savoir patient en 1ère ou 2nd rémission complète ;
- la population contrôle est peu documentée : il s'agit d'une cohorte rétrospective regroupant des données de malades inclus entre 2000 et 2013 dans des protocoles nationaux de différents pays « européens » sans que le mode de recueil, les caractéristiques initiales (en dehors des RC1), et le suivi n'aient été décrits, soulevant un questionnement sur des possibles biais de sélection, mesure, et attrition ;
- la méthode de séléction des variables n'est pas décrite, les variables retenues n'ont pas été identifiées comme variables modificatrices de l'effet traitement ;
- l'impossibilité d'écarter l'absence de confusion résiduelle, compte tenu des déséquilibres constatés entre les deux populations, malgré la pondération par score de propension et méthode de stabilisation, notamment selon la modalité d'analyse de certaines variables (sexe, taux de leucocytes au diagnostic et traitement par chimiothérapie GMALL) ;
- la distribution des scores de propension montre un degré de chevauchement discutable ;

- Les valeurs *p* pour l'analyse des critères d'évaluation primaires et secondaires n'ont pas été présentées et de l'absence de résultats significatifs sur la comparaison indirecte de la survie globale.

Au total, compte tenu des limites méthodologiques décrites ci-dessus, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces comparaisons indirectes dont les résultats ne seront pas présentés dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude de phase II non comparative (BLAST)

Les données de tolérance de l'étude BLAST présentées dans cet avis sont celles issues de l'analyse en date du 28 janvier 2016[35] (suivi médian de 33 mois). **La population de tolérance correspond donc aux patients inclus dans l'analyse FAS (n = 116 patients).**

En population FAS, la totalité des patients (n = 116 patients) avait reçu au moins une dose du traitement et 84 patients (72 %) ont terminé *a minima* le 1er cycle de traitement. L'exposition médiane (min – max) au traitement a été de 55 jours (1 – 113 jours). L'exposition globale en années-patients était de 16,68.

Au total, 100 % des patients (n = 116), ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20 % des patients) ont été la pyrexie (88,8 % ; 103/116), les céphalées (37,9 % ; 44/116), les tremblements (30,2 % ; 35/116), les frissons (25,9 % ; 30/116), la fatigue (24,1 % ; 28/116), les nausées (23,3 % ; 27/116) et les vomissements (22,4 % ; 26/116). A noter que les événements indésirables survenus au cours du traitement, de grade ≥ 3, de grade ≥ 4 et d'issue fatale (grade 5), ont été respectivement de 61,2 % (71/116), 28,4 % (33/116) et 1,7 % (2/116).

Des EI graves ont été rapportés chez 62,9 % des patients (73/116), dont le plus fréquent a été la pyrexie (14,7 % ; 17/116), les tremblements (6,9 % ; 8/116), l'aphasie et l'encéphalopathie (5,2 % ; 6/116 pour chacun d'entre eux).

Des décès sont survenus chez 67 patients (57,8 %) au cours de l'étude. Parmi ceux-ci, 28 décès (24,1 %, 28/116) sont survenus alors que les patients étaient en rémission complète après une ACSH (sur un total de 90 patients ayant reçu une ACSH après avoir commencé le blinatumomab), 4 décès (3,4 %, 4/116) sont survenus alors que les patients étaient en rémission complète sans avoir reçu d'ACSH (sur un total de 26 patients n'ayant pas reçu d'ACSH), et des décès après une rechute sans ACSH, avant ACSH et après ACSH ont été rapportés chez 12 patients (10,3 %, 12/116 chacun). Sur ces 67 décès, 2 patients (1,7 %, 2/116) sont décédés à la suite d'un événement indésirable survenu dans les 30 jours suivant la dernière dose de blinatumomab. Il s'agit d'une pneumonie atypique et une hémorragie sous-durale.

