AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

blinatumomab

BLINCYTO 38,5 microgrammes,

poudre pour solution à diluer et solution pour perfusion

Modification des conditions de l'inscription : réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 22 juillet 2026

- **Leucémie aiguë lymphoblastique**
- **Adulte**
- **Secteur : Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « 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 »	
Place dans la stratégie thérapeutique	BLINCYTO (blinatumomab) est un traitement de la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire. BLINCYTO (blinatumomab) occupe une place croissante dans la stratégie thérapeutique de la LAL-B Ph−. Initialement positionné uniquement dans les formes en rechute ou réfractaires exprimant le CD19, conformément aux recommandations de l'ESMO 2024, son utilisation s'étend désormais à des stades plus précoces de la maladie. Les recommandations du NCCN 2026 le positionnent dès la première ligne, en phase de consolidation, comme traitement préférentiel de la LAL-B Ph−, en monothérapie ou en séquence avec une chimiothérapie multi-agents, quel que soit le statut de la maladie résiduelle minimale.
Service médical rendu (SMR)	La Commission estime que les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du service médical rendu formulée dans l'avis précédent du 25 octobre 2017. **IMPORTANT dans l'indication :** « dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire ».
Intérêt de santé publique (ISP)	Les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier les appréciations précédentes de la Commission. BLINCYTO (blinatumomab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	La Commission estime que les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu formulée dans l'avis précédent du 25 octobre 2017.

	ASMR IV : Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.
Population cible	La population cible est estimée à 100 à 170 cas par an.
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 10

3.1 Données disponibles 10

3.2 Synthèse des données d'efficacité 11

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 25/10/2017) 11

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation 13

3.2.3 Etude 20150136 14

3.3 Profil de tolérance 17

3.4 Modification du parcours de soins 19

3.5 Programme d'études 19

4. Discussion 20

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 21

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 21

5.2 Service Médical Rendu 21

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu 22

5.4 Population cible 22

5.5 Autres recommandations de la Commission 22

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 – Juillet 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Etude post-inscription : réévaluation
Précisions	Lors de la réévaluation de cette spécialité le 25/10/2017[1] (évaluation première datant du 03/02/2016), la Commission a émis le souhait de disposer de données en pratique réelle française dans un délai maximal de 2 ans, compte tenu des incertitudes sur le positionnement de blinatumomab dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire, par rapport à l'allogreffe de CSH à la suite des résultats de l'étude TOWER. La Commission de la Transparence lui a attribué un **SMR important** et une **ASMR IV**. A noter que le retard de mise à disposition des données de l'étude TOWER a été repoussée au premier semestre 2025, en raison des difficultés d'inclusion rencontrées pendant la pandémie de la COVID-19.
Indication concernée par l'évaluation	**Indication de l'AMM :** « 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 »
DCI (code ATC) **Présentations concernées**	blinatumomab (code ATC : L01FX07) **BLINCYTO 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion** – 1 flacon (poudre de Blincyto) + 1 flacon (solution de stabilisant) (CIP : 34009 550 134 7 1)
Listes concernées	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AMGEN SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	**Date initiale : 23/11/2015 (procédure centralisée)** **18/06/2018 : transformation de l'AMM conditionnelle en AMM pleine et entière.** **Dans le cadre de cette AMM, une obligation de mesures post-autorisation a été mise en place : étude de sécurité post-autorisation (PASS) non interventionnelle. Etude 20150136 : étude observationnelle sur l'efficacité et la sécurité du blinatumomab, son utilisation et les pratiques de traitement.** Date des rectificatifs et teneur : – 18/01/2019 : extension d'indication « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde ré mission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1 % » – 23/01/2025 : extension d'indication faisant l'objet du présent avis, à savoir « en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation des patients adultes nouvellement diagnostiqués atteints d'une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif » 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).

[1] Avis de la Commission de Transparence des spécialités BLINCYTO (blinatumomab) du 25/10/2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16074_BLINCYTO_PIC_REEV_Avis3_CT16074.pdf (consulté en ligne le 02/07/2026).

	Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– **Conditions de prescription et de délivrance** • Liste I – **Statuts particuliers** • Médicament en réserve hospitalière (RH). • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	Un cycle de traitement de consolidation par BLINCYTO est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion intraveineuse continue, suivis par une période de repos sans traitement de 14 jours (2 semaines). Les patients peuvent recevoir jusqu'à 4 cycles de traitement de consolidation par BLINCYTO. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps bispécifique anti-CD19 et anti-CD3.
Mécanisme d'action	Le blinatumomab est un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T (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 : **Pour les États-Unis :** BLINCYTO (blinatumomab) a obtenu une AMM dans l'indication « for the treatment of relapsed or refractory CD19-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adult and pediatric patients ». **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, 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 présen tant 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 évalué BLINCYTO (blinatumomab) dans l'indication suivante** « 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 un ASMR IV (Avis du 25/10/2017)[2].

Par ailleurs, la CT a déjà évalué BLINCYTO (blinatumomab) chez les patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 mois à 1 an :

- « 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 » et lui a attribué un SMR important et une ASMR IV (avis du 25/06/25[2])
- « 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 » et lui a attribué un SMR important et une ASMR III (avis du 25/06/25[2]).

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 08/01/2020[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 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[4]).

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 03/02/2016), réévalué à deux reprises lui octroyant un SMR important et une ASMR IV (Avis du 15/06/2022[5]) ;

---

[2] Avis de la Commission de Transparence des spécialités BLINCYTO (blinatumomab) du 25/06/2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21291_BLINCYTO_PIC_EI_pediatrique_LAL_AvisDef_CT21291.pdf (consulté en ligne le 02/07/2026).

