



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 JANVIER 2020

blinatumomab

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

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie dans le traitement des enfants à partir de l'âge de 1 an, ayant 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.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique mais de faible ampleur par rapport à la prise en charge historique.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En situation de deuxième rechute ou de maladie réfractaire d'une LAL B à chromosome Ph -, les traitements sont peu standardisés ; l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est recommandée si elle n'a pas été reçue après la 1^{ère} rechute et qu'une rémission complète peut être obtenue. Des soins de support à visée palliative peuvent être proposés. Une deuxième greffe est parfois envisagée.

Le CAR-T anti-CD 19 tisagenlecleucel (KYMRIAH), a récemment obtenu une AMM dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus, et est recommandé par la Commission comme un traitement de 1ère intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2ème rechute, tout en soulignant les incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la sécurité de KYMRIAH et la complexité du processus de traitement.

Place du médicament

BLINCYTO (blinatumomab) représente une alternative aux traitements de rattrapage par chimiothérapie dans le traitement de la 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 CSH antérieure chez les enfants à partir de l'âge de 1 an.

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

En l'absence de donnée comparative par rapport à KYMRIAH (tisagenlecleucel), la place de BLINCYTO par rapport à KYMRIAH n'est pas connue. Néanmoins, chez les patients ayant un état général et une espérance de vie compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR-T, la Commission considère que KYMRIAH devrait être privilégiée. La Commission rappelle que l'efficacité et la tolérance de KYMRIAH chez les patients prétraités par BLINCYTO n'est pas établie (cf. avis de la Commission pour KYMRIAH du 12 décembre 2018). Par ailleurs, KYMRIAH n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19.

Enfin, comme chez l'adulte, en l'état actuel des données, la place de BLINCYTO par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« 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. »
SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité montrant un pourcentage de rémission complète d'environ 38% pendant les deux premiers cycles de traitement par blinatumomab, maintenue chez environ 18% des patients après un suivi médian de 24 mois, dans une étude non comparative, - des incertitudes sur la quantité d'effet par rapport à la prise en charge historique faute de comparaison directe, - du profil d'efficacité et tolérance connu de blinatumomab chez l'adulte, <p>la Commission considère que BLINCYTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge historique, fondée sur les traitements de rattrapage par chimiothérapie, de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure chez les enfants à partir de l'âge de 1 an.</p>
ISP	BLINCYTO n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>BLINCYTO (blinatumomab) représente une alternative aux traitements de rattrapage par chimiothérapie dans le traitement de la LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure chez les enfants à partir de l'âge de 1 an.</p> <p>La Commission souligne que BLINCYTO peut être administré au domicile des patients dans le cadre d'une activité d'hospitalisation à domicile (HAD), contrairement aux traitements de rattrapage par chimiothérapie, qui nécessitent des hospitalisations en raison notamment du risque de complications infectieuses liées à l'hémo-toxicité des chimiothérapies.</p> <p>En l'absence de donnée comparative par rapport à KYMRIA (tisagenlecleucel), la place de BLINCYTO par rapport à cette spécialité n'est pas connue. Néanmoins, chez les patients ayant un état général et une espérance de vie compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR-T, la Commission considère que KYMRIA devrait être privilégiée. La Commission rappelle que l'efficacité et la tolérance de KYMRIA chez les patients prétraités par BLINCYTO n'est pas établie (cf. avis de la Commission pour KYMRIA du 12 décembre 2018). Par ailleurs, KYMRIA n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19.</p> <p>Enfin, comme chez l'adulte, en l'état actuel des données, la place de BLINCYTO par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue.</p>
Population cible	La population cible de BLINCYTO dans cette indication est au maximum de 70 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de BLINCYTO (blinatumomab) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans une extension d'indication « 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 ». BLINCYTO a obtenu l'AMM dans cette indication le 23/08/2018.

BLINCYTO a initialement obtenu une AMM européenne conditionnelle le 23/11/2015, dans le « traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Phi-) en rechute ou réfractaire ».

Dans son avis du 3 février 2016¹ sur l'inscription de BLINCYTO dans cette indication, sur la base de données préliminaires (étude de phase II non comparative MT103-211) et prenant en compte le potentiel de blinatumomab pour conduire les patients ayant une LAL B Phi- en rechute ou réfractaire vers l'allogreffe de cellules souches (seul traitement curatif), la commission de la Transparence a attribué un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans l'attente des résultats d'une étude comparative versus différents protocoles de chimiothérapie qui était en cours (étude TOWER²).

Dans son avis de réévaluation de BLINCYTO du 25 octobre 2017³, sur la base des résultats de l'étude de phase III TOWER, la commission de la Transparence a maintenu le SMR important mais a estimé que l'ASMR était désormais mineure, compte tenu :

- d'un gain démontré sur la médiane de survie globale (+3,7 mois) par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard, sans toutefois un maintien de cet avantage dans le temps (les courbes de survie se croisant au-delà de 15 mois),
- de l'absence d'avantage observé par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard sur le nombre de patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seul traitement curatif à ce stade de la maladie,
- du profil de tolérance marqué par des événements indésirables neurologiques et des syndromes de relargage de cytokines plus fréquents et plus graves qu'avec les protocoles de chimiothérapie standard.

Dans son avis de réévaluation du 27 février 2019⁴ (réévaluation sollicitée par le laboratoire suite à la levée de la conditionnalité de l'AMM en date du 18/06/2018), la commission de la Transparence a estimé qu'il n'y avait pas de nouvelle donnée ou information susceptibles de modifier son appréciation précédente de BLINCYTO en termes d'ASMR, ISP ou de place dans la stratégie thérapeutique.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 rechute ou réfractaire.

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

¹ Avis de la commission de la Transparence de BLINCYTO en date du 03/02/2016

² Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al., Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2017;376:836-847.

³ Avis de la commission de la Transparence de BLINCYTO en date du 25/10/2017

⁴ Avis de la commission de la Transparence de BLINCYTO en date du 27/02/2019

rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1 %⁵.

Blincyto est indiqué 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. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes.

Pour le traitement de la LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire, l'hospitalisation est recommandée pour l'instauration du traitement au minimum pendant les 9 premiers jours du premier cycle et les 2 premiers jours du deuxième cycle.

[...]

Chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'atteinte du système nerveux central (SNC) cliniquement significative (voir rubrique 4.4 du RCP), l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant les 14 premiers jours du premier cycle. Lors du second cycle, l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant 2 jours et l'évaluation clinique doit être basée sur la tolérance à BLINCYTO lors du premier cycle. Une attention particulière doit être exercée, car des cas d'apparition tardive de premiers événements neurologiques ont été observés.

Pour toutes les initiations des cycles ultérieurs et les reprises de traitement (par exemple si le traitement a été interrompu pendant 4 heures ou plus), la surveillance par un professionnel de santé ou une hospitalisation est recommandée.

Les poches à perfusion de BLINCYTO doivent être préparées pour une perfusion d'une durée de 24 heures, 48 heures, 72 heures ou 96 heures. Voir mode d'administration.

Posologie

LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire

Les patients peuvent recevoir 2 cycles de traitement. Un cycle de traitement est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion continue. Chaque cycle de traitement est séparé par une période de repos sans traitement de 14 jours (2 semaines).

Les patients qui ont obtenu une rémission complète (RC/RCh*) après 2 cycles de traitement peuvent recevoir jusqu'à 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par BLINCYTO, sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque. * RCh : *rémission complète avec récupération hématologique partielle*

La dose journalière recommandée est calculée en fonction du poids du patient. Les patients pesant 45 kg ou plus reçoivent une dose fixe et, pour les patients pesant moins de 45 kg, la dose est calculée en fonction de la surface corporelle (SC).

⁵ Aucune demande de remboursement dans cette indication n'a été déposée à ce jour par le laboratoire HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique
Avis définitif

Poids du patient	Cycle 1			Cycles ultérieurs	
	Jours 1 à 7	Jours 8 à 28	Jours 29 à 42	Jours 1 à 28	Jours 29 à 42
Supérieur ou égal à 45 kg (dose fixe)	9 micro-grammes/jour en perfusion continue	28 micro-grammes/jour en perfusion continue	Période de repos sans traitement de 14 jours	28 micro-grammes/jour en perfusion continue	Période de repos sans traitement de 14 jours
Inférieur à 45 kg (dose en fonction de la SC)	5 micro-grammes/m ² /jour en perfusion continue (sans dépasser 9 micro-grammes/jour)	15 micro-grammes/m ² /jour en perfusion continue (sans dépasser 28 micro-grammes/jour)		15 micro-grammes/m ² /jour en perfusion continue (sans dépasser 28 micro-grammes/jour)	

Recommandations concernant la prémédication et les traitements additionnels

[...]

Chez les patients pédiatriques, une dose de 10 mg/m² (sans dépasser 20 mg) de dexaméthasone doit être administrée par voie orale ou intraveineuse 6 à 12 heures avant le début du traitement par BLINCYTO (cycle 1, jour 1). Une dose de 5 mg/m² de dexaméthasone doit ensuite être administrée par voie orale ou intraveineuse dans les 30 minutes précédant le début du traitement par BLINCYTO (cycle 1, jour 1).

L'utilisation d'un antipyrétique (par exemple paracétamol) est recommandée pour diminuer la fièvre pendant les 48 premières heures de chaque cycle de traitement.

Une chimioprophylaxie intrathécale est recommandée avant et pendant le traitement par BLINCYTO pour prévenir une rechute neuro-méningée de la LAL.

Traitement de pré-phase chez les patients ayant une charge tumorale élevée

Chez les patients ayant un taux de blastes leucémiques médullaires ≥ 50 % ou un taux de blastes leucémiques dans le sang périphérique > 15 000/microlitre, traiter par la dexaméthasone (sans dépasser 24 mg/jour).