Trente-six patients (31,0 %) ont eu des EI ayant entrainé **l'arrêt du traitement**. Les événements indésirables apparus au cours du traitement (≥ 2 % des patients) et ayant entraîné l'interruption du traitement ont été la pyrexie (7,8 % ; 9/116), l'aphasie, l'encéphalopathie, le surdosage et les tremblements

[35] Les événements indésirables n'étaient pas collectés pendant la phase de suivi de la mortalité, sauf pour les décès qui ont été mis à jour lors de l'analyse finale en date du 10/06/2019

(3,4 % ; 4/116 pour chacun), ainsi que l'augmentation de l'ALAT, l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et les frissons (2,6 % ; 3/116 pour chacun).

Parmi les EI d'intérêt :

➔ **Événements neurologiques :**

- 52,6 % (61/116) des patients ont eu des troubles neurologiques.
- les événements neurologiques les plus fréquemment identifiés (≥ 5 % des patients) ont été les tremblements (30,2 % ; 35/116), l'aphasie (12,9 % ; 15/116), les vertiges (7,8 % ; 9/116), l'ataxie et la paresthésie (6 % ; 7/116 pour chacun), et l'encéphalopathie (5,2 % ; 6/116).
- des événements indésirables graves liés aux événements neurologiques ont été rapportés chez 21,6 % des patients (25/116), dont des tremblements, aphasies, encéphalopathies ainsi que des crises.

➔ **Infections :**

- des infections ont été rapportées chez 41,4 % (48/116) des patients dont les plus fréquentes rapportées (chez ≥ 5 % des patients) ont été les infections liées à un dispositif médical (DM) et les rhinopharyngites (6,9 % ; 8/116 pour chacune d'entre elles), ainsi que les infections des voies respiratoires supérieures (5,2 % ; 6/116) ;
- des événements indésirables graves liés aux infections ont été observés chez 12,9 % des patients (15/116), dont des infections liées à un DM et les infections à staphylocoques.

➔ **Syndrome de relargage des cytokines (SRC) :**

- un SRC est survenu chez 3,4 % des patients (4/116) (dont 1,7 % ont eu un SRC de grade 3 et aucun SRC de grade 4) ; les cas de SRC sont tous survenus au cours du cycle 1 ;

➔ **Cytopénies :**

- plus d'un quart des patients (27,6 % ; [32/116]) ont eu des cytopénies. Les cytopénies les plus fréquemment identifiées (≥ 5 % des patients) ont été la neutropénie (15,5 % ; 18/116), la leucopénie (6,9 % ; 8/116), l'anémie (6,0 %, 7/116) et la thrombocytopénie (5,2 % ; 6/116) ;
- des cytopénies graves ont été observées chez 6,9 % (8/116) des patients. Les cytopénies graves (> 2 patients) ont été des neutropénies (4,3 % ; 5/116).

3.3.2 Plan de gestion du risque

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

Risques importants identifiés	– Évènements 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

CSH : cellules souches hématopoïétiques.