[3] Avis de la Commission de Transparence des spécialités 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 (consulté en ligne le 02/07/2026).

[4] Avis de la Commission de Transparence des spécialités BLINCYTO (blinatumomab) du 15/12/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19415_BLINCYTO_PIC_EI_Avisdef_CT19415.pdf (consulté en ligne le 02/07/2026).

[5] Avis de la Commission de Transparence des spécialités 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 (consulté en ligne le 02/07/2026).

	« 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 15/05/2024[6]) ; « BLINCYTO est indiqué dans le traitement de consolidation des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR III (avis du 25/06/2025[7]).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et adoption : 22 juillet 2026. • Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne rare caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. La LAL peut être classée en fonction de la lignée d'appartenance des blastes : la LAL de la lignée B est la plus fréquente, représentant environ 85 % des cas chez l'enfant et 75 % chez l'adulte. Il s'agit d'une pathologie hétérogène cliniquement et biologiquement. La présence d'un chromosome Philadelphie est fréquente chez l'adulte et doit être 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 – Measurable Residual Disease) (correspond à la détection d'une persistance de cellules blastiques anormales chez un patient en rémission).

La MRD est identifiée comme le principal facteur prédictif de rechute et de survie globale. L'association est d'autant plus forte que la MRD est élevée précocement (supérieure à 10^{-3} en post induction, supérieure à 10^{-4} à mi consolidation, détectable en pré-greffe).

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

La présentation clinique de la LAL est non spécifique et peut se traduire notamment par une asthénie, de la fièvre, 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 patient.

[6] Avis de la Commission de Transparence des spécialités BLINCYTO (blinatumomab) du 15/05/2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20605_BLINCYTO_PIC_INS_AvisDef_CT20605.pdf (consulté en ligne le 02/07/2026)

[7] Avis de la Commission de Transparence des spécialités BLINCYTO (blinatumomab) du 25/06/2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21275_BLINCYTO_PIC_EI_LALconsolidation_AvisDef_CT21275.pdf (consulté en ligne le 02/07/2026).

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), 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 femme.

Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018, dont 57 % chez l'homme, la LAL représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte.

Selon les études, environ 40 % des patients adultes atteints d'une LAL rechuteront après une première ligne de traitement.

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

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 2026[8] (National Comprehensive Cancer Network), de l'ESMO 2024 (European Society for Medical Oncology) et de l'ELN 2024[9] (European Leukemia Net), le traitement des LAL-B à chromosome Philadelphie négatif est à visée curative, sauf exception, et repose sur :

- **Une phase d'induction :** une polychimiothérapie intensive, dont celles recommandées sont le protocole ECOG1910, CALGB 8811, GRAALL-2005, Hyper-CVAD et autres. A noter que l'ELN 2024 recommande l'utilisation de vincristine, de stéroïdes, d'une anthracycline et d'asparaginase. Les molécules utilisées et ayant l'AMM sont notamment le cyclophosphamide, la vincristine, plusieurs asparaginases, certaines anthracyclines, le méthotrexate, la cytarabine, l'étoposide, la 6-mercaptopurine et les corticostéroïdes.

  Au regard du protocole de prise en charge du GRAALL en vigueur (étude GRAALL-2014/B et sous étude imbriquée GRALL-QUEST) ainsi que les dernières recommandations du NCCN

[8] Recommandations NCCN 2026. Disponible sur : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf

[9] Recommandations ELN 2024. Disponible sur : https://www.leukemia-net.org/sites/leukemia-net/content/e58/e352/e366/e11505/GoekbugetetalManagementofALLinAdults2023ELNRecommendationsfromaEuropeanExpertPanelblood_bld-2023-023568-main.pdf

2026 de l'ESMO 2024, une quantification de la MRD doit être effectuée chez tous les patients en première rémission complète.

- **Une phase de consolidation** est administrée aux patients en réponse complète. Les protocoles de consolidation restent hétérogènes et reposent notamment, selon les recommandations de l'ELN 2024, sur des cycles de chimiothérapie associant méthotrexate à haute dose, cytarabine à haute dose, asparaginase pégylée et antimétabolites. Toutefois, les recommandations récentes, notamment celles du NCCN 2026, ont modifié la stratégie post-rémission de la LAL-B avec chromosome Philadelphie négatif en intégrant le **blinatumomab** comme option préférentielle de consolidation, en association à la poursuite d'une polychimiothérapie ou en monothérapie lorsque celle-ci est contre-indiquée, quel que soit le statut de la maladie résiduelle minimale (MRD). Cette évolution s'inscrit dans une stratégie de traitement de plus en plus guidée par l'identification précoce des marqueurs de surface, notamment CD19 et CD20, et par la réponse MRD, qui contribue également à orienter l'indication éventuelle d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients éligibles.
- **En phase de maintenance** : L'ELN 2024 recommande sa mise en place. Les principaux traitements sont le méthotrexate et la 6-mercaptopurine. La prophylaxie intrathécale fait partie du schéma thérapeutique.

Les patients présentant une MRD négative sont ainsi traités en phase de consolidation par poursuite de polychimiothérapies intensives pendant 6 à 8 mois. Les schémas de polychimiothérapie de consolidation divergent selon les protocoles mais reposent sur les mêmes molécules. Malgré ces traitements, le risque de rechute et de décès persiste en première rémission complète, puisque la survie globale chez les patients pris en charge par la chimiothérapie de consolidation standard seule est de l'ordre de 60 % à 70 % et la survie sans rechute de 58,5 % à 5 ans.