Adaptations posologiques

Pour les patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire et les patients présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive recevant du BLINCYTO, l'arrêt temporaire ou définitif, le cas échéant, du traitement par BLINCYTO doit être envisagé en cas de survenue des toxicités sévères (grade 3) ou engageant le pronostic vital (grade 4) suivantes (voir rubrique 4.4 du RCP) : syndrome de relargage de cytokines, syndrome de lyse tumorale, toxicité neurologique, élévation des enzymes hépatiques et toutes autres toxicités cliniquement pertinentes.

Si l'interruption du traitement après un événement indésirable n'excède pas 7 jours, poursuivre le même cycle jusqu'à un total de 28 jours de perfusion en incluant les jours avant et après l'interruption de ce cycle. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours en raison d'un événement indésirable, démarrer un nouveau cycle. Si la toxicité n'est pas résolue en 14 jours, arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO, à l'exception des cas décrits différemment dans le tableau ci-dessous [...]. »

Populations particulières

[...]

« Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible pour les enfants âgés de moins de 7 mois. Les données actuellement disponibles chez l'enfant sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1. »

Mode d'administration

« **Remarque importante : Ne pas purger la tubulure de BLINCYTO ou le cathéter intraveineux, en particulier lors du remplacement de la poche à perfusion. Effectuer une purge au moment du remplacement de la poche ou à la fin de la perfusion peut entraîner l'administration d'une dose excessive et la survenue de complications associées. En cas d'administration au moyen d'un cathéter veineux multi-voies, BLINCYTO doit être perfusé sur une voie dédiée.**

[...]

La solution pour perfusion de BLINCYTO est administrée en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion pendant une durée allant jusqu'à 96 heures. »

04 BESOIN MEDICAL

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 conséquence est l'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes. Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient⁶. 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. 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}.

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 ans⁹), les autres cas de LAL surviennent chez l'adulte de plus de 60 ans¹⁰. Bien qu'il s'agisse d'une hémopathie rare avec environ 900 nouveaux cas estimés en France en 2018¹¹, 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, facteurs cytogénétiques), à l'âge et à la sensibilité aux traitements appréciée par la quantité de maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète.

Des taux élevés de guérison (définie par l'observation d'une rémission pendant 5 ans par les experts) sont généralement observés après les protocoles de chimiothérapies conventionnelles. Ils sont estimés à 90% parmi les enfants diagnostiqués entre 1 et 10 ans, 80% pour les patients diagnostiqués entre 11 et 20 ans et environ 70 % pour ceux diagnostiqués entre 21 et 25 ans^{12,13,14} après une 1^{ère} ligne de traitement qui repose sur^{7,8}:

⁶ Terwilliger T et Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017; 7: e577.

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

¹⁰ EMA. Assessment report KYMRIAHA. EMA/CHMP/443047/2018.

¹¹ Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Santé publique France 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr/>

¹² National Cancer Institute. Childhood acute lymphoblastic leukemia treatment (PDQ) – health professional version

¹³ Pui CH et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 2938-48

¹⁴ Huet F et al. Intensified Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults: Report of the Randomized GRAALL-2005 Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2514-23

- une phase d'induction d'une durée de 4 à 6 semaines par polychimiothérapie dont l'objectif est d'obtenir une rémission complète (récupération hématologique et taux de blastes dans la moelle $\leq 5\%$) et si possible une maladie résiduelle (MRD) négative (cellules tumorales $< 10^{-4}$) ;
- une phase de consolidation incluant une ou deux intensifications retardées d'une durée de 6 à 9 mois par polychimiothérapie généralement non utilisée en phase d'induction,
- et une phase d'entretien de 2 ans environ utilisant des protocoles de chimiothérapie moins intenses et de préférence par voie orale.

Les traitements d'induction et de consolidation doivent être associés à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) ciblant la protéine de fusion BCR-ABL en cas de translocation t(9;22)(chromosome Philadelphie).

Par ailleurs, pour prévenir l'atteinte du système nerveux central, des injections intrathécales de chimiothérapie sont préconisées. L'irradiation encéphalique n'est plus utilisée que rarement chez l'enfant, celle-ci étant associée à un risque de cancer secondaire et des troubles de la cognition dans cette population. Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) après l'obtention d'une première rémission peut être préconisée chez les patients à très haut risque de rechute.

Le taux de rémission complète chez l'enfant et le jeune adulte après un traitement de première ligne est élevé (90 à 95%). Entre 5 et 10% des enfants n'obtiennent pas une rémission à l'issue de la phase d'induction en raison de décès précoces notamment liés à la maladie ou infectieux, de toxicités de la chimiothérapie et de chimiorésistance primaire (maladie réfractaire). Le pronostic de ces derniers est défavorable. Leur prise en charge comprend une deuxième chimiothérapie de rattrapage suivie d'une allogreffe de CSH pour les patients éligibles après obtention d'une rémission complète.

Parmi les patients (enfants et jeune adultes) ayant obtenu une rémission complète après un traitement de 1^{ère} ligne, environ 15 à 20% vont présenter une rechute. Le traitement de la rechute chez les enfants n'est pas standardisé mais peut inclure selon le site, le délai de rechute et la qualité de la réponse tumorale évaluée par la MRD ^{7,8} :

- de nouvelles polychimiothérapies (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine)
- une allogreffe de CSH en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète et selon l'éligibilité du patient et la présence d'un donneur,
- les ITK anti BCR-ABL chez les patients porteurs du chromosome Philadelphie,
- des soins de support à visée palliative.

La décision thérapeutique repose sur différents paramètres et notamment sur la ligne thérapeutique, l'âge du patient, son état général, la survenue d'une infection, les sites de rechute éventuellement extra-hématopoïétiques, le pourcentage de blastes médullaires, l'obtention d'une rémission et la présence d'un donneur de cellules souches hématopoïétiques.

Après une première rechute, il peut être observé des rémissions à long terme si une 2^{ème} rémission complète est obtenue (environ 50% en cas de rechute tardive et 25% pour les rechutes précoces survenant en cours de traitement)^{15,16,17}. Le pronostic dépend notamment de la durée de la première rémission, du site de la rechute (rechute extramédullaire isolée de meilleur pronostic), des caractéristiques de la leucémie et de la sensibilité à la chimiothérapie.

En situation de deuxième rechute ou de maladie réfractaire, la guérison est exceptionnelle (entre 0 et 15%)¹⁸ et la médiane de survie observée est généralement de moins de 6 mois (avis d'expert). A ce stade de la maladie, les traitements sont peu standardisés ; l'allogreffe de CSH est recommandée

¹⁵ Locatelli F et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 2012; 120: 423-38

¹⁶ Mitchell C et al. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-2001. Leukemia. 2010; 24: 406-18

¹⁷ Locatelli F et al. Management of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood with conventional and innovative approaches. Curr Opin Oncol. 2013; 25: 707-15

¹⁸ Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. Br J Haematol. 2005; 131: 579-87.

si elle n'a pas été reçue après la 1^{ère} rechute et qu'une rémission complète peut être obtenue. Des soins de support à visée palliative peuvent être proposés. Une deuxième greffe est parfois envisagée.

Le CAR-T anti-CD19 tisagenlecleucel (KYMRIAH), a récemment obtenu une AMM dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus. Dans son avis du 12 décembre 2018¹⁹, la commission de la Transparence a considéré que KYMRIAH était un traitement de 1^{ère} intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2^{ème} rechute, tout en soulignant les incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la sécurité de KYMRIAH et la complexité du processus de traitement. Faute de donnée comparative, la place de KYMRIAH par rapport à ses alternatives thérapeutiques n'est pas connue. L'efficacité et la tolérance de KYMRIAH chez les patients âgés de moins de 3 ans à l'inclusion n'a pas été étudiée. Par ailleurs, en raison des délais depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR-T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection, les patients doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais pour être éligibles à KYMRIAH.

Au total, aux stades visés par l'AMM de BLINCYTO (blinatumomab) chez les enfants à partir de l'âge de 1 an, le besoin médical est partiellement couvert et il persiste un besoin médical pour de nouveaux traitements bien tolérés permettant d'envisager une option thérapeutique curative.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de BLINCYTO (blinatumomab) sont les traitements recommandés chez les patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, ayant 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 CSH antérieure.

05.1 Médicaments

A la date de réalisation de l'étude, les CCP étaient les traitements de rattrapage par chimiothérapie, incluant EVOLTRA (clofarabine) et les chimiothérapies conventionnelles généralement utilisées en association : cyclophosphamide, etoposide, anthracycline, corticostéroïdes, vincristine, méthotrexate, fludarabine...

Aujourd'hui, les CCP comportent également le CAR-T anti-CD 19 tisagenlecleucel (KYMRIAH) nécessitant néanmoins que le patient ait une espérance de vie et un état général compatible avec les délais de production. Compte tenu d'un développement antérieur de BLINCYTO par rapport à KYMRIAH, aucune donnée comparative entre BLINCYTO et KYMRIAH n'est disponible.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
EVOLTRA (clofarabine) <i>Sanofi-Genzyme</i>	Non	Traitement de la LAL chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients de ≤ 21 ans au moment du diagnostic initial	13/12/2006	Important	En dépit des limites méthodologiques de l'étude présentée, la Commission estime que la spécialité EVOLTRA apporte une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez des enfants en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement. En effet, dans cette population où aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable, EVOLTRA peut faciliter l'accès à une greffe allogénique pour certains patients.	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
KYMRIAH (tisagenlecleucel) <i>Novartis-Pharma</i>	Non	Traitement des enfants [...] atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.	12/12/2018	Important	Compte tenu : - des données d'efficacité montrant un pourcentage élevé de rémissions complètes à 3 mois (environ 67% de la population ITT) maintenues chez environ 40% des patients après un suivi médian de 9 mois, - chez des patients âgés de 12 ans en moyenne, en majorité lourdement prétraités et dans des situations cliniques pour lesquelles les options thérapeutiques disponibles sont limitées et ne permettent pas d'envisager une rémission complète, - des incertitudes sur la quantité d'effet faute de comparaison directe à la prise en charge habituelle dans un contexte où celle-ci était difficilement réalisable, et sur le maintien de l'efficacité clinique à plus long terme, - et de la toxicité significative à court terme et de l'absence de donnée de tolérance à long terme, la Commission considère que KYMRIAH apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des enfants et jeunes adultes atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus.	Oui

05.2 Comparateurs non médicamenteux

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

► Conclusion

A la date de réalisation de l'étude, les CCP étaient les traitements de rattrapage par chimiothérapie, incluant EVOLTRA (clofarabine) et les chimiothérapies conventionnelles généralement utilisées en association.

