

Direction : des médicaments en oncologie, hématologie,  
transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire,  
produits sanguins et radiopharmaceutiques  
Pôles : Onco-solide / Hématologie  
Personnes en charge : Nicolas ALBIN – Françoise GRUDE – Chantal TOULOT

### CSP Oncologie-Hématologie Séance du 06/03/2020

#### Ordre du jour

Point s	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Adoption du compte-rendu séance du 24 janvier 2020	Adoption
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Information
1.3	Retours CHMP	Information
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1	Présentation B Quesnel	Information
2.2	ATU de cohorte Tagraxofusp-erzs	Discussion
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances</b>	
3.1	Atezolizumab	Discussion
3.2	ATU de cohorte d'extension d'indication Zejula ovaire	Discussion
3.3	RTU Adcétris lymphome hodgkinien	Discussion

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
BAY Jacques-Olivier	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENE Marie-Christine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENSADOUN René-Jean	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BERDAÏ Driss	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUTONNAT Jean	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BRAHMI Medhi	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
EBERST-URBAN Lauriane	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLOT Bernard	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
KOSMIDER Olivier	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KEMPF Emmanuelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAIGLE-DONADEY Florence	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAPIERE Jérémy	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PLANTAZ Dominique	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QUESNEL Bruno	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHE Christian	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
SAKHRI Linda	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SUTTON Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
TALEB Amina	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIOT-DE-VILLARS Eléonore	Représentant association patients	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>Expert(s)</b>			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Autres</b>			
HOOG-LABOURET Nathalie	INCA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCHWAGER Manon	INCA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BERMUDEZ Elisabeth	INCA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BONNETON Camille	HAS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
THOMASSIN Camille	HAS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MARFIN Henri	HAS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BELGUENDOZ Bendahmane	Roche		
AMRANI Yasmine	Roche		
TANANG Alexandre	Roche		
DE SAHB BRAU Nahla	Roche		
DELEUZE Laurence	Roche		
DELIBES Alexandra	GSK		
MULLER Sophie	GSK		

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
TESSIER Christophe	GSK		
RADU Narcisa	GSK		
BARAT Valérie	GSK		
LARCIER Patrick	PHARMALEX		
MUGHAL Tariq	PHARMALEX		
SOLUCH Sebastian	PHARMALEX		
DECONNICK Eric	PHARMALEX		
COGGIA Antoine	PHARMALEX		
<b>ANSM</b>			
BOUDALI Lotfi	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ALBIN Nicolas	Conseiller médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRUDE Françoise	Cheffe de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOCARNE Peggy	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LORENCE Annie	Référent ATU	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
VIGNOT Stéphane	Conseiller médical	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
CHU Céline	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BARBOU Sophie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KEROUANI Ghania	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OULD-YAHIA Chabha	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANDREOLI Laura	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BENLAZAR Anissa	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DESCOTES Guillaume	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PHAM Fiona	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHDOUT Oussama	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MOLINO Diana	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KOUDRI Mustapha	Apprenti	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRAVO Paméla	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
KHABABA Sarra	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
EICHENLAUB Emile	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FERNANDO Sandrine	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GUILLERMIN Marion	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAJOSO Wendy	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
WINDELS Marie-Thimothée	Stagiaire		

## 1. Introduction

---

### 1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers à l'ordre du jour.

## Dossiers

---

### Nom du dossier : Atezolizumab

Numéro/type/nom du dossier	ATU de cohorte d'extension d'indication
Laboratoire(s)	Roche
Direction produit concernée	Pôle Onco-Solide
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

### Présentation du dossier

Le laboratoire Roche a déposé une demande d'ATU de cohorte d'extension pour TECENTRIQ® atezolizumab en association au bevacizumab dans le traitement des patients atteint d'un carcinome hépatocellulaire non résécable n'ayant pas reçu de traitement antérieur systémique.

---

## Conclusions du CSP

**Question posée :** Le CPOH est sollicité sur l'opportunité de mettre à disposition de façon précoce via une ATU de cohorte d'extension Atezolizumab, en association au bevacizumab dans le traitement des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire non résecable n'ayant pas reçu de traitement antérieur systémique.