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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de BLINCYTO (blinatumomab) sont tous les traitements utilisés dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
BESPONSA (inotuzumab ozogamicine) Pfizer	Non	En monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Phi+) doivent être un échec de traitement avec au	07/02/2018 (inscription) 21/09/2022	Important Uniquement dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-)	ASMR V par rapport à la chimiothérapie	Oui

		moins 1 inhibiteur de tyrosine kinase (ITK).				
TECARTUS (brexucabtagene autoleucel) Gilead Sciences	Non	Traitement des patients adultes âgés de 26 ans et plus atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à cellules précurseurs B réfractaire ou en rechute.	15/02/2023 (inscription)	Important Uniquement dans le traitement des patients adultes de 26 ans et plus présentant une LAL-B en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement antérieures	ASMR V dans la stratégie thérapeutique actuelle	Oui
KYMRIAH (tisagenlecleucel) Novartis Pharma	Non	Enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans inclus atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus	12/12/2018 (inscription) 24/03/2021 06/09/2023	Important	ASMR III dans la stratégie thérapeutiq ue	Oui

➔ **Traitements non-médicamenteux**

La greffe allogénique de cellules souches (CSH) fait partie des options thérapeutiques de la LAL B.

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de BLINCYTO (blinatumomab) dans la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL Phi B -) en rechute ou réfractaire avait principalement reposé sur une étude de phase III (TOWER) randomisée, ouverte, comparative versus un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur sur la survie globale, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité sur la survie globale de blinatumomab par rapport à un traitement standard chez des patients adultes atteint de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B sans chromosome Philadelphie (LAL B Phi-) en rechute ou réfractaire. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 25/10/2017 sont rappelés ci-après.

Pour rappel, la Commission avait souhaité dans son avis du 25/10/2017 que des données soient obtenus en pratique réelle française, dont les objectifs étaient de préciser :

- **les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge des patients, les traitements antérieurs, la durée de traitement, le délai jusqu'à l'allogreffe, le type de greffons, ainsi que tous les éléments pris en considération pour décider de procéder ou non à une allogreffe,**
- **l'impact de BLINCYTO (blinatumomab) en post allogreffe de CSH sur le taux et la date de rechute ainsi que toute donnée de morbi-mortalité post-greffe.**

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats de l'étude européenne 20150136, mise en place dans le cadre du suivi de la sécurité post-

AMM (Post Authorisation Safety Study 'PASS') à la demande de l'EMA et qui fait l'objet de la réévaluation et du présent avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 25/10/2017)

Pour rappel, la Commission a réévalué le blinatumomab dans l'indication « blinatumomab est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire ».

L'étude TOWER est une étude de phase III, randomisée, ouverte, comparative versus un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur sur la survie globale et dont l'objectif principal est de démontrer la supériorité sur la survie globale de blinatumomab par rapport à un traitement standard chez des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B sans chromosome Philadelphie (LAL B Phi-) en rechute ou réfractaire.

Concernant les analyses d'efficacité du blinatumomab :

Les patients ont reçu soit blinatumomab, soit un protocole de chimiothérapie laissé aux choix de l'investigateur parmi 4 protocoles prédéfinis selon le même schéma d'administration : 2 cycles de traitement d'induction puis jusqu'à 3 cycles de consolidation supplémentaire et jusqu'à 12 mois de traitement d'entretien sous réserve d'avoir obtenu/maintenu une réponse médullaire au cours de la phase de traitement précédente.

Au total, **405 patients ont été randomisés** : 271 dans le groupe blinatumomab et 134 dans le groupe traitement standard et 29/405 (7 %) patients n'ont pas reçu de traitement (4/271 [1,5 %] dans le groupe blinatumomab et 25/134 [18,7 %] dans le groupe traitement standard). Une proportion plus élevée de déviations majeures au protocole a été observée dans le groupe blinatumomab par rapport au groupe traitement standard (18,5 % versus 9 %, principalement en raison d'erreur de posologie et d'administration dans le groupe blinatumomab).

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient : âge médian de 37 ans (11,9 % âgés de 65 ans ou plus) ; 59 % d'hommes. Près de 85 % des patients avaient un bon état général ou un état général conservé (statut de performance ECOG de 0 à 1). Un total de 41,7 % (169/405) des patients étaient réfractaires au premier traitement d'induction ou au traitement de rattrapage et 27,9 % (113/405) des patients étaient en première rechute avec une première rémission ayant duré moins de 12 mois. Ont été inclus 73/405 patients (18 %) réfractaires primaires. Environ un tiers (34,6 % ; 140/405) des patients avaient reçu une allogreffe de CSH comme traitement antérieur. La chimiothérapie de rattrapage la plus fréquemment attribuée (41,7 % ; 56/134) à la randomisation a été le schéma à base de FLAG ± anthracyclines, ce qui est conforme aux recommandations de l'ESMO 2016 et aux pratiques françaises d'après l'avis des experts.

Lors de l'analyse principale, après un suivi médian de 11,8 mois dans les deux groupes**, la supériorité de blinatumomab versus le groupe traitement standard a été démontrée sur la survie globale** (critère de jugement principal). La médiane de survie globale a été de 7,7 mois (IC95% [5,6 ; 9,6]) dans le groupe blinatumomab versus 4,0 mois (IC95 % [2,9 ; 5,3]) dans le groupe chimiothérapie, soit une différence absolue de +3,7 mois en faveur de blinatumomab (HR =0,71 ; IC95 % [0,55 ; 0,93]) avec p=0,012 (inférieur au seuil prédéfini de 0,0183).