Aujourd'hui, les CCP comportent également le CAR-T anti-CD 19 tisagenlecleucel (KYMRIAH). Compte tenu d'un développement antérieur de BLINCYTO par rapport à KYMRIAH, aucune donnée comparative entre BLINCYTO et KYMRIAH n'est disponible.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Idem à celle évaluée	Oui	Celle de l'AMM
Allemagne			En cours	En cours
Italie			En cours	En cours
Espagne			En cours	En cours
Suisse			En cours	En cours
Pays-Bas			Oui	Non précisé
Etats-Unis	Oui	Traitement des patients enfants et adultes ayant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.	Oui	Patients pédiatriques avec LAL en rechute.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 3 février 2016 Inscription
Indication	« 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. »
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Dans l'attente des résultats de l'étude comparative versus différents protocoles de chimiothérapie, BLINCYTO (blinatumomab) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
ISP	En l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité BLINCYTO (blinatumomab) dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard des données cliniques soumises, BLINCYTO (blinatumomab) est un traitement de 2ème ligne et plus de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif chez l'adulte.
Etudes demandées	L'étude TOWER a débuté en décembre 2013 et les résultats de l'analyse finale sur la survie globale seront disponibles courant 2016. La Commission s'étonne que les résultats des 2 analyses intermédiaires de la survie globale ne soient pas disponibles à ce jour, d'après les données communiquées par le laboratoire. La Commission souhaite réévaluer ce médicament à court terme selon l'évolution des données cliniques et notamment dès la mise à disposition des résultats de l'étude de phase III comparative TOWER (résultats finaux attendus en 2016).

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 25 octobre 2017 Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande de la Commission
Indication	« 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. »
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Compte tenu : - d'un gain démontré sur la médiane de survie globale (+3,7 mois) par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard, sans toutefois un maintien de cet avantage dans le temps (les courbes de survie se croisant au-delà de 15 mois) - de l'absence d'avantage observé par rapport aux protocoles de chimiothérapie standard sur le nombre de patients ayant bénéficié d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), seul traitement curatif à ce stade de la maladie, - du profil de tolérance marqué par des événements indésirables neurologiques et des syndromes de relargage de cytokines plus fréquents et plus graves qu'avec les protocoles de chimiothérapie standard, la Commission considère que BLINCYTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport aux protocoles de chimiothérapies utilisés dans la prise en charge des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, en rechute ou réfractaire.
ISP	BLINCYTO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	BLINCYTO est un traitement de la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire. En l'état actuel des données, sa place par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue.
Etudes demandées	<p>► Demande de données</p> <p>Compte tenu des incertitudes sur le positionnement du blinatumomab dans la LAL B Phi- en rechute ou réfractaire, par rapport à l'allogreffe de CSH suite aux résultats de l'étude TOWER (cf. stratégie thérapeutique), la Commission souhaite que des données soient obtenues en pratique réelle française dans un délai maximal de 2 ans. L'objectif est de préciser :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la commission de la Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.</p>

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis du 27 février 2019 Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu, de l'Intérêt de Santé Publique et de la place dans la stratégie thérapeutique, à la demande du laboratoire
Indication	« 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. »
Conclusions de la Commission	<p>Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, les résultats de l'étude TOWER ayant déjà été analysés par la Commission, la Commission estime qu'il n'y a pas de nouvelle donnée ou information susceptibles de modifier l'appréciation précédente de la Commission de BLINCYTO en termes d'ASMR, ISP ou de place dans la stratégie thérapeutique (cf. avis de la CT du 25/10/2017).</p> <p>La Commission souligne que la levée de la conditionnalité de l'AMM de BLINCYTO n'est pas de nature à modifier son appréciation précédente.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription du blinatumomab chez l'enfant à partir de l'âge d'un an repose principalement sur une étude de phase I/II (étude MT103-205^{20,21}) ouverte, non comparative, réalisée chez 93 patients âgés de 1 à 17 ans ayant une LAL à précurseurs B, en rechute ou réfractaire et avec plus de 25 % de blastes dans la moelle osseuse. Les objectifs principaux étaient de déterminer la dose maximale tolérée (partie phase I de l'étude), ainsi que l'efficacité et la tolérance du blinatumomab (partie phase II de l'étude).

Des données issues d'une étude observationnelle (étude NEUF), ainsi que d'un programme compassionnel « d'accès élargi » (*expanded access*) (étude RIALTO) sont également disponibles (cf. chapitre Données d'utilisation).

Les données issues d'une étude de cohorte rétrospective française chez 18 patients âgés de 0 à 23 ans ayant été traités par blinatumomab au centre hospitalier universitaire (CHU) de Nantes de janvier 2015 à janvier 2018 ne sont pas retenues car les patients ne correspondaient pas à l'indication évaluée (patients en rémission cytologique avec une maladie résiduelle pour la majorité).

Les données de tolérance issues d'autres études en cours chez des patients pédiatriques ne sont pas retenues, du fait de l'absence de rapport disponible. Par ailleurs les patients ne correspondaient pas à l'indication évaluée pour deux de ces études et pour la troisième étude les patients étaient inclus au Japon.

Le laboratoire a également présenté dans son dossier des données de comparaison indirecte du blinatumomab avec les traitements conventionnels de chimiothérapie :

- une comparaison réalisée à l'aide d'un modèle et d'une simulation d'essai clinique, pour laquelle les résultats avec les traitements conventionnels étaient issus d'une méta-analyse de données publiées dans la littérature,
- une comparaison utilisant des scores de propension, pour laquelle les résultats avec les traitements conventionnels étaient issus de deux études de cohorte rétrospectives non publiées (une étude européenne et une étude américaine/australienne).

Ces données ne seront pas détaillées compte tenu de l'absence de rapport d'étude disponible permettant de les évaluer.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données disponibles chez l'adulte déjà évaluées par la Commission dans ses précédents avis

Les données cliniques d'efficacité de blinatumomab (BLINCYTO) chez l'adulte dans la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Phi-) en rechute ou réfractaire reposent sur :

- les résultats d'une étude de phase II non comparative (étude MT103-211), analysés par la Commission dans son avis du 3 février 2016¹,
- les résultats d'une étude de phase III (étude TOWER²), randomisée, ouverte, comparative versus un protocole de chimiothérapie laissé au choix de l'investigateur sur la survie globale, analysés par la Commission dans ses avis du 25 octobre 2017³ et du 27 février 2019⁴.

L'étude TOWER a été réalisée chez 405 patients ayant une LAL B Phi- en rechute ou réfractaire (dont 41,7% de patients réfractaires au premier traitement d'induction ou au traitement de rattrapage

²⁰ von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4381-89.

²¹ Gore L, Locatelli F, Zugmaier G et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2018;8(9):80.

et 27,9% de patients en première rechute avec une première rémission ayant duré moins de 12 mois).

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).

S'agissant des analyses en sous-groupes, les résultats sont similaires à ceux observés dans la population en ITT, à l'exception notamment des sous-groupes suivants :

- patients ayant reçu ≥ 2 traitements de rattrapage (HR =1,13 ; IC_{95%} [0,64 ; 1,99])
- patients réfractaires primaires (HR=1,00 ; IC_{95%} [0,51 ; 1,97])
- patients ayant reçu de la clofarabine (HR=1,33 ; IC_{95%} [0,72 ; 2,46]).

L'analyse de sensibilité de la survie, avec censure à la greffe est difficilement interprétable car il en résulte une perte de suivi des patients censurés (près de 25% des patients), et donc un manque d'information sur les décès liés à la maladie ou à la greffe.

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 (38 dans le groupe blinatumomab et 12 dans le groupe traitement standard) 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%). En sus de l'estimation initiale par la méthode de Kaplan-Meier du délai médian entre l'obtention de la RC/RCh/RCi et l'allogreffe, une analyse *post hoc* chez les 97 patients ayant été allogreffés a suggéré un délai médian entre la randomisation et l'allogreffe de 3,7 mois (écart interquartile [3,0 ; 5,3]) dans le groupe blinatumomab et de 3,1 mois (écart interquartile [2,6 ; 4,3]) dans le groupe traitement standard.