3.4 Données d'utilisation

Données relatives aux ATU

La spécialité BLINCYTO (blinatumomab) disposait d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative de juillet 2012 au 29 février 2016, ainsi qu'une ATU de cohorte à partir du 1er octobre 2015 dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rémission hématologique complète, définie par un taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive, et avec présence d'une maladie résiduelle minimale (MRD) à un taux supérieur ou égal à 10^{-4}. Une extension d'indication de l'ATU de cohorte a été octroyée le 22 octobre 2015 par l'ANSM dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. L'ATU de cohorte a débuté le 23 novembre 2015, avec un premier patient inclus le 24 novembre 2015, et a pris fin le 29 février 2016. Au total, depuis le début de l'ATU de cohorte, 45 patients ont reçu un avis favorable d'accès au traitement. Concernant la pathologie, 28 patients (62,2 %) présentaient une LAL avec une maladie résiduelle minimale (MRD) a un taux supérieur ou égal à 10^{-4} et 17 patients (37,8 %) présentaient une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. Parmi les 45 patients inclus, 4 avaient déjà été traités par blinatumomab 30,3 µg dans le cadre d'une ATU nominative. Enfin, il est à noter que 15 patients ont eu au moins un événement indésirable, 8 patients ont eu au moins un événement indésirable grave et 7 patients ont fait l'objet d'au moins un événement indésirable ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Le laboratoire a transmis les données d'une étude multicentrique rétrospective (FRENCH-CYTO[36]), ayant pour objectif d'étudier l'efficacité et la tolérance du blinatumomab chez des patients adultes traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B dans le cadre du programme français d'utilisation compassionnelle. Au sein des 80 patients traités dans le cadre d'une ATU entre 2012 et 2016, 73 patients ont été inclus dans l'étude rétrospective. La majorité des patients (52,1 % ; n = 38) était en 1ère rechute et plus (dont 24 en première rechute) et 35 patients (44,9 %) quant à eux en première réponse complète (cohorte MRD+). De plus, 32 patients (91,4 %) de la cohorte MRD+ et 27 patients (71,0 %) de la cohorte en rechute étaient Phi-. Dans la cohorte MRD+, il a été observé une réponse complète de la MRD chez 31 patients (88,6 %). Associé au fait que 23 patients (65,7 %) ont eu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La médiane de SG et de survie sans rechute (SSR) n'étaient pas atteintes après un suivi de 3,6 ans. A noter que chez les 4 patients n'ayant pas eu de réponse complète du MRD, deux disposaient d'un statut MRD pré-blinatumomab ≤ 1 %. La survie sans récidive à 3 ans a été respectivement de 33 %, 58 % et 78 % pour les taux de MRD > 1 %, 0,1-1 % et < 0,1 % avant le blinatumomab. Quant à la SG à 3 ans, elle a été de 33 %, 58 % et 86 % respectivement pour une MRD > 1 %, entre 0,1-1 % et < 0,1 %.

[36] Cabannes-Hamy, Aurelie et al. "High tumor burden before blinatumomab has a negative impact on the outcome of adult patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. A real-world study by the GRAALL." Haematologica vol. 107,9 2072-2080. 1 Sep. 2022

Les données de tolérance ont montré un SRC de grades 1-2 chez 11 % des patients (n = 4), une neurotoxicité de grades 1/2 chez 14 % des patients (n = 5) et de grade ≥ 3 chez 2 % des patients (n = 1).

Rapport de tolérance périodique

Le 15ème *Periodic Safety Update Report* (PSUR) de la spécialité BLINCYTO (blinatumomab) en date du 30/01/2023 couvre la période du 3 décembre 2021 au 2 décembre 2022. Le nombre de patients cumulés exposés à blinatumomab est de 1 456 patients dans le cadre d'essais cliniques, soit un équivalent 307,5 patients/année et un total de 5 365 patients traités par blinatumomab depuis son autorisation, soit 700 patients/année. Pendant la période couverte par le PSUR, aucun signal ou action ont été observés ou réalisés.

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 :

➔ Dans l'indication évaluée :

Sans objet.

➔ Dans d'autres indications :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
E1910 (NCT02003222)	Etude de phase III randomisée en ouvert évaluant l'intérêt du blinatumomab en association a une chimiothérapie versus un traitement par chimiothérapie, en consolidation chez des patients adultes (≥ 30 et ≤ 70 ans) atteints de LAL B CD19+ Phi- avec une MRD négative.	4ème trimestre 2023*
Golden Gate (360) (NCT04994717)	Etude de phase III randomisée et contrôlée, évaluant le blinatumomab en induction et en consolidation, en alternance avec une chimiothérapie de faible intensité, par rapport aux chimiothérapies, chez des patients ≥ 40 ans atteints de LAL B CD19+ Phi-.	2028

* Date estimée de finalisation de l'étude : 04/12/2024 (source : Combination Chemotherapy With or Without Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed BCR-ABL-Negative B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia - Tabular View - ClinicalTrials.gov)

4. Discussion

Les données disponibles à l'appui de la présente demande de remboursement reposent principalement sur les résultats d'une étude de phase de phase II (étude BLAST), non comparative.

A la date du gel de base de l'analyse principale, une réponse complète de la MRD a été obtenue au cours du premier cycle chez 77,9 % (88/113 ; $IC_{95\%}$ [69,1 ; 85,1]) dans la population Prim EP FAS. A la date de l'analyse principale du critère de jugement secondaire hiérarchisé, le pourcentage de patients sans rechute hématologique à 18 mois, censurés au moment de l'ACSH ou de la chimiothérapie post-blinatumomab, a été de 53 % (IC95% : [32 ; 70]) dans la population Key Sec EP FAS.