Au cours des 12 premières semaines de traitement :

- le taux de rémission complète (RC) a été plus élevé dans le groupe blinatumomab que dans le groupe traitement standard : 33,6 % (91/271) versus 15,7% (21/134) (p<0,001)
- le taux de rémission complète avec récupération hématologique (RC/RCh/RCi) a également été plus élevé dans le groupe blinatumomab : 43,9% (119/271) versus 24,6 % (33/134) (p<0,001)
- le taux de négativation de la maladie résiduelle a été plus élevé dans le groupe blinatumomab que dans le groupe traitement standard : 62,2 % (74/119) versus 48,5 % (16/33).

S'agissant du recours à l'allogreffe et à titre exploratoire :

- pour l'ensemble des patients inclus, le recours à l'allogreffe a été similaire : 65/271 (24,0 %) dans le groupe blinatumomab et 32/134 (23,9 %) dans le groupe traitement standard. Ce taux de recours à l'allogreffe dans le groupe blinatumomab est similaire à celui observé dans l'étude non comparative MT103-211 (25,4 % ; 48/189).
- pour les 152 patients (119 + 33) ayant eu une RC/RCh/RCi au cours des 12 premières semaines de traitement, le taux de recours à l'allogreffe a été plus faible dans le groupe blinatumomab : 50/119 (42 %) versus 18/33 (54,5%).

Le délai médian entre l'obtention de la RC/RCh/RCi et l'allogreffe a été plus long dans le groupe blinatumomab : 11,3 mois (IC95 % [5,2 ; non estimable]) et de 3,6 mois (IC95 % [2,3 ; 7,2]) dans le groupe traitement standard.

Chez les 50 patients ayant eu une RC/RCh/RCi dans les 12 premières semaines puis ayant eu une allogreffe de CSH sans avoir recours à un autre traitement anti-leucémique, la mortalité à 100 jours post greffe dans le groupe blinatumomab a été plus élevée que dans le groupe traitement standard (12,4 % versus 0 %), et a été similaire à celle observée initialement dans l'étude non comparative MT103-211 (11 %).

Concernant les analyses de tolérance :

Le profil de tolérance était cohérent avec celui observé lors de l'évaluation initiale avec une toxicité neurologique et un syndrome de relargage des cytokines plus élevés dans le groupe blinatumomab (61,0% versus 49,5% et 16,1% versus 0% respectivement). L'incidence des EI graves apparus sous traitement a également été plus élevée dans le groupe blinatumomab que dans le groupe traitement standard (61,8% versus 45,0%). Des cas de pancréatites pouvant mettre en jeu le pronostic vital ont été identifiés depuis la précédente évaluation.

Discussion

Bien qu'une supériorité sur la survie globale (7,7 mois versus 4,0 mois) et sur le taux de rémission hématologique (43,9 % versus 24,3 %) ont été observées dans le groupe blinatumomab par rapport au groupe traitement standard, des incertitudes sur l'apport réel du blinatumomab ont été soulevées. En effet, l'objectif du traitement des patients est d'induire une rémission hématologique afin de conduire les patients vers l'allogreffe de CSH, considérée à l'époque, comme une meilleure opportunité thérapeutique dans la population ciblée par blinatumomab.

Néanmoins, on constate que dans le groupe blinatumomab et comparativement au groupe traitement standard :

- le taux d'allogreffe de CSH a été plus faible (42,0 % versus 54,5 % chez les patients atteignant une RC/RCh/RCi), alors que les réponses hématologiques (RC/RCh/RCi) et moléculaires (MRD négative) ont été plus élevées dans le groupe blinatumomab ;
- l'accès à l'allogreffe de CSH a été plus long dans le groupe blinatumomab suite à la réussite de la RC/RCh/RCi (11,3 mois versus 3,6 mois) ;

- la mortalité à 100 jours post allogreffe sans avoir recours à un autre traitement anti-leucémique a été plus élevée (4 décès versus 0 décès), mais ces pourcentages ne reflètent pas les taux de mortalité attendus à ce stade selon les experts.

Ces données ont soulevé également une incertitude sur la place dans la stratégie thérapeutique de blinatumomab par rapport à l'allogreffe de CSH dans la mesure où :

- les résultats de TOWER n'ont pas permis pas de positionner BLINCYTO (blinatumomab) comme la meilleure alternative thérapeutique pour conduire les patients à l'allogreffe puisque le recours à l'allogreffe a été identique voir inférieur dans le groupe blinatumomab en cas d'obtention d'une RC/RCh/RCi ;
- l'ajout d'une phase d'entretien de 12 mois supplémentaires, sans que son intérêt et son bénéfice/risque n'aient été validés par l'AMM, a vraisemblablement conduit à retarder le recours à l'allogreffe en maintenant les patients traités par blinatumomab en réponse hématologique et/ou moléculaire.

Aucune conclusion formelle ou définitive n'a été faite sur le positionnement de BLINCYTO (blinatumomab) en l'absence de données d'efficacité en post allogreffe (taux de rechute notamment), de données de toxicité (mortalité et morbidité post-greffe non liée à la rechute), et de données sur l'accessibilité aux greffons dans chacun des 2 groupes.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, le blinatumomab a démontré sa supériorité sur la survie globale par rapport à la chimiothérapie standard avec un suivi médian de 11,8 mois, la CT a estimé qu'il était attendu un impact concernant la morbi-mortalité à court terme.

Au total, la Commission a attribué un **service médical rendu important** ainsi qu'une **ASMR IV** dans la prise en charge des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, en rechute ou réfractaire.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Pour rappel, la Commission avait souhaité dans son avis du 25/10/2017 que des données soient obtenus en pratique réelle française, dont les objectifs étaient de préciser :

- **les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge des patients, les traitements antérieurs, la durée de traitement, le délai jusqu'à l'allogreffe, le type de greffons, ainsi que tous les éléments pris en considération pour décider de procéder ou non à une allogreffe,**
- **l'impact de BLINCYTO (blinatumomab) en post allogreffe de CSH sur le taux et la date de rechute ainsi que toute donnée de morbi-mortalité post-greffe.**

La demande de réévaluation repose sur **une étude européenne 20150136**, ayant été mise en place dans le cadre du suivi de la sécurité post-AMM à la demande de l'EMA.