8.1.2 Etude de phase I/II MT103-205 chez des patients âgés de 1 à 17 ans

8.1.2.1 Méthodes

Référence	von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>J Clin Oncol</i> 2016;34(36):4381-89.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01471782
Objectif principal de l'étude	Déterminer la dose maximale tolérée (partie phase I de l'étude), ainsi que l'efficacité et la tolérance de blinatumomab (partie phase II de l'étude).
Type de l'étude	Étude de phase I/II, non comparative, ouverte, multicentrique
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 31/01/2012 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 12/01/2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse de suivi : 24/05/2016 Etude conduite dans 26 centres dans six pays (dont 2 centres en France ayant inclus 6 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - LAL à précurseurs B confirmée par cytomorphologie et immuno-phénotypage avec plus de 25% de blastes médullaires (moelle M3²²), - Age < 18 ans à l'inclusion (les patients inclus avant l'identification de la dose utilisée pendant la phase II devaient être âgés d'au moins 2 ans), - Maladie en rechute ou réfractaire : <ul style="list-style-type: none"> o Seconde rechute médullaire, ou rechute ultérieure, o Rechute médullaire après une allogreffe de CSH, ou o Réfractaire aux autres traitements : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients en 1^{ère} rechute : pas de rémission complète après une chimiothérapie standard complète de rattrapage d'au moins 4 semaines, ▪ Les patients n'ayant pas obtenu de 1^{ère} rémission devaient être en échec d'un traitement d'induction standard complet. - Score de performance de Karnofsky²³ ≥ 50% (patients de 16 ans ou plus) ou score de performance de Lansky ≥ 50% (patients de moins de 16 ans), - Fonction rénale et hépatique dans les limites prévues par le protocole.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de greffon contre l'hôte aiguë active ou chronique extensive, - Traitement par immunosuppresseurs afin de prévenir ou traiter une maladie du greffon contre l'hôte pendant les 2 semaines précédant le traitement par blinatumomab, - LAL active au niveau du système nerveux central (SNC) ou des testicules (les patients avec une rechute au niveau du SNC au moment de la rechute M3 ne pouvaient être inclus dans la phase I de l'étude, mais pouvaient l'être dans la phase II si traitée avec succès avant l'inclusion), - Antécédent ou présence d'une affection du SNC cliniquement significative, - Toute greffe de CSH pendant les 3 mois précédant le traitement par blinatumomab, - Maladie auto-immune ou antécédent de maladie auto-immune avec atteinte possible du SNC, - Traitement par chimiothérapie ou radiothérapie pendant les 2 semaines ou par immunothérapie pendant les 6 semaines précédant le traitement par blinatumomab.
Principaux critères d'arrêt du traitement	<ul style="list-style-type: none"> - Progression de la maladie (moelle M3²² à l'issue du cycle 1, absence de rémission complète à l'issue des 2 premiers cycles, rechute hématologique ou extra-médullaire après obtention d'une rémission complète) - Événement indésirable nécessitant une interruption du traitement à la dose de 3,75 µg/m²/jour - Événement indésirable concernant le SNC (de grades 3 ou 4 ou nécessitant plus d'une semaine pour se résoudre ou survenant après reprise du traitement)

²² Moelle M3 correspond à plus de 25% de blastes médullaires

²³ Échelle qui permet au médecin d'évaluer le degré d'autonomie et de dépendance d'un patient. L'évaluation se fait en pourcentage. L'indice va de 100 % (« normal, aucune plainte, aucun signe ou symptôme de maladie ») à 10 % (« moribond, processus fatal progressant rapidement ») en passant par différents états intermédiaires.

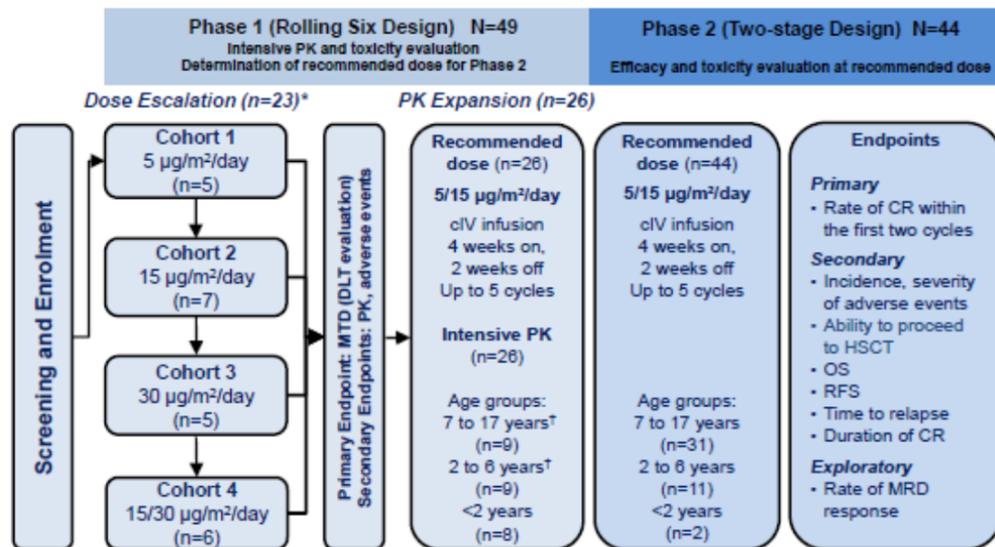
- Interruption ou report du traitement de plus de 2 semaines ou survenant plus de 2 fois dans un cycle en raison d'un événement indésirable.

Selon le protocole, la partie Phase I devait comporter une 1^{ère} séquence de recherche de doses (5, 15, 30 et 60 µg/m²/jour) chez des patients âgés de 2 à 17 ans, puis une 2^{ème} séquence de traitement à la dose définie à l'issue de la 1^{ère} séquence chez des patients âgés de moins de 2 ans à 17 ans.

La partie Phase II devait inclure en deux étapes des patients de moins de 18 ans traités à la dose définie à l'issue de la 1^{ère} séquence (inclusion de 21 patients puis de 19 patients supplémentaires).

Une période de suivi jusqu'à 24 mois après la 1^{ère} dose de traitement était prévue. En pratique, l'étude s'est déroulée de la manière suivante :

Schéma de l'étude



Les patients pouvaient recevoir de 1 à 5 cycles de blinatumomab.

Le blinatumomab était administré par perfusion intraveineuse continue pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines sans traitement. Le traitement était administré pendant une hospitalisation, au minimum pendant les 7 premiers jours du 1^{er} cycle et en cas d'augmentation de la dose, et au minimum pendant les 2 premiers jours du 2^{ème} cycle, les cycles suivants pouvaient être débutés en ambulatoire.

Tous les patients de la séquence 2 de la phase I et ceux de la phase II ont été traités à la dose déterminée à l'issue de la séquence 1 de la phase I : 5 µg/m²/jour pendant la première semaine puis 15 µg/m²/jour pendant les 3 semaines suivantes du premier cycle, puis 15 µg/m²/jour pendant les 4 semaines des cycles suivants.

Traitements étudiés

Les patients en rémission complète pendant les 2 premiers cycles pouvaient recevoir jusqu'à 3 cycles supplémentaires de consolidation. Les patients pouvaient également interrompre le traitement par blinatumomab, afin d'être traités par chimiothérapie ou allogreffe de CSH, dès le 1^{er} cycle, à la discrétion de l'investigateur. Les patients ayant une rechute hématologique pendant la période de suivi pouvaient à nouveau recevoir jusqu'à 3 cycles de blinatumomab, à la discrétion de l'investigateur.

Le traitement par blinatumomab devait être arrêté définitivement notamment en cas de progression de la maladie cliniquement pertinente : moelle de stade M3 à la fin du cycle 1 ou de toxicité inacceptable.

	<p>Traitements concomitants : Si la numération leucocytaire était $> 30 \times 10^9/l$, il était recommandé de traiter les patients par rasburicase par voie intraveineuse pendant la phase de pré-inclusion, avant de débiter le traitement par blinatumomab. Afin de prévenir un syndrome de relargage des cytokines, les patients pouvaient être traités par dexaméthasone à la dose maximale de 24 mg par jour ou par une dose appropriée d'hydroxyurée pendant la phase de pré-inclusion (maximum 4 jours).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avant le traitement par blinatumomab, les patients devaient être traités : <ul style="list-style-type: none"> • En cas de taux de blastes médullaires $> 50\%$, par dexaméthasone à la dose maximale de 24 mg ou par une dose appropriée d'hydroxyurée, pendant la phase de pré-inclusion (maximum 4 jours), • Par une chimiothérapie intrathécale visant à prévenir les risques d'atteinte du SNC pendant la semaine précédant l'instauration du traitement par blinatumomab, selon les recommandations locales ou nationales, • Avant le début du traitement (jour 1 du cycle 1) : par dexaméthasone par voie orale ou intraveineuse à la dose de 10 mg/m^2 6 à 12 heures avant, puis à la dose de 5 mg/m^2 entre une demi-heure et le démarrage de la perfusion de blinatumomab. - Pendant le traitement par blinatumomab, les patients devaient être traités par : <ul style="list-style-type: none"> • une prophylaxie du syndrome de lyse tumorale et une hydratation adaptée, • une chimiothérapie intrathécale visant à prévenir les risques d'atteinte du SNC selon les recommandations locales ou nationales le jour 15 du cycle 1 et à chaque cycle, immédiatement après le prélèvement médullaire (jour 29).
Critère de jugement principal	<p>Le critère de jugement principal a été évalué dans la partie Phase II : Pourcentage de patients en rémission complète (RC)²⁴, pendant les 2 premiers cycles de traitement, définie par : - une moelle de stade M1 (blastés médullaires $\leq 5\%$), - une absence de blastés circulants ou de maladie extramédullaire.</p>
Principaux critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires considérés comme exploratoires : Phase I uniquement: - pourcentage de patients en rémission complète pendant les 2 premiers cycles. Phase I et II : - délai jusqu'à rechute hématologique, définie par un pourcentage de blastés médullaires $> 25\%$ après une rémission complète documentée, subdivisée selon qu'elle exprimait ou non le CD 19 (une rechute extra-médullaire était aussi prise en compte), - survie sans rechute, - survie globale.</p> <p>Phase II uniquement : - pourcentage de patients ayant recours à une allogreffe de CSH.</p> <p>Critères définis d'emblée dans le protocole comme exploratoires : Phase II uniquement : - réponse moléculaire (maladie résiduelle $< 10^{-4}$ mesurée par PCR ou cytométrie de flux) et réponse moléculaire complète (aucun signal détectable de cellules leucémiques par PCR ou cytométrie de flux), - délai jusqu'à la rémission complète, - mortalité à 100 jours post-greffe.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Aucune hypothèse statistique n'a été formulée pour la phase I de l'étude. Pour la phase II, l'effectif a été calculé sur la base de la méthode de « Simon en 2 étapes ». Un minimum de 40 patients (étape 1 : 21, étape 2 : 19) devait permettre de tester, avec une puissance de 80%, un risque α bilatéral de 0,05, l'hypothèse</p>