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

- le design non comparatif de l'étude BLAST et les limites méthodologiques de la comparaison indirecte fournie **ne permettent qu'une estimation absolue de l'effet de BLINCYTO (blinatumomab), et non de son efficacité relative vis-à-vis des alternatives thérapeutiques** ;
- le critère de jugement principal de l'étude repose sur la négativation d'un marqueur biologique (MRD) qui n'est pas un critère de substitution validé[37] ce qui limite les conclusions sur l'efficacité clinique du produit ;
- l'estimation de la proportion de patients sans rechute à partir d'une courbe de Kaplan-Meier est biaisée du fait du risque en compétition des patients décédés sans rechute hématologique (voire greffés ou ayant reçu une chimiothérapie ultérieure) ;
- le profil de tolérance de l'étude BLAST est notamment marqué par un nombre important d'EI de grade ≥ 3 (62,9 % des patients) ;
- l'étude BLAST a inclus une population hétérogène composée à la fois de patients en 1ère ligne et en rechute avec un pronostic d'évolution de la maladie plus important ;
- l'interférence sur les résultats avec l'effet propre de l'allogreffe ou non.

Par ailleurs, la dose de blinatumomab administrée chez les patients de l'étude pivot BLAST (15 microgrammes/m^2/jour) n'est pas entièrement superposable à celle de l'AMM (28 microgrammes/jour), néanmoins ces posologies ont été jugées équivalentes selon le RCP (rubrique 5.1).

Les données observationnelles de pratique courante transmises (étude FRENCH-CYTO), sur un panel de 73 patients traités par BLINCYTO (blinatumomab) dans le cadre de son ATU entre 2012 et 2016, semblent cohérentes en termes d'efficacité (survie sans rechute et survie globale) et de tolérance avec les résultats obtenus dans les études cliniques non comparatives réalisées. Toutefois, le caractère rétrospectif de cette étude limite l'interprétation de ces données au regard des limites méthodologiques qui sont associées (eg : biais de sélection, biais de confusion, incertitude quant à la qualité du recueil des données d'efficacité…).

La comparaison indirecte fournie au dossier, disposant de biais méthodologique allant à l'encontre de la fiabilité intrinsèque et effectuée entre l'étude pivot et des données historiques collectées à posteriori, ne permettent pas de tirer de conclusion quant à la place du BLINCYTO (blinatumomab) dans la stratégie thérapeutique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées à une étude de phase II non comparative ne permettant pas de tirer des conclusions robustes sur l'apport thérapeutique du blinatumomab par rapport aux alternatives disponibles dans le champ de l'indication sollicité pour la prise en charge, l'impact sur la morbi-mortalité ainsi que sur la qualité de vie de BLINCYTO (blinatumomab) n'est à ce jour pas démontré.

[37] Selon l'EPAR, la pertinence de la réponse à la MRD en tant que critère de substitution d'être établie par des preuves solides basées sur une corrélation documentée et mesurable entre le statut de la MRD et des critères d'évaluation validés tels que la SG ou la SSP. Source : European Public Assessment Report de BLINCYTO du 18 janvier 2019, disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/blincyto-h-c-3731-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf

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

BLINCYTO (blinatumomab) est une option thérapeutique dans le cadre d'une Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-), chez les patients en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1%.

Compte tenu de l'absence de données comparatives méthodologiquement robustes, la place de BLINCYTO (blinatumomab) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques disponibles ne peut pas être précisée.

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

- La leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Ph- est une hémopathie maligne grave. Caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. La conséquence est l'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes. Il s'agit d'une maladie qui engage le pronostic vital à court terme.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Bien qu'aucune donnée concrète démontrant l'efficacité clinique de BLINCYTO (blinatumomab) par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles en première et seconde rémission complète, en complément le profil de tolérance du blinatumomab est marqué de plus par un nombre important d'EI de grades ≥ 3 (62,9 % des patients). Le rapport efficacité/effets indésirables est jugé important.
- Il s'agit d'une option thérapeutique dans le cadre d'un traitement de consolidation après une rémission complète.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la faible incidence et de la gravité dans le cadre d'une rechute,
- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments disponibles,
- de l'absence de réponse au besoin identifié :
  - impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie à ce jour non démontré ;
  - l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins et/ou sur le parcours de soins en l'absence de donnée robuste permettant de l'étayer.