### Votes

Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	13
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

Le groupe du CPOH souligne :

- Que le carcinome hépatocellulaire est une pathologie pour laquelle l'offre thérapeutique n'a pas changé au cours de la dernière décennie.
- Que l'évaluation de l'étude peut être biaisée car l'étude compare l'utilisation d'immunothérapies à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) et que les modalités d'évaluation de ces deux types de traitement sont différentes. Cependant le promoteur indique que le critère principal choisi pour l'étude est la survie globale et que celle-ci est un critère pertinent pour évaluer l'efficacité des traitements utilisés.

De plus, la réponse au traitement comme critère secondaire a été évaluée grâce aux critères RECIST et également grâce aux critères mRECIST qui permettent d'évaluer la réponse spécifique au niveau du foie. Le taux de réponse obtenu selon RECIST est de 12% pour les patients sous sorafénib et de 27% pour les patients sous atezolizumab en association avec bevacizumab. Les taux de réponse selon mRECIST sont de 13% et 33% respectivement.

- Qu'il aurait été intéressant de disposer des résultats d'une étude de phase 1/2 comparant l'atezolizumab seul *versus* l'association atezolizumab et bevacizumab. Cependant le rationnel du promoteur pour ne pas avoir conduit une étude atezolizumab en add-on du sorafenib est acceptable en raison du risque de toxicité cumulée de ces deux molécules au niveau cutané et digestif.
- Qu'il serait intéressant d'obtenir des données sur l'infiltration lymphocytaire de la tumeur afin d'évaluer le risque de diminution de l'afflux de lymphocytes T cytotoxiques réactivés par l'anti-PD-L1 dans le tissu tumoral, si la vascularisation est réduite par l'effet anti-angiogénique. Cependant le CPOH souligne que l'incidence plus élevée de la fièvre dans le bras atezolizumab en association au bevacizumab comparé au bras sorafenib est un témoin indirect de l'action de l'immunothérapie et de la libération de cytokines par la réponse immunitaire. De plus, le rationnel de l'association se fait également sur son effet au niveau de l'immuno-editing et du blocage des lymphocytes T régulateurs et des MDSCs. En diminuant l'angiogénèse qui favorise

le détournement par la tumeur des mécanismes immuno-médiés, l'ajout du bevacizumab jouerait un rôle sur certains mécanismes de résistance aux immunothérapies.

- Que l'incidence des effets indésirables de grade 3-4 est élevée dans cette étude, à raison de 36% pour l'association atezolizumab et bevacizumab, et 46% pour sorafenib, en conséquence leur impact sur la qualité de vie des patients est loin d'être négligeable.
- Que des effets indésirables graves de type hémorragique ont été reportés. Malgré le fait que ce profil de toxicité soit connu avec l'utilisation du bevacizumab, il est plus important comparé au profil de tolérance du sorafénib. Cependant, cette toxicité est à mettre en balance avec les résultats positifs sur la survie globale et la survie sans progression.
- Que 7 décès imputables aux traitements ont été rapportés dans l'étude dont 6 dans le bras bevacizumab en association avec atezolizumab et 1 dans le bras sorafenib. Dans le bras de l'association, les causes des décès sont : hémorragie gastrointestinale (3), pneumonie (2), empyème (1), ulcère gastrique perforé (1), fonction hépatique anormale (1), lésion hépatique (1), syndrome de défaillance multi-viscérale (1), hémorragie des varices œsophagiennes (1), hémorragie subarachnoïdienne (1), détresse respiratoire (1), sepsis (1) et arrêt cardiaque (1). Le CPOH rappelle que dans cette pathologie, les patients présentent majoritairement une insuffisance hépato-cellulaire, ce qui les expose à un risque accru d'accidents hémorragiques lors du traitement par l'association bevacizumab + Atezolizumab.
- Que la population pour laquelle l'étude IMBrave150 a démontré une efficacité de l'atezolizumab en association au bevacizumab concernait majoritairement des patients avec un score Child Pugh A.
- Que la mise à disposition précoce de l'association doit être réservée aux patients de stade Child Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1 car il a été démontré que l'augmentation de comorbidités et l'altération de l'état général diminuent le bénéfice des patients à recevoir des immunothérapies.