²⁴ Les patients en rémission complète (RC) ont été de plus distingués selon la réponse en termes de numération sanguine :
- RC avec récupération complète des valeurs de la numération sanguine périphérique : plaquettes $> 100 \times 10^9/l$ et polynucléaires neutrophiles (PNN) $> 1,0 \times 10^9/l$,
- RC avec récupération partielle des valeurs de la numération sanguine périphérique : plaquettes $> 50 \times 10^9/l$ et $\leq 100 \times 10^9/l$ et PNN $> 0,5 \times 10^9/l$ et $\leq 1,0 \times 10^9/l$;
- RC avec récupération ni complète, ni partielle des valeurs de la numération sanguine périphérique : plaquettes $\leq 50 \times 10^9/l$ et PNN $\leq 0,5 \times 10^9/l$.

	nulle d'un pourcentage de rémissions complètes pendant les 2 premiers cycles \leq 10% par rapport à l'hypothèse alternative d'un pourcentage de rémissions complètes de 27,5%.
Méthode d'analyse des résultats	<p>L'analyse principale a été réalisée à la date de gel de la base du 12 janvier 2015 ; à cette date tous les patients avaient terminé la phase de traitement de l'étude (visite de fin de traitement réalisée) mais le suivi prévu jusqu'à 24 mois était encore incomplet. Une analyse supplémentaire après que tous les patients aient complété le suivi prévu jusqu'à 24 mois a été réalisée à la date de gel de la base du 24/05/2016.</p> <p>Les pourcentages ont été calculés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les délais jusqu'à rechute ou décès ont été estimés par une analyse de Kaplan Meier.</p> <p><u>Population d'analyse</u> Les analyses ont été réalisées en prenant en compte l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de blinatumomab (population <i>full analysis set</i>, FAS).</p>

8.1.2.2 Résultats

► Effectifs

Dans la partie phase I, parmi les 49 patients inclus, 26 ont été traités à la dose retenue dans l'AMM : 9 patients âgés de 7 à 17 ans, 9 patients âgés de 2 à 6 ans et enfin 8 patients âgés de moins de 2 ans.

Dans la partie phase II, parmi les 44 patients inclus et traités à la dose retenue dans l'AMM, 31 patients étaient âgés de 7 à 17 ans, 11 patients de 2 à 6 ans et 2 patients de moins de 2 ans.

Au total, 93 patients ont été inclus dans l'étude, dont 70 ont été traités à la dose retenue dans l'AMM. Seuls les résultats obtenus chez ces 70 patients sont détaillés ci-après.

Trois patients sur les 70 ont terminé les 5 cycles de traitement (4,3%) ; les principales raisons de l'arrêt du traitement étaient le manque d'efficacité (23 patients, 32,9%), une décision de l'investigateur (11 patients, 15,7%) ou une autre raison (11 patients, 15,7%).

Parmi les 70 patients ayant reçu au moins 1 cycle de blinatumomab, 23 patients en ont reçu 2 (32,9%), 8 en ont reçu 3 (11,4%) et 3 en ont reçu 5 (4,3%).

A la date de l'analyse finale, 48/70 patients (68,6%) étaient décédés. Les autres motifs d'arrêt de l'étude ont été : la fin du suivi (14 patients, 20,0%), le retrait du consentement (6 patients, 8,6%), un patient (1,4%) était perdu de vue et un patient (1,4%) avait arrêté l'étude par décision de l'investigateur.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Pour l'ensemble des patients traités à la dose approuvée :

- l'âge médian était de 8 ans,
- la majorité était en rechute après 2 ou 3 lignes antérieures de traitement (44,3 % en 2^{ème} rechute et 41,4 % en 3^{ème} rechute) et près de 56% avaient une maladie réfractaire. Environ 57% avaient déjà eu une allogreffe de CSH.
- près de 75% avaient un taux de blastes médullaires \geq 50%,
- le délai entre le dernier traitement de rattrapage et la rechute était inférieur à 6 mois pour 71,4% des patients.

L'ensemble des caractéristiques des patients est résumée dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MT103-205

	Phase I (seul le groupe ayant eu la dose de l'AMM est présenté) (N = 26)	Phase II (N = 44)	Total des patients traités à la dose approuvée (N = 70)
Age, ans			
Médiane (min-max)	5,5 (0-16)	10,5 (0-17)	8,0 (0-17)
Groupes d'âge, n (%)			
< 2 ans	8 (30,8)	2 (4,5)	10 (14,3)
2 à 6 ans	9 (34,6)	11 (25,0)	20 (28,6)
7 à 17 ans	9 (34,6)	31 (70,5)	40 (57,1)
Nourrisson : 1 mois à <2 ans	8 (30,8)	2 (4,5)	10 (14,3)
Enfant : 2 à <12 ans	16 (61,5)	24 (54,5)	40 (57,1)
Adolescent : 12 à 17 ans	2 (7,7)	18 (40,9)	20 (28,6)
Sexe, masculin, n (%)			
	15 (57,7)	32 (72,7)	47 (67,1)
LAL B, sous-type, n (%)			
C	10 (38,5)	27 (62,8)	37 (53,6)
Pre-B	11 (42,3)	13 (30,2)	24 (34,8)
Pro-B	5 (19,2)	3 (7,0)	8 (11,6)
Inconnu/manquant	0	1	1
Nombre de rechutes antérieures, n (%)			
Aucune	2 (7,7)	0	2 (2,9)
1	9 (34,6)	22 (50,0)	31 (44,3)
2	10 (38,5)	19 (43,2)	29 (41,4)
≥ 3	5 (19,2)	3 (6,8)	8 (11,4)
Antécédent d'allogreffe de CSH et de rechute, n (%)			
Allogreffe	15 (57,7)	25 (56,8)	40 (57,1)
Pas d'allogreffe, pas de rechute, réfractaire	2 (7,7)	0	2 (2,9)
Pas d'allogreffe, 1 rechute, réfractaire	5 (19,2)	15 (34,1)	20 (28,6)
Pas d'allogreffe, ≥ 2 rechutes	4 (15,4)	4 (9,1)	8 (11,4)
Patients réfractaires, n (%)			
Patients réfractaires	13 (50,0)	26 (59,1)	39 (55,7)
Réfractaires au traitement initial	2 (15,4)	0	2 (5,1)
Réfractaires, 1 ^{ère} rechute, pas d'allogreffe de CSH	5 (38,5)	15 (57,7)	20 (51,3)
Réfractaires, 1 ^{ère} rechute, allogreffe de CSH	0	5 (19,2)	5 (12,8)
Réfractaires, ≥2 ^{ème} rechute, pas d'allogreffe de CSH	3 (23,1)	1 (3,8)	4 (10,3)
Réfractaires, ≥2 ^{ème} rechute, allogreffe de CSH	3 (23,1)	5 (19,2)	8 (20,5)
Nombre de traitements antérieurs, n (%)			
Pas de traitement de rattrapage	6 (23,1)	2 (4,5)	8 (11,4)
1 traitement de rattrapage	7 (26,9)	34 (77,3)	41 (58,6)
2 traitements de rattrapage	12 (46,2)	6 (13,6)	18 (25,7)
> 2 traitements de rattrapage	1 (3,8)	2 (4,5)	3 (4,3)
Anomalies génétiques, n (%)			
Anomalies génétiques	16 (61,5)	20 (45,5)	36 (51,4)
t(4 ;11)/MLL/AF4,	5 (19,2)	1 (2,3)	6 (8,6)
t(12 ;21)/ETV6/AML1	0	5 (11,4)	5 (7,1)
t(1 ;19)/PBX1/E2A	1 (3,8)	2 (4,5)	3 (4,3)
t(9 ;22)	1 (3,8)	1 (2,3)	2 (2,9)
Hyperdiploïdie	3 (11,5)	2 (4,5)	5 (7,1)
Hypodiploïdie	1 (3,8)	3 (6,8)	4 (5,7)
Autres anomalies	9 (34,6)	13 (29,5)	22 (31,4)
Ancienneté du diagnostic, médiane en mois (extrêmes)			
	23,8 (3,6 – 88,6)	31,9 (8,3 – 164,1)	29,6 (3,6 – 164,1)
Délai entre la dernière rechute et la 1^{ère} perfusion, médiane en mois (extrêmes)			
	1,8 (0,1-16,1)	1,9 (0,2-13,7)	1,9 (0,1-13,7)
Rechute < 6 mois après le dernier rattrapage, n (%)			
	-	-	50 (71,4)
Taux de blastes médullaires (évaluation centralisée) ≥ 50%, n (%)			
	20 (76,9)	32 (72,7)	52 (74,3)

► Critères de jugement principal évalué par les investigateurs, population incluse dans la Phase II

A la date de l'analyse principale après un suivi médian de 11,5 mois (gel de la base en date du 12/01/2015), une rémission complète pendant les deux premiers cycles de traitement par blinatumomab a été obtenue chez 14/44 patients (31,8%, IC95% [18,6 ; 47,6]).