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) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BLINCYTO (blinatumomab) 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

Compte tenu :

- de l'absence de données comparatives robustes, d'une interférence avec l'effet propre de l'allogreffe et de l'absence de démonstration robuste de la pertinence clinique du critère de jugement principal (réponse complète de la MRD) ne permettant pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique de BLINCYTO (blinatumomab) par rapport aux alternatives disponibles chez les patients adultes atteints d'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 ;
- d'un profil de tolérance marqué notamment par la survenue fréquente de troubles neurologiques, d'infections ainsi que de syndrome de relargage des cytokines (3,4 % des patients) ;
- d'un besoin médical partiellement couvert avec un intérêt à disposer d'une alternative supplémentaire chez des patients en consolidation d'un traitement post induction ;
- et dans l'attente des résultats de l'étude de phase III (E1910) comparant blinatumomab en association à une chimiothérapie versus un traitement par chimiothérapie, en consolidation chez des patients adultes (≥ 30 et ≤ 70 ans) atteints de LAL B CD19+ Phi- avec une MRD négative ;

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, BLINCYTO (blinatumomab) 38,5 µg, poudre pour solution à diluer et solution pour perfusion, en monothérapie, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes présentant une Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1 %.

5.5 Population cible

La population cible de BLINCYTO (blinatumomab) correspond aux patients adultes présentant une Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1 %.

Selon les dernières données du réseau Francim[38], l'incidence de la LAL est estimée à 900 nouveaux cas en 2018, dont 432 patients ayant plus de 19 ans. Au regard de l'avis de la Commission de la transparence lors de l'évaluation de BLINCYTO (blinatumomab) le 15 juin 2022[39], 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, soit 207 à 312 patients.

En ce qui concerne **la première rémission complète**, il est estimé qu'entre 90 % et 94 % des patients sont en première rémission complète[40], de plus la MRD est positive chez 10 à 50 % des patients[41,42]. Ainsi, la population cible de BLINCYTO (blinatumomab) chez des patients adultes présentant une Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une MRD positive égale ou supérieure à 0,1 % est estimée entre 18 et 147 patients.

A propos de la **seconde rémission complète**, la proportion de patients étant en rechute ou réfractaire au traitement varie entre 50 % et 55 %[43]. Il est observé qu'approximativement la moitié des patients obtiennent une seconde rémission complète. L'estimation du taux de patients en MRD+ lors de la seconde rémission complète est peu documentée, cependant selon les avis, une MRD + surviendrait dans la majorité des cas pour ces patients. La population cible de BLINCYTO (blinatumomab) chez des patients adultes présentant une Leucémie Aigüe Lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en seconde rémission complète avec une MRD positive égale ou supérieure à 0,1 % est estimée entre 52 et 86 patients.

La population cible dans le cadre de l'indication de l'AMM est estimée entre 70 et 233 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

[38] Le Guyader-Peyrou Sandra et al, Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 – volume 2 : hémopathies malignes, 5 juillet 2019

[39] HAS. Avis de la HAS du 15/05/2022 relatif à BLINCYTO (blinatumomab). Disponible en ligne sur : Haute Autorité de Santé - BLINCYTO (blinatumomab) (has-sante.fr)

[40] Françoise Huguet et al., Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. JCO 36, 2514-2523(2018).

[41] Françoise Huguet. Maladie résiduelle dans la leucémie aiguë lymphoblastique de l'adulte : aspects cliniques. Hématologie. 2020;26(1):39-50.

[43]Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood. 5 avr 2018;131(14):1522-31

[44] HAS. Avis CT de BESPONSA du 7 février 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16460_BESPONSA_PIC_INS_Avis3_CT16460.pdf

© Haute Autorité de santé – mai 2024