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique, dont les données reposent sur un examen rétrospectif des dossiers médicaux de patients ayant été inclus entre le 22 mars 2017 et le 22 mars 2022. Les patients ont été suivi jusqu'au 20/03/2024 et sont au minimum suivi au moins deux ans.

L'objectif principal de cette étude était l'analyse de la sécurité de BLINCYTO, et en critères secondaires, l'évaluation de l'efficacité de BLINCYTO (blinatumomab).

3.2.3 Etude 20150136

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de sécurité post-AMM, observationnelle, multicentrique reposant sur un examen rétrospectif des dossiers médicaux de patients ayant initié un traitement pas blinatumomab en pratique clinique dont l'objectif est de caractériser le profil d'innocuité du blinatumomab et de décrire son utilisation et les erreurs médicamenteuses en pratique clinique courante.

L'étude a débuté le 22/03/2017 (1er patient inclus) et s'est terminé le 20/03/2024.

Population de l'étude

Les dossiers médicaux inclus rétrospectivement proviennent de centres de cancérologie expert dans le traitement de patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, dans 13 pays européens.

Les dossiers médicaux des patients adultes débutant le traitement par blinatumomab après la date de mise sur le marché spécifique à leur pays, dans le cadre de leur pratique clinique courante, étaient éligibles à l'extraction de données. Les dossiers médicaux ont été examinés dès l'inscription du patient, puis tous les quatre mois par la suite, jusqu'à ce que chaque patient éligible soit suivi pendant au moins deux ans après le début du traitement par blinatumomab.

Le nombre exhaustif des patients présent dans chaque base européenne pour cette pathologie n'est cependant pas renseigné (à titre d'exemple, 54 patients ont été sélectionnés dans les bases de données française alors que l'incidence de cette pathologie est estimée entre 100 et 170 cas par an).

Les critères d'exclusions consistaient en :

- les dossiers médicaux des patients ayant participé aux études cliniques sur le blinatumomab, sauf si le patient recevait un nouveau traitement par blinatumomab en dehors de l'étude clinique.
- les dossiers médicaux des patients participant à d'autres études prospectives non interventionnelles du laboratoire dans lesquelles des critères d'évaluation de la sécurité ont été recueillis.
- les dossiers médicaux des patients ayant reçu du blinatumomab dans le cadre d'un programme d'accès élargi ou d'usage compassionnel.

Au total, 279 patients ont été inclus parmi 74 centres d'études répartis dans 7 pays européens. 264 patients ont été inclus en full analysis set (15 patients ont été exclus en raison de l'absence de documentation confirmant l'administration de blinatumomab et/ou du non-respect des critères d'éligibilité).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est décrit par :

La caractérisation d'événements indésirables spécifiques apparut pendant la prise en charge pas blinatumomab et jusqu'à 30 jours après la fin du traitement, définit par :

- Evénements indésirables neurologiques
- Infections opportunistes
- Syndrome de relargage des cytokines
- Estimation de la fréquence et du type d'erreur médicale

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Estimation de l'incidence des événements indésirables

- Estimation de l'incidence des événements indésirables dans cette étude par sous-groupe en fonction de facteurs cliniques et démographiques
- Evaluation de l'efficacité globale par sous-groupe de patients en fonction de facteurs cliniques et démographiques.
- Utilisation du blinatumomab et utilisation des ressources de soins sélectionnées

Caractéristiques des patients

Sur la période analysée, les principales caractéristiques des 264 patients sont les suivantes : l'âge moyen était de 45,2 ans, 47,3 % étaient des femmes. Il y avait un seul patient entre 12 et 18 ans. Au total, 183 patients (69,3 %) avaient une LAL en rechute ou réfractaire (R/R), 60 (22,7 %) patients avaient une LAL en rechute ou réfractaire dite LFR (Late First Relapse), 46 patients avaient une LAL considéré comme MRD+.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les analyses des critères de jugement principaux sont descriptives et concernent la tolérance du médicament et seront donc décrite dans le paragraphe « Profil de tolérance ».

Résultats sur les analyses concernant les objectifs d'efficacité demandés par la CT

Il est important de noter que ces résultats ont un caractère exploratoire.

Réponse observée durant les deux premiers cycles du traitement par blinatumomab :

- **Sous-groupe des patients adultes LAL R/R Ph-, en population générale (n=183)**

Au cours des deux premiers cycles de traitement, une réponse complète (RC), une réponse complète avec récupération hématologique partielle (RCh) ou une réponse complète avec récupération incomplète (RCi) a été obtenue chez 82,0 % (n = 150 ; IC95% [75,6 ; 87,2]) des 183 patients adultes LAL RR Ph-. Une réponse complète (RC) a été atteinte chez 67,8 % (n = 124 ; IC95% [60,5 ; 74,5]) des patients.

- **Sous-groupe des patients adultes français LAL R/R Ph- (n=39)**

Au cours des deux premiers cycles de traitement, une RC, une réponse complète avec RCh ou une RCi a été obtenue chez 87,2 % (n = 34 ; IC95% [72,6 ; 95,7]) des 39 patients adultes LAL RR Ph-. Une RC a été atteinte chez 79,5 % (n = 31 ; IC95% [63,5 ; 90,7]) des patients.