Tableau 2. Réponses obtenues pendant les deux premiers cycles de traitement par blinatumomab, population incluse dans la Phase II

	Phase II (N=44)
Rémission complète, n (%), IC 95%	14 (31,8) [18,6 ; 47,6]
Avec récupération hématologique complète (plaquettes > 100 x 10 ⁹ /l et polynucléaires neutrophiles (PNN) > 1,0 x 10 ⁹ /l)	6 (13,6) [5,2 ; 27,4]
Avec récupération hématologique partielle (plaquettes > 50 x 10 ⁹ /l et ≤ 100 x 10 ⁹ /l et PNN > 0,5 x 10 ⁹ /l et ≤ 1,0 x 10 ⁹ /l)	5 (11,4) [3,8 ; 24,6]
Avec récupération ni complète ni partielle (plaquettes ≤ 50 x 10 ⁹ /l et PNN ≤ 0,5 x 10 ⁹ /l)	3 (6,8) [1,4 ; 18,7]
Rémission partielle²⁵, n(%)	3 (6,8) [1,4 ; 18,7]
Absence de rémission, n(%)	
Progression ²⁶	8 (18,2) [8,2 ; 32,7]
Absence de réponse	14 (31,8) [18,6 ; 47,6]
Donnée manquante	5 (11,4) [3,8 ; 24,6]
Aplasie ou hypoplasie non blastique ²⁷	0

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

► Critères de jugement secondaires et exploratoires

Les résultats rapportés ci-après sont ceux issus de l'analyse finale (gel de la base en date du 24/05/2016), sauf précision contraire, chez les 70 patients traités en Phase I et en Phase II.

- **Survie sans rechute** : après un suivi médian de 23,1 mois, chez les 27 patients ayant été en rémission complète la médiane de survie sans rechute a été de 4,4 mois (IC95% [2,3 ; 7,6]). L'analyse finale montre que 5 patients (18,5%) restaient en rémission complète (4 avaient terminé les 24 mois de suivi et 1 avait retiré son consentement alors qu'il était en rémission au jour 56), 15 patients (55,6%) avaient rechuté et 7 patients étaient décédés (25,9%).
- **Durée de la rémission** : à la date d'analyse principale (12/01/2015), après un suivi de 11,5 mois, la durée médiane de rémission chez les 27 patients ayant eu une rémission complète a été de 5,2 mois (IC95% [2,3 ; 16,4]).
- **Survie globale** : après un suivi médian de 23,8 mois, la médiane de survie globale a été de 7,5 mois (IC95% [4,0 ; 11,8]).
- **Pourcentage de patients traités par allogreffe de CSH** : un total de 25/70 patients (35,7%) ont été traités par allogreffe de CSH, dont 8 étaient en rémission complète pendant les 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab et n'avaient pas reçu de nouvelle chimiothérapie avant la greffe. Parmi ces 25 patients, environ la moitié avait un antécédent de traitement par allogreffe de CSH. Le délai médian entre l'obtention de la rémission complète et l'allogreffe n'est pas disponible.

²⁵ Rémission partielle définie par l'absence de blastes circulants, taux de blastes médullaires compris entre 5% et <25% et cellules progénitrices d'apparence normale

²⁶ Progression définie par une augmentation d'au moins 25% ou augmentation absolue d'au moins 5 000 cellules/μl du nombre de cellules leucémiques circulantes, apparition d'une maladie extra-médullaire ou tout signe clinique ou biologique de progression

²⁷ Aplasie non blastique ou hypoplasie non blastique définie par:

- une moelle de stade M1 (taux de blastes médullaires ≤ 5%),
- une absence de blastes circulants ou de maladie extramédullaire,
- récupération insuffisante des valeurs de la numération sanguine périphérique : plaquettes ≤ 50 x 10⁹/l et/ou PNN ≤ 0,5 x 10⁹/l

- **Mortalité à 100 jours post-greffe** : chez les 8 patients en rémission complète pendant les 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab et n'ayant pas reçu de nouvelle chimiothérapie avant l'allogreffe de CSH, la mortalité à 100 jours post-greffe a été de 25% (IC95% [6,9 ; 68,5]).
- **Réponse moléculaire pendant les deux premiers cycles** : chez les 26 patients en rémission complète et disposant d'une évaluation de la réponse moléculaire, la réponse moléculaire a été complète chez 14 d'entre eux (53,8%).

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été prévue dans l'étude MT103-205.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude clinique MT103-205

Parmi les 70 patients ayant reçu au moins 1 cycle de blinatumomab et inclus dans la population d'analyse de la tolérance, 23 patients en ont reçu 2 (32,9%), 8 en ont reçu 3 (11,4%), 3 en ont reçu 5 (4,3%).

Tous les patients ont eu au moins un événement indésirable (EI) au cours du traitement. Un EI a entraîné l'interruption du traitement chez 10/70 patients (14,3%) et l'arrêt du traitement chez 4/70 patients (5,7%).

Au total, 61/70 patients (87,1%) ont eu un EI de grade ≥ 3 . Parmi les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents (incidence $\geq 15\%$) avec blinatumomab ont été observés :

- neutropénie fébrile (17,1%)
- neutropénie (17,1%)
- anémie (35,7%)
- thrombopénie (21,4%)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EIG a été de 55,7 % (39/70). Les plus fréquents ont été la pyrexie (11,4%), la neutropénie fébrile (11,4%) et le syndrome de relargage des cytokines (5,7%).

Parmi les EI d'intérêt particulier, ont été rapportés :

- un EI neurologique chez 17/70 patients (24,3%), considéré comme grave pour 5 patients (dont 2 patients ayant eu des convulsions et 1 patient ayant eu une crise atonique). Les EI neurologiques graves ont conduit à l'interruption temporaire du traitement chez 2 patients.
- un syndrome de relargage des cytokines chez 8/70 patients (11,4%) (cet EI a été de grade ≥ 3 pour 4 patients et a conduit à l'interruption ou à l'arrêt définitif du traitement pour 2 de ces patients).
- une réaction à la perfusion chez 46/70 patients (65,7%).
- aucun syndrome de lyse tumorale n'a été observé.

8.3.2 Données issues d'autres études en cours ayant inclus des patients de moins de 18 ans

Le laboratoire mentionne également des données préliminaires (portant uniquement sur les EI graves et les décès) concernant plusieurs études en cours avec blinatumomab chez l'enfant dans d'autres indications. Néanmoins en l'absence de rapport d'étude ces données ne peuvent être prises en compte.

8.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) (version 9.1)

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Evénements neurologiques- Infections- Syndrome de relargage des cytokines- Réactions à la perfusion- Syndrome de lyse tumorale- Syndrome de fuite capillaire- Élévation des enzymes hépatiques- Erreurs médicamenteuses- Neutropénie fébrile et neutropénie- Diminution des immunoglobulines- Pancréatite
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation hors AMM- Leucoencéphalopathie (dont LEMP)- Evénements thromboemboliques (dont CIVD)- Immunogénicité- Aggravation d'une insuffisance hépatique chez les patients insuffisants hépatiques- Utilisation chez les patients présentant une pathologie du SNC à haut risque active ou des antécédents de pathologie, dont patients atteints de LAL non traitée dans le SNC- Troubles hématologiques chez les nouveau-nés exposés in utero au blinatumomab (en particulier déplétion des lymphocytes B et risque d'infections en cas de vaccination avec des vaccins à virus vivant)- Toxicité relative à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'enfant
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement- Utilisation chez les patients âgés- Utilisation chez les patients insuffisants rénaux- Utilisation chez les patients présentant des différences ethniques- Utilisation chez les patients présentant des infections actives non contrôlées- Utilisation chez les patients présentant une positivité au VIH ou une infection chronique au virus de l'hépatite B ou au virus de l'hépatite C- 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- Effets sur la fertilité- Sécurité 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

8.3.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé les données issues du PBRER/PSUR n° 6 du 24 janvier 2019 (couvrant la période du 3 juin au 2 décembre 2018). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté sur cette période.

8.3.5 Données issues du RCP

« BLINCYTO a été évalué chez des patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire dans une étude de phase I/II de recherche de dose/à doses croissantes au cours de laquelle 70 patients pédiatriques, âgés de 7 mois à 17 ans, étaient traités selon le schéma posologique recommandé.

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

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

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

08.4 Données d'utilisation

8.4.1 Données issues de l'étude observationnelle rétrospective NEUF

L'étude 2060441 (étude NEUF) est une étude observationnelle rétrospective multicentrique dont l'objectif était de décrire les caractéristiques cliniques de patients ayant une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à précurseurs B traités par blinatumomab dans le cadre d'un programme d'accès élargi. L'étude a inclus 324 patients adultes et enfants traités en France²⁸, Italie, Espagne, Royaume-Uni et Russie, dans différentes indications, entre le 1^{er} janvier 2014 et le 30 juin 2017, dont 59 patients français parmi lesquels 14 enfants âgés de 1 à 15 ans ayant une LAL B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. Les patients inclus dans l'étude RIALTO (cf. 8.4.2) ne pouvaient pas être inclus dans l'étude NEUF.

Au moment de l'inclusion dans l'étude, les patients étaient en situation réfractaire pour la plupart (11/14 patients). Deux patients avaient été greffés avant le traitement par blinatumomab. Le taux de blastes médullaires était $\geq 50\%$ pour 10/14 patients.

La meilleure réponse pendant les deux 1^{ers} cycles de traitement par blinatumomab a été une rémission complète avec récupération hématologique complète chez 9/14 patients, la maladie a été réfractaire au traitement chez les 5 autres patients. Après un suivi médian de 22,7 mois, 8/14 patients étaient décédés. Un total de 9/14 enfants ont reçu une allogreffe de CSH après blinatumomab, dans un délai médian de 2 mois.

8.4.2 Données issues du programme compassionnel d'accès élargi (*expanded access*) RIALTO

L'étude 20130320 (étude RIALTO) est une étude prospective, ouverte, non comparative, en cours, réalisée en Europe et aux Etats-Unis, dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance de blinatumomab chez des patients atteints de LAL à précurseurs B, âgés de 28 jours à 17 ans, en rechute (dès la 2^{ème} rechute ou après allogreffe de GCSH) ou réfractaire et en présence de ≥ 5 % de blastes dans la moelle osseuse. L'étude prévoit également de recueillir des données d'efficacité. Seuls les résultats issus d'une analyse intermédiaire après l'inclusion des 20 premiers patients (au 20 août 2015) ont fait l'objet d'un rapport d'étude. Une analyse portant sur les 98 premiers patients traités a également été déposée par le laboratoire (date de clôture de la base : 9 mars 2018) mais n'est pas retenue en l'absence de rapport d'étude. Les résultats de l'analyse intermédiaire sont rapportés à visée descriptive.

