

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

CIS : 6 200 363 3

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

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

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 25 avril 2024, complétée le 7 mai 2024 et le 31 juillet 2024 ;

Nom du demandeur : Amgen S.A.S.

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : BLINCYTO 38,5 microgrammes poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion

DCI/nom de code : Blinatumomab

Indication thérapeutique revendiquée : BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation pour le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative.

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «BLINCYTO» dans l'indication thérapeutique :**

«BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation pour le traitement des patients adultes âgés de plus de 30 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative»

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Vincent Gazin
Directeur Adjoint Europe et Innovation

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

APAC_FOR005 v02

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Le blinatumomab dispose d'ores et déjà d'une AMM européenne octroyée le 23 novembre 2015; il est à ce jour indiqué dans le traitement de certaines formes de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) à précurseurs B chez les adultes et en pédiatrie, cf https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_fr.pdf.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique et préclinique :

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan clinique :

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne grave caractérisée par une prolifération clonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. Cet envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains organes cause une insuffisance médullaire et engage le pronostic vital du patient. Au diagnostic, près de 70% des patients ont une LAL associée à de mauvais facteurs pronostiques.

Le pronostic de la LAL-B avec chromosome Philadelphie négatif (Phi-) est très hétérogène en raison de l'existence de différents facteurs pronostiques défavorables, en lien avec la maladie (par exemple l'âge, les caractéristiques immunophénotypiques, cytogénétiques ou moléculaires défavorables) ou la réponse au traitement, qui sera jugée insuffisante en cas de maladie résiduelle minimale (minimal residual disease, MRD) positive. Ces facteurs pronostiques sont, chez l'adulte, essentiellement utilisés pour déterminer la pertinence d'une allogreffe chez les patients en rémission complète.

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T (bispecific T-cell engager) qui se lie sélectivement au CD19 exprimé à la surface des cellules de lignée B et au CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. Il active les lymphocytes T endogènes en liant le CD3 dans le complexe TCR (T-cell receptor) et le CD19 présent sur les cellules B saines et malignes.

Les données d'efficacité et de sécurité fournies dans le cadre de cette demande d'accès précoce proviennent de l'étude ECOG-ACRIN E1910, étude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, comparative évaluant l'efficacité et la sécurité du blinatumomab en alternance avec la chimiothérapie de consolidation versus la chimiothérapie de consolidation seule chez les patients adultes (de 30 à 70 ans) présentant une LAL-B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, en première rémission complète avec une MRD négative.

Après traitement d'intensification, 286 patients ont été inclus dans l'étude comparant la chimiothérapie standard avec ou sans l'ajout du blinatumomab, dont 152 patients dans le groupe blinatumomab en alternance de la chimiothérapie de consolidation et 134 patients dans le groupe chimiothérapie de consolidation seule. Un total de 224 patients avaient une MRD négative et ont été randomisés : 112 patients dans chacun des deux groupes de l'étude.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité du blinatumomab dans l'étude E1910 est la Survie Globale, définie par le délai entre la date de randomisation et celle du décès quelle qu'en soit la cause. Les patients non décédés à la date de l'analyse ont été censurés. De nombreux critères de jugement secondaires ont également été présentés, tels que la survie sans rechute chez les patients avec MRD négative, la survie globale à compter de la date de l'allogreffe de CSH et la survie sans rechute à compter de la date de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Après un suivi médian de 4,5 ans (soit 54 mois), 59 patients étaient décédés : 19 patients (17,0%) dans le groupe blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation et 40 patients (35,7%) dans le groupe chimiothérapie de consolidation seule. L'ajout du blinatumomab à la chimiothérapie de consolidation a été marqué par :

- Une amélioration statistiquement significative de la survie globale, ($p=0,001$, test du log rank stratifié) par rapport à la chimiothérapie de consolidation seule ;
- Une réduction statistiquement significative du risque de décès de 56% par rapport à la chimiothérapie de consolidation seule (hazard ratio (HR) pour la survie globale de 0,44 ; IC95% : [0,25 ;0,76] ; $p= 0,003$), par rapport à la chimiothérapie de consolidation seule.

La médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes. La probabilité de survie globale à 5 ans était de 82,4% (IC95% [73,7 ;88,4]) dans le groupe blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation et de 62,5% (IC95% [52,0 ;71,3]) dans le groupe chimiothérapie de consolidation seule.

L'évaluation de l'ensemble des critères d'efficacité a démontré une efficacité supérieure du traitement de consolidation en cas d'ajout du blinatumomab chez les patients de plus de 30 ans.

Aucune donnée chez les patients de moins de 30 ans n'a été soumise, aucun patient n'ayant été inclus dans ce groupe d'âge.

Concernant les données de sécurité, bien que des limites méthodologiques soient notées concernant la collecte de données, le profil de sécurité du blinatumomab dans la population de l'étude est globalement conforme au profil de sécurité connu de la molécule dans le cadre de son AMM. Les Effets Indésirables (EI) les plus fréquemment signalés correspondaient généralement au profil de tolérance connu du traitement. Les EI observés chez au moins 30% des patients traités par blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation étaient une diminution du nombre de neutrophiles (90,1%), une diminution du nombre de plaquettes (82,0%), une anémie (58,6%), une diminution du nombre de leucocytes (55,9%), des céphalées (41,4%), une diminution du nombre de lymphocytes (36,9%), une diarrhée (33,3%) et des vomissements (33,3%). Les EI de grade ≥ 4 observés chez au moins 10% des patients traités par blinatumomab en ajout de la chimiothérapie de consolidation étaient une diminution du nombre de neutrophiles (80,2%), une diminution du nombre de plaquettes (62,2%), une diminution du nombre de leucocytes (50,5%) une diminution du nombre de lymphocytes (34,4%) et un sepsis (13,5%).

Un rapport bénéfice/risque positif du traitement par blinatumomab en monothérapie dans l'indication revendiquée est donc fortement présumé, à l'exception des patients de moins de 30 ans faute de données dans cette population.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du blinatumomab dans l'indication thérapeutique suivante :

« BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation pour le traitement des patients adultes âgés de plus de 30 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) négative ».

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition dans le cadre de l'AAP des conditionnements de l'AMM, accompagnés systématiquement de la notice papier telle que validée dans le cadre de l'AAP.