AU TOTAL : Considérant les données présentées ainsi que celles de l'étude IMbrave150,

Le CPOH a émis un avis favorable à l'unanimité (13 votes) à la mise à disposition précoce d'atezolizumab en association au bevacizumab dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire avancé non résecable en 1<sup>ère</sup> ligne pour les patients de stade Child Pugh A et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

## Références documentaires

### Dossiers

#### Nom du dossier **Zejula**

Numéro/type/nom du dossier	ATU de cohorte d'extension d'indication
Laboratoire(s)	GSK
Direction produit concernée	Pôle Onco-Solide
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	Ansm

#### Présentation du dossier

Le laboratoire GlaxoSmithKline a déposé une demande d'ATU de cohorte d'extension pour niraparib (Zejula®) pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

#### Conclusions du CSP

##### Question posée :

Le CPOH a été sollicité sur l'opportunité de mettre à disposition de façon précoce via une ATU de cohorte d'extension le niraparib (Zejula®) dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de grade IIIc et IV de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine et non éligibles au bevacizumab.

##### Votes

Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	3

##### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

## Conclusions

Le CPOH a émis un avis favorable (10 votes) à la mise à disposition précoce de niraparib (Zejula®) dans l'indication suivante :

"Traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de grade IIIc et IV de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine et non éligibles au bevacizumab"

## Références documentaires

### Dossiers

#### Nom du dossier : Tagraxofusp-erzs

Numéro/type/nom du dossier	ATU de cohorte initiale
Laboratoire(s)	Stemline
Direction produit concernée	Pôle Hémato
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	Ansm

#### Présentation du dossier

Le laboratoire STEMLINE a déposé une demande d'ATU de cohorte initiale pour Tagraxofusp dans le traitement des patients atteint d'un néoplasme à cellules dendritiques plasmocytoïdes blastiques.

#### Conclusions du CSP

**Question posée :** le CPOH est sollicité sur l'opportunité de mettre à disposition de façon précoce via une ATU de cohorte Tagraxofusp dans le traitement des patients atteint d'un néoplasme à cellules dendritiques plasmocytoïdes blastiques.

##### Votes

Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	11
Nombre d'abstention	2

##### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

#### Conclusions

Le CSP a voté en défaveur d'une ATU de cohorte initiale pour la spécialité Tagraxofusp compte-tenu :

- de l'absence de démonstration d'un réel bénéfice de Tagraxofusp par rapport à la chimiothérapie pour permettre l'allogreffe de cellules souches en 1ère ligne.
- du profil de toxicité (toxicité hépatique, syndrome de fuite capillaire)



- de l'absence de comparaison avec des données rétrospectives

Ce produit semble avoir un intérêt en deuxième ligne pour amener les patients à la greffe après échec d'une 1ère ligne, qui concerne un nombre limité de patients couverts par les ATU nominatives.

### Références documentaires

### Dossiers

---

**Nom du dossier** : **Adcetris**

Numéro/type/nom du dossier	RTU Adcétris
Laboratoire(s)	Takeda
Direction produit concernée	Pôle Hématologie
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	Ansm

### Présentation du dossier

A la suite de remontées de signalements d'usages non conformes à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) concernant la spécialité Adcetris du laboratoire Takeda, l'avis du CPOH est sollicité sur l'ouverture d'une RTU dans le traitement du Lymphome de Hodgkin en seconde ligne avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes

## Conclusions du CSP

---

**Question posée :** Le CPOH est sollicité sur l'ouverture d'une RTU de la spécialité Adcetris dans le traitement du Lymphome de Hodgkin en seconde ligne avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes

### Votes

Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	13
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

Le CSP a voté à l'unanimité pour l'ouverture de cette RTU dans l'indication proposée.

### Références documentaires