

## Compte-rendu

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

### Comité Scientifique Permanent Oncologie-Hématologie Séance du 15 mai 2020 (13h à 16h)

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>I</b>	Adoption du compte-rendu séance du 17/04	Adoption
	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Information
<b>II</b>	Point de situation Covid-19	Information
<b>Dossiers thématiques</b>		
<b>III</b>	ATU de cohorte initiale trastuzumab deruxtecan - Daiichi Sankyo	Discussion vote
<b>IV</b>	ATU de cohorte d'extension olaparib Lynparza - AstraZeneca France	Discussion vote

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
BAY Jacques-Olivier	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
BENE Marie-Christine	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
BENSADOUN René-Jean	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
BERDAÏ Driss	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
BOUTONNAT Jean	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
BRAHMI Medhi	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
EBERST-URBAN Lauriane	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
GUILLOT Bernard	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
KOSMIDER Olivier	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
KEMPF Emmanuelle	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
LAIGLE-DONADEY Florence	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
LAPIERE Jérémy	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
PLANTAZ Dominique	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
QUESNEL Bruno	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
RICHE Christian	Membre	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
SAKHRI Linda	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
SUTTON Laurent	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
TALEB Amina	Membre	<b>TC</b>	<input 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	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
SCHWAGER Manon	INCA	<b>TC</b>	<input type="checkbox"/>
THOMASSIN Camille	HAS		<input checked="" type="checkbox"/>
BONNETON Camille	HAS	<b>TC</b>	
BELAUBE Axelle	DAIICHI SANKYO	<b>TC</b>	
FANTINO Frédéric	DAIICHI SANKYO	<b>TC</b>	
FETTAR Inès	DAIICHI SANKYO	<b>TC</b>	
FREMIN Christophe	DAIICHI SANKYO	<b>TC</b>	
PIERGA Jean-Yves	DAIICHI SANKYO	<b>TC</b>