Résultats sur les greffes de CSH après le traitement par blinatumomab

- **Sous-groupe des patients adultes LAL R/R Ph-, en population générale (n=183)**

Au moment du traitement par blinatumomab, 82,5 % (n = 151) des patients de la population générale de l'étude étaient éligibles à une greffe de CSH. Le pourcentage de patients ayant reçu une greffe de CSH après traitement par blinatumomab était de 55,2 % (n=101).

Un total de 91 patients sur les 183 patients adultes LAL-B R/R Ph- a obtenu une RC/RCh/RCi au cours des 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab, sans recevoir de traitement anticancéreux supplémentaire, dont 70,3% (n=64) ont reçu une greffe de CSH.

Les principaux types de donneurs étaient les suivants : non apparenté HLA identique pour 29,7% (n=30), haplo-identique pour 18,8% (n=19), de la fratrie HLA identique pour 15,8% (n=16), apparenté HLA non identique pour 5,0% (n=5) et non apparenté HLA non identique pour 5,0% (n=5).

– **Sous-groupe des patients français adultes LAL R/R Ph- (n=39)**

Au moment du traitement par blinatumomab, 74,4 % (n=29) des patients de la population générale de l'étude étaient éligibles à une greffe de CSH. Le pourcentage de patients ayant reçu une greffe de CSH après traitement par blinatumomab était de 46,2 % (n=18).

Un total de 22 patients sur les 39 patients adultes français LAL-B R/R Ph- a obtenu une RC/RCh/RCi au cours des 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab, sans recevoir de traitement anticancéreux supplémentaire. Dont 68,2 % (n=15) sur 22 ont reçu une greffe de CSH.

Les donneurs étaient non apparenté HLA identique pour 27,8% (n=5), apparenté HLA non identique pour 11,1% (n=2), de la fratrie HLA identique pour 5,6% (n=1), apparenté HLA identique pour 5,6% (n=1), non apparenté HLA non identique pour 5,6% (n=1) et haplo-identique pour 5,6% (n=1). Cette information n'était pas disponible pour 33,3% (n=6).

Temps jusqu'à la greffe de CSH

– **Sous-groupe des patients adultes LAL R/R Ph-, en population générale**

Un total de 91 patients sur les 183 patients adultes LAL-B R/R Ph- a obtenu une RC/RCh/RCi au cours des 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab, sans recevoir de traitement anticancéreux supplémentaire. Parmi ces patients, 70,3% (n=64) ont reçu une greffe de CSH après obtention d'une RC/RCh/RCi.

Le délai médian entre l'obtention d'une RC/RCh/RCi et la réalisation de l'allogreffe était de 2,4 mois (IC à 95 % : 2,1 – 3,0).

Le temps médian de suivi était de 22,8 mois (IC à 95 % : 13,6 – 48,3).

– **Sous-groupe des patients adultes français LAL R/R Ph-**

Un total de 22 patients sur les 39 patients adultes français LAL-B R/R Ph- a obtenu une RC/RCh/RCi au cours des 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab, sans recevoir d'autre traitement anticancéreux supplémentaire. Parmi ces patients, 68,2 % (15 sur 22) ont reçu une greffe de CSH après obtention d'une RC/RCh*/RCi.

Le délai médian entre l'obtention d'une RC/RCh/RCi et la réalisation de l'allogreffe était de 1,9 mois (IC à 95 % : 1,4 – 7,0).

Le temps médian de suivi était de 13,6 mois (IC à 95 % : 2,8 – NE).

Temps jusqu'à la rechute post-GCSH

– **Sous-groupe des patients adultes LAL R/R Ph-, en population générale**

Parmi les 64 patients ayant eu recours à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après avoir obtenu une RC/RCh/RCi au cours des 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab et sans traitement anticancéreux supplémentaire avant la greffe, 16 patients (25,0 %) ont présenté une rechute.

Le délai médian avant la survenue de cet événement n'était pas estimable.

L'estimation de la fonction d'incidence cumulée (CIF) à 365 jours pour la mortalité était de 20 % (IC à 95 % : 11 % – 31 %).

– **Sous-groupe des patients adultes français LAL R/R Ph-, en population générale**

Parmi les 15 patients ayant eu recours à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques après avoir obtenu une RC/RCh/RCi au cours des 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab et sans traitement anticancéreux supplémentaire avant la greffe, 3 patients (20,0 %) ont présenté une rechute.

Le délai médian avant la survenue de cet événement n'était pas estimable.

L'estimation de la fonction d'incidence cumulée (CIF) à 365 jours pour la mortalité était de 13 % (IC à 95 % : 2 % – 35 %).

Mortalité post-greffe allogénique de CSH

– **Sous-groupe des patients adultes LAL R/R Ph-, en population générale**

Un total de 34,4% (22 sur 64) des patients ayant reçu une allogreffe de CSH après avoir obtenu une RC/RCh/RCi au cours des 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab, sans traitement anticancéreux supplémentaire avant l'allogreffe sont décédés.

Le délai médian jusqu'à l'événement (décès) après l'allogreffe n'était pas estimable. Le temps médian de suivi était de 64,3 mois (IC à 95 % : 56,7 – 65,2).

– **Sous-groupe des patients français adultes LAL R/R Ph-**

Un total de 20,0 % (3 sur 15) des patients ayant reçu une allogreffe de CSH après avoir obtenu une RC/RCh/RCi au cours des 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab, sans traitement anticancéreux supplémentaire avant l'allogreffe, sont décédés.

Le délai médian jusqu'à l'événement (décès) après l'allogreffe n'était pas estimable. Le temps médian de suivi était de 70,9 mois (IC à 95 % : 35,0 – 78,3).

3.3 Profil de tolérance

Données de tolérance issue de l'étude 20150136

Au total, 90,9% (240 sur 264) patients ont eu un événement indésirable émergeant du traitement (défini comme tout événement indésirable dont la survenue s'est produit « entre le début de la perfusion de blinatumomab et 30 jours après la fin de la dernière perfusion »).

Les événements indésirables rapportés chez ≥ 5 % des patients, selon les termes préférentiels, étaient : pyrexie 47,3 % (125/264), céphalées 18,2 % (48/264), syndrome de relargage de cytokines (SRC) 14,8 % (39/264), neutropénie 12,9 % (34/264), neutropénie fébrile 9,5 % (25/264), tremblements 7,2 % (19/264), augmentation de l'alanine aminotransférase 6,8 % (18/264), anémie 6,4 % (17/264) et neurotoxicité 6,1 % (16/264).

Des événements indésirables de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 58,0 % (153/264) des patients, et de grade ≥ 4 chez 26,9 % (71/264).

Des événements indésirables graves ont été observés chez 52,7 % (139/264) des patients. Des événements indésirables fatals ont été rapportés chez 7,6 % (20/264) des patients.

83 patients (31,4 %) ont eu des événements indésirables menant à l'interruption du blinatumomab, et 26 patients (9,8 %) une interruption définitive du traitement.

Des événements indésirables considérés par l'investigateur comme liés au blinatumomab ont été observés chez 68,9 % (182/264) des patients.

Les événements indésirables liés au traitement de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 34,5 % (91/264) des patients, et de grade ≥ 4 chez 11,7 % (31/264).

Parmi les événements indésirables liés au blinatumomab :

- les événements indésirables neurologique : 110 (41,7%) patients ont eu un événement indésirable neurologique, dont 28 (10,6%) ayant un grade ≥ 3, 4 (1,5%) ayant un grade ≥ 4, 26 (9,8%) dit grave, 1 ayant été fatal. Au total, 31 (11,7%) événements indésirables neurologiques ont mené à l'interruption du traitement par blinatumomab.
- il n'y a pas eu d'infections opportunistes au cours de cette étude.
- un syndrome de relargage des cytokines a été noté chez 39 (14,8%) patients dont 36 (13,6%) ayant un grade ≥ 3, aucun ayant un grade ≥ 4, 25 (9,5%) dit grave et aucun ayant été fatal. Au total, 14 patients ont arrêté le traitement par blinatumomab à la suite d'un syndrome de relargage des cytokines.

Au global, les types d'événements indésirables décrit dans l'étude 20150136 semblent cohérents avec le profil de tolérance du blinatumomab établi précédemment.

A noter que le sous-groupe des patients français dans cette étude n'a représenté que 20 % de l'effectif total ce qui limite la transposabilité des résultats à la pratique courante française.

Les données du PSUR

Les données du PSUR n°16 du 03 janvier 2023 couvrent la période du 3 décembre 2021 au 2 dé cembre 2022. Les données du PSUR n'ont pas relevé un nouveau signal de tolérance par rapport à celui connu pour ce produit.

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 du RCP

Résumé du profil de sécurité (rubrique 4.8 du RCP) :

Les effets indésirables présentés dans cette rubrique ont été identifiés dans des études cliniques réalisées chez des patients présentant une LAL à précurseurs B (N = 1 045). Les effets indésirables les plus graves qui peuvent survenir pendant le traitement par le blinatumomab sont : infections (22,6 %), événements neurologiques (12,2 %), neutropénie/neutropénie fébrile (9,1 %), syndrome de relargage de cytokines (2,7 %) et syndrome de lyse tumorale (0,8 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fièvre (70,8 %), infections à pathogène non précisé (41,4 %), réactions liées à la perfusion (33,4 %), céphalées (32,7 %), nausées (23,9 %), anémie (23,3 %), thrombopénie (21,6 %), œdème (21,4 %), neutropénie (20,8 %), neutropénie fébrile (20,4 %), diarrhée (19,7 %), vomissements (19,0 %), rash (18,0 %), enzymes hépatiques augmentées (17,2 %), toux (15,0 %), infections bactériennes (14,1 %), tremblements (14,1 %), syndrome de relargage de cytokines (13,8 %), leucopénie (13,8 %), constipation (13,5 %), immunoglobulines diminuées (13,4 %), infections virales (13,3 %), hypotension (13,0 %), douleurs dorsales (12,5 %), frissons (11,7 %), douleurs abdominales (10,6 %), tachycardie (10,6 %), insomnie (10,4 %), douleurs dans les extrémités (10,1 %) et infections fongiques (9,6 %).

3.4 Modification du parcours de soins

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

3.5 Programme d'études

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

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

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Patients adultes > 55 ans ou > 40 ans avec comorbidités, atteints d'une LAL-B, CD19+, Phi -, nouvellement diagnostiqués		
Golden Gate (20190360) (NCT04994717)	Etude de phase III randomisée et contrôlée, évaluant le blinatumomab en induction et en consolidation, en alternance avec une chimiothérapie de faible intensité, par rapport aux chimiothérapies, chez des patients ≥ 40 ans atteints de LAL B CD19+ Phi-.	2028

4. Discussion

Pour rappel, la Commission avait souhaité dans son avis du 25/10/2017 que des données soient obtenus en pratique réelle française, dont les objectifs étaient de préciser :

- **les caractéristiques des patients traités, notamment l'âge des patients, les traitements antérieurs, la durée de traitement, le délai jusqu'à l'allogreffe, le type de greffons, ainsi que tous les éléments pris en considération pour décider de procéder ou non à une allogreffe,**
- **l'impact de BLINCYTO en post allogreffe de CSH sur le taux et la date de rechute ainsi que toute donnée de morbi-mortalité post-greffe.**

La réévaluation repose sur l'étude européenne 2015036 mise en place dans le cadre du suivi de la sécurité post-AMM à la demande de l'EMA.