Au 20 août 2015, 14/20 patients (70%) avaient arrêté le traitement et 3/20 patients étaient décédés. A l'inclusion les patients étaient âgés de 1 à 16 ans, et de 8,5 ans en médiane (4 étaient âgés de moins de 2 ans, 4 de 2 à 6 ans et 12 de 7 à 17 ans).

²⁸ Deux centres français ont participé à cette étude.

A l'inclusion, 2/20 patients (10%) étaient réfractaires au traitement initial et 3/20 patients (15%) au traitement de réinduction, 11/20 patients (55%) étaient en deuxième rechute ou plus et 10/20 patients (50%) avaient déjà reçu une allogreffe de CSH. Un patient avait été antérieurement traité par blinatumomab dans le cadre de l'étude de phase I/II MT 103-205.

La moitié des patients présentaient une anomalie cytogénétique (le plus souvent un réarrangement t(v ;11q23)/MLL/KMT2A, pour 5 patients).

Le taux de blastes médullaires était supérieur ou égal à 25% chez 13/20 patients (65%).

Une rémission complète (blastose médullaire < 5%) pendant les deux premiers cycles a été observée chez 10/20 patients (50%), associée à une récupération hématologique complète chez 7/20 patients (35%). Au total, 10/20 patients (50%) ont été considérés comme non-répondeurs.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été de la fièvre (65%), une diminution des numérations des plaquettes (25%), et des neutropénies fébriles (20%).

08.5 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance de BLINCYTO (blinatumomab) en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, ayant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif sont limitées et issues d'une étude de phase I/II non comparative. Celle-ci a évalué le taux de rémission complète pendant les deux premiers cycles de traitement par blinatumomab chez des patients réfractaires ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure, avec plus de 25% de blastes médullaires (moelle M3). La partie phase I de l'étude avait comme objectif de sélectionner la dose qui serait utilisée en phase II.

Un total de 70 patients a été traité à la dose retenue dans l'AMM, dont 44 pendant la partie phase II de l'étude.

Pour l'ensemble des patients traités à la dose approuvée, l'âge médian était de 8 ans. La majorité était en rechute après 2 ou 3 lignes antérieures de traitement (44 % en 2^{ème} rechute et 41 % en 3^{ème} rechute) et près de 56% avaient une maladie réfractaire. Le délai entre le dernier traitement de rattrapage et la rechute était inférieur à 6 mois pour 71,4% des patients. Près de 75% avaient un taux de blastes médullaires ≥ 50%. Environ 57% avaient déjà eu une allogreffe de CSH.

► Efficacité

Dans la partie phase II de l'étude, à la date de l'analyse principale après un suivi médian de 11,5 mois (gel de la base en date du 12/01/2015), une rémission complète pendant les deux premiers cycles de traitement (critère de jugement principal) a été obtenue chez 14/44 patients (31,8%, IC95% [18,6 ; 47,6]). Une rémission complète avec récupération hématologique complète a été obtenue chez 6/44 patients (13,6%).

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

Parmi les critères secondaires et à titre indicatif, à la date d'analyse principale, après un suivi de 11,5 mois, la durée médiane de rémission chez les 27 patients ayant présenté une rémission complète a été de 5,2 mois (IC95% [2,3 ; 16,4]). Après un suivi médian de 23,8 mois (gel de la base en date du 24/05/2016), la médiane de survie globale a été de 7,5 mois (IC95% [4,0 ; 11,8]).

Un total de 25/44 patients (35,7%) a été traité par allogreffe de CSH post-blinatumomab, dont 8/44 ont été en rémission complète pendant les 2 premiers cycles de traitement par blinatumomab et n'ont pas reçu de nouvelle chimiothérapie avant l'allogreffe de CSH. Chez ces 8 patients, la mortalité à 100 jours post-greffe a été de 25% (IC95% [6,9 ; 68,5]).

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été prévue dans cette étude.

► Tolérance

Tous les patients de l'étude ont eu au moins un événement indésirable (EI) au cours du traitement. Un EI a entraîné l'interruption du traitement chez 10/70 patients (14,3%) et l'arrêt du traitement chez 4/70 patients (5,7%).

Au total, 61/70 patients (87,1%) ont eu un EI de grade ≥ 3 . Parmi les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents (incidence $\geq 15\%$) avec blinatumomab ont été observés: neutropénie fébrile (17,1%), anémie (35,7%) et thrombopénie (20%).

Un peu plus de la moitié des patients (39/70, 55,7%) ont eu un EI grave. Les plus fréquents ont été la fièvre (11,4%), la neutropénie fébrile (11,4%) et le syndrome de relargage des cytokines (5,7%). Parmi les EI d'intérêt particulier sont relevés :

- les événements neurologiques observés chez 24,3% des patients (considérés comme grave pour 5 patients, dont 2 patients ayant eu des convulsions et 1 patient ayant eu une crise atonique, et ayant conduit à l'interruption temporaire du traitement chez 2 de ces 5 patients).
 - le syndrome de relargage des cytokines rapporté chez 11,4% (8/70) des patients (cet EI a été de grade ≥ 3 pour 4/8 patients et a conduit à l'interruption ou à l'arrêt définitif du traitement pour 2 de ces patients).
 - les réactions à la perfusion observées chez 65,7% des patients.
- Aucun EI de type syndrome de lyse tumorale n'a été observé dans l'étude.

► Discussion

Les données disponibles issues principalement d'une étude non comparative montrent un pourcentage de rémission complète (avec ou sans récupération de la numération sanguine) de 31,8% (avec un suivi médian de 11,5 mois), dans des situations cliniques où le pronostic des patients est connu pour être défavorable.

Cependant, il est souligné que :

- la quantification de l'effet clinique par rapport aux traitements de rattrapage par chimiothérapie n'est pas possible en raison de l'absence d'étude comparative à la prise en charge historique fondée sur ces traitements de rattrapage par chimiothérapie;
- les patients des études ont été lourdement prétraités (44,3% des patients étaient en 2^{ème} rechute médullaire et 52,8% en 3^{ème} rechute médullaire ou plus) et très peu de patients réfractaires primaires ou en 1^{ère} rechute après allogreffe de CSH ont été inclus, fournissant peu de données dans cette population incluse dans l'AMM ;
- aucune donnée ne documente l'efficacité et la tolérance du blinatumomab chez les patients avec un état général altéré (inclusion restreinte aux patients avec un score de Karnofsky/Lansky ≥ 50) ;
- le pourcentage de rechutes observées après un suivi médian de 23,1 mois a été important (55,6%), avec une médiane de survie sans rechute de 4,4 mois,
- les données disponibles ne permettent pas, comme chez l'adulte, de clarifier la place du blinatumomab par rapport à l'allogreffe de CSH (soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles).

Enfin, aucune donnée (comparaison directe ou indirecte) ne permet de positionner BLINCYTO (blinatumomab) par rapport au CAR-T tisagenlecleucel. A noter qu'une comparaison indirecte ajustée (MAIC) avait été réalisée par le laboratoire NOVARTIS pour comparer tisagenlecleucel à des traitements de rattrapage (dont le blinatumomab) dans la LAL en rechute ou réfractaire. La Commission avait considéré qu'aucune estimation fiable de la différence d'effet de ce médicament par rapport à la prise en charge actuelle ne pouvait être faite à partir de cette MAIC¹⁹. Très peu de patients prétraités par antiCD19 (par exemple blinatumomab) ont été inclus dans les études cliniques évaluant tisagenlecleucel (KYMRIAH), par conséquent l'efficacité et la tolérance de KYMRIAH chez les patients prétraités par BLINCYTO n'est pas établie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de BLINCYTO (blinatumomab) sur la morbi-mortalité par rapport à la prise en charge historique, fondée sur les traitements de rattrapage par chimiothérapie. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré, faute de donnée clinique. En conséquence, BLINCYTO

(blinatumomab) n'est pas susceptible d'apporter une réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

La Commission regrette l'absence d'éléments permettant d'évaluer l'impact sur le parcours de soins/et ou de vie des patients, mais souligne que BLINCYTO peut être administré au domicile des patients dans le cadre d'une activité d'hospitalisation à domicile (HAD), contrairement aux traitements de rattrapage par chimiothérapie qui nécessitent des hospitalisations en raison notamment du risque de complications infectieuses liées à l'hémato-toxicité des chimiothérapies.

08.6 Programme d'études

Le programme d'étude comporte trois études en cours dans la LAL B de l'enfant, dont deux études de phase III :

- l'étude NCT02393859 (20120215) évaluant blinatumomab comme traitement de consolidation versus chimiothérapie de consolidation conventionnelle chez des patients avec risque élevé d'une première rechute.
- l'étude NCT02101853 (20139021) évaluant blinatumomab par rapport à la polychimiothérapie de référence dans le traitement des patients ayant une LAL B en rechute.

et une étude d'accès élargi aux Etats-Unis (étude RIALTO), dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance de blinatumomab.

Dans le cadre de cette extension d'indication, le laboratoire s'est engagé à réaliser une étude observationnelle de suivi à long-terme des patients pédiatriques à haut risque inclus dans l'étude 20120215 (cf. plus haut) afin de caractériser la tolérance à long-terme de BLINCYTO, incluant les impacts sur le développement, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et les cancers secondaires. Le rapport final de cette étude de suivi à long-terme est attendu pour Q4 2036.