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique, non comparative, dont les données reposent sur un examen rétrospectif des dossiers médicaux de patients ayant été inclus entre le 22 mars 2017 et le 22 mars 2022. Les patients ont été suivi jusqu'à la date de fin d'étude (20/03/2024) et sont au minimum suivi au moins deux ans.

Il est important de noter que cette étude a été réalisée à l'échelle européenne, auprès de centres de traitement du cancer, chez des patients atteints de LAL.

Cette étude a inclus 279 patients dont 264 ont été inclus en FAS (Full Analysis Set).

Les critères de jugement principaux sont des critères concernant la sécurité du médicament et se concentrent spécifiquement sur les effets indésirables neurologiques, les infections opportunistes et le syndrome de relargage de cytokines.

L'analyse de ces critères de jugements ont été réalisé tel que :

- les mesures quantitatives ont été décrite par moyenne, médiane, minimum, maximum et quartiles
- les données catégorielles ont été décrite par pourcentage de patients
- l'évaluation des effets indésirables reposait sur une revue rétrospective des dossiers médicaux

Cependant, les limites suivantes sont à prendre en compte :

- un biais d'information (variation entre centres d'étude dans leurs pratiques de tenue des dossiers médicaux),
- un biais de sélection dû à une non-exhaustivité des bases de données,
- les données obtenues en pratique courante française représentent 54 (20 %) patients de l'étude.
- un biais systématique en faveur des centres ayant participé à des recherches observationnelles, tandis que les centres non participants étaient plus susceptibles de participer à des études cliniques ou présentaient des problèmes de ressources, ce qui peut hétérogénéiser les pratiques thérapeutiques, ce qui affaiblit la validité externe de cette étude.

Il n'y a pas de groupes comparatifs dans cette étude. L'analyse des résultats est descriptive.

Au vu de l'évolution de la stratégie thérapeutique du BLINCYTO (blinatumomab) dans la LAL B, notamment en utilisation à des stades plus précoces de la maladie, les questions posées lors de la Commission du 25/10/2017 pour évaluer la place de BLINCYTO (blinatumomab) vis-à-vis de la greffe de CSH dans le traitement de la LAL ne sont plus pertinentes.

Au total, les données ayant été fourni par l'étude 20150136 ayant pour objectif principal, l'évaluation de la tolérance de BLINCYTO, les résultats fournis par le laboratoire ne sont donc pas

de nature à modifier l'appréciation de l'avis du 25/10/2017 sur le SMR, l'ASMR et la place dans la stratégie thérapeutique.

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

Le BLINCYTO (blinatumomab) est un anticorps monoclonal bispécifique de la classe des BiTE (Bi-specific T-cell Engager) qui se lie de manière sélective à l'antigène CD19 exprimé par les cellules B et au récepteur CD3 des lymphocytes T. Ce rapprochement physique induit une activation des lymphocytes T endogènes, entraînant la lyse ciblée des cellules tumorales. Le BLINCYTO (blinatumomab) est administré par perfusion intraveineuse continue à débit constant sur des cycles de 4 semaines suivis de 2 semaines de repos.

Pour rappel, le positionnement du BLINCYTO (blinatumomab) dans la stratégie thérapeutique de LAL était alors restreint aux formes de LAL B Ph- en rechute ou réfractaires, sur la base de l'étude de phase III TOWER ayant démontré un gain en survie globale par rapport aux chimiothérapies conventionnelles.

Les recommandations récentes de **l'ESMO 2024**[10] intègrent, pour les rechutes de LAL-B Ph−, **le blinatumomab** chez les patients exprimant le CD19, **l'inotuzumab** en cas d'expression du CD22, ainsi que des stratégies **de CAR-T cells** dans certaines situations selon l'âge et le parcours thérapeutique. Les immunothérapies occupent désormais une place centrale dans le traitement des formes en rechute ou réfractaires, en particulier dans les LAL-B.

BLINCYTO (blinatumomab) est ainsi un traitement de la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire.

De plus, les nouvelles recommandations du **NCCN 2026** ont transformé l'utilisation du blinatumomab en le positionnant dès la première ligne de traitement au cours des phases de consolidation. Dans la LAL B Ph-, le BLINCYTO (blinatumomab) est désormais considéré le traitement de consolidation préférentiel, qu'il soit administré seul ou intégré en séquence avec une chimiothérapie multi-agents, et ce, quel que soit le statut de la maladie résiduelle minimale, en s'appuyant sur les données de l'essai ECOG1910.

A noter que les traitements de chimiothérapies actuels ont réduit significativement le recours à la GCSH.

5.2 Service Médical Rendu

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que les données de l'étude post-inscription 2015036 fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier l'appréciation du SMR attribuée en date du 25/10/2017 (SMR important).

[10] Recommandations ESMO 2024 disponible sur : https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-acute-lymphoblastic-leukaemia

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que les données de l'étude post-inscription 2015036 fournies par le laboratoire ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR attribuée en date du 25/10/2017 (ASMR IV).

5.4 Population cible

Aucune étude épidémiologique française permettant d'estimer l'incidence de patients adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë n'a été retrouvée.

Il n'y a donc pas nouvelle données mises à disposition susceptibles de modifier les conclusions de l'avis de la Commission de la Transparence du 15 juin 2022.

La population cible est estimée entre 100 et 170 cas par an.

5.5 Autres recommandations de la Commission

➔ **Conditionnement**

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

© Haute Autorité de santé – juillet 2026