Enfin, d'autres études sont en cours avec blinatumomab dans le traitement du lymphome non hodgkinien.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

En première ligne de traitement des LAL-B, la stratégie thérapeutique^{7,8} repose sur une stratification du risque de rechute et une adaptation de l'intensité des traitements à ce risque, principalement identifié par les caractéristiques du patient (âge), de la leucémie (leucocytose, oncogénétique) et de la quantification de la maladie résiduelle (MRD) après obtention d'une rémission complète. Le traitement est structuré en plusieurs phases de combinaisons de chimiothérapies systémiques et intrathécales: une phase d'induction d'une durée de 4 à 6 semaines dont l'objectif est d'obtenir une rémission complète ; une phase de consolidation incluant une ou deux phases d'intensification retardée d'une durée de 6 à 9 mois et une phase d'entretien de 2 ans environ utilisant principalement des chimiothérapies par voie orale. Une greffe allogénique en première rémission complète peut être proposée aux patients à très haut risque de rechute.

Entre 5 et 10% des enfants n'obtiennent pas une rémission à l'issue de la phase d'induction en raison de décès précoces notamment liés à la maladie ou infectieux, de toxicités de la chimiothérapie et de chimiorésistance primaire (maladie réfractaire).

Parmi les patients ayant obtenu une rémission complète après un traitement de 1^{ère} ligne, environ 15 à 20% vont présenter une rechute. Le traitement de la rechute est principalement guidé par le délai écoulé entre la rechute et la première rémission, ainsi que par la localisation de la rechute. Chez les enfants ce traitement n'est pas standardisé^{7,8} mais peut inclure une nouvelle polychimiothérapie d'induction (similaire à celle de première ligne ou non, classique ou à base de clofarabine) éventuellement suivie d'une consolidation par allogreffe de CSH en cas d'obtention d'une deuxième rémission complète.

En situation de deuxième rechute ou de maladie réfractaire, la guérison est exceptionnelle (entre 0 et 15%)¹⁸ et la médiane de survie observée est généralement de moins de 6 mois (avis d'expert). A

ce stade de la maladie, les traitements sont peu standardisés ; l'allogreffe de CSH est recommandée si elle n'a pas été reçue après la 1^{ère} rechute et qu'une rémission complète peut être obtenue. Des soins de support à visée palliative peuvent être proposés. Une deuxième greffe est parfois envisagée.

Le CAR-T anti-CD 19 tisagenlecleucel (KYMRIAH), a récemment obtenu une AMM dans le traitement des enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) à cellules B réfractaire, en rechute après greffe ou après la deuxième rechute ou plus. Dans son avis du 12 décembre 2018¹⁹ la commission de la Transparence a considéré que KYMRIAH était un traitement de 1^{ère} intention chez les enfants et jeunes adultes jusqu'à 25 ans atteints de LAL B réfractaire, en rechute après greffe ou à partir de la 2^{ème} rechute, tout en soulignant les incertitudes qui persistent sur l'efficacité et la sécurité de KYMRIAH et la complexité du processus de traitement. Faute de donnée comparative, la place de KYMRIAH par rapport à ses alternatives thérapeutiques n'est pas connue. L'efficacité et la tolérance de KYMRIAH chez les patients âgés de moins de 3 ans à l'inclusion n'a pas été étudiée. Par ailleurs, en raison des délais depuis la détermination de l'éligibilité du patient à un traitement par cellules CAR T, la leucaphérèse, la production des cellules génétiquement modifiées, la chimiothérapie lymphodéplétive jusqu'à l'acheminement au patient pour la réinjection, les patients doivent avoir un état général et une espérance de vie compatible avec ces délais pour être éligibles à KYMRIAH (avis de la Commission du 12 décembre 2018 pour KYMRIAH).

Place de BLINCYTO dans la stratégie thérapeutique :

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

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

En l'absence de donnée comparative par rapport à KYMRIAH (tisagenlecleucel), la place de BLINCYTO par rapport à cette spécialité n'est pas connue. Néanmoins, chez les patients ayant un état général et une espérance de vie compatibles avec l'administration d'un traitement par CAR-T, la Commission considère que KYMRIAH devrait être privilégiée. La Commission rappelle que l'efficacité et la tolérance de KYMRIAH chez les patients prétraités par BLINCYTO n'est pas établie (cf. avis de la Commission pour KYMRIAH du 12 décembre 2018). Par ailleurs, KYMRIAH n'est pas recommandé si le patient a rechuté avec une leucémie CD19-négative après un traitement antérieur par une thérapie anti-CD19.

Enfin, comme chez l'adulte, en l'état actuel des données, la place de BLINCYTO par rapport à l'allogreffe de CSH, soit comme un « pont » vers l'allogreffe ou l'allogreffe différée, soit en substitution à l'allogreffe, notamment chez les patients non éligibles, n'est pas connue.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► La leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif (LAL B Phi-) de l'enfant est une hémopathie grave. Cette maladie est susceptible d'engager à court terme le pronostic vital des patients en cas de maladie réfractaire, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► BLINCYTO (blinatumomab) représente une alternative aux traitements de rattrapage par chimiothérapie dans le traitement de la 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 CSH antérieure chez les enfants à partir de l'âge de 1 an (cf. paragraphe 08 pour plus de détails).

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la LAL B Phi- chez les patients réfractaires ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de CSH antérieure
 - de sa faible incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert à ce stade de la maladie,
 - de l'absence de réponse au besoin identifié, en raison de l'absence d'impact supplémentaire attendu de BLINCYTO sur la morbi-mortalité (données issues d'une étude non comparative) par rapport à la prise en charge historique,
 - de l'absence d'éléments permettant d'évaluer l'impact sur le parcours de soins/et ou de vie des patients, et sur l'organisation des soins,
- BLINCYTO (blinatumomab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

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

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité montrant un pourcentage de rémission complète d'environ 38% pendant les deux premiers cycles de traitement par blinatumomab, maintenue chez environ 18% des patients après un suivi médian de 24 mois, dans une étude non comparative,
- des incertitudes sur la quantité d'effet par rapport à la prise en charge historique faute de comparaison directe,
- du profil d'efficacité et tolérance connu de blinatumomab chez l'adulte,

la Commission considère que BLINCYTO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge historique, fondée sur les traitements de rattrapage par chimiothérapie, de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure chez les enfants à partir de l'âge de 1 an.

010.3 Population cible

La population cible de BLINCYTO dans cette indication est celle des patients âgés de 1 à 17 ans ayant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire, ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure.

En l'absence de données de prévalence et considérant d'une part, la stabilité du nombre de nouveaux cas annuels de LAL et d'autre part, le délai moyen théorique de plusieurs années après lequel un patient sera éligible à BLINCYTO, l'estimation est réalisée à partir des dernières données d'incidence disponibles de 2018. Ainsi le nombre de nouveaux cas de LAL permettant d'initier l'estimation de la population cible est de 900, dont 407 survenant avant l'âge de 15 ans et 61 entre 15 et 19 ans, soit 468 survenant avant l'âge de 19 ans (ce chiffre sera retenu pour la suite du calcul en approximation de la population pédiatrique, en l'absence de donnée plus précise disponible)¹¹.

D'après la littérature^{7,8}, la lignée B représenterait environ 85% des cas de la LAL chez l'enfant, soit 398 patients par an après extrapolation aux données françaises. Le chromosome Philadelphie serait absent dans 64 à 85% des cas de LAL B^{29,30}, soit au maximum 338 patients par an.

D'après ces mêmes publications et avis d'experts, 3 à 5% des patients seraient d'emblée réfractaires aux traitements d'induction de 1^{ère} ligne (soit environ 17 patients par an) et 10 à 15% des patients vont présenter une rechute après l'obtention d'une rémission complète (soit environ 51 patients par an).

En conclusion, la population cible de BLINCYTO dans cette indication est au maximum de 70 patients par an.

²⁹ 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.

³⁰ Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:206-14

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 20 novembre 2019 Date d'adoption : 4 décembre 2019 Date d'examen des observations du laboratoire: 8 janvier 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui (expertise externe)
Présentation concernée	<u>BLINCYTO 38,5 microgrammes, poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion</u> Boite de 1 flacon (poudre) + 1 flacon (solution) (CIP : 34009 550 134 7 1)
Demandeur	Laboratoire AMGEN
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	<p>23/11/2015 (procédure centralisée) : AMM conditionnelle dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire (dans l'attente des résultats de l'étude de phase III TOWER).</p> <p>18/06/2018 : transformation de l'AMM conditionnelle en AMM pleine et entière.</p> <p>23/08/2018 : extension d'indication 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 (objet du présent avis).</p> <p>18/01/2019 : extension d'indication 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%³¹.</p> <p>Engagements dans le cadre de l'AMM :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PGR - Mesures additionnelles de minimisation du risque : mise en place de matériels éducationnels pour les professionnels de santé et les patients susceptibles de prescrire, dispenser ou d'utiliser BLINCYTO. - réalisation de deux études de sécurité post-autorisation non interventionnelles (PASS) : <ul style="list-style-type: none"> - une étude observationnelle de suivi à long-terme des patients pédiatriques à haut risque inclus dans l'étude 20120215 (étude 20180130) afin de caractériser la tolérance à long-terme de Blincyto, incluant les impacts sur le développement, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et les cancers secondaires (étude demandée dans le cadre de cette extension d'indication). - une étude observationnelle sur l'efficacité et la sécurité du blinatumomab, son utilisation et les pratiques de traitement (résultats finaux prévus pour 2022 et intermédiaires pour mi-2019)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (24 juillet 2009), Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux médecins compétents en maladie du sang, et aux spécialistes et services d'hématologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	2019 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC19 blinatumomab

³¹ Aucune demande de remboursement dans cette indication n'a été déposée à ce jour par le laboratoire HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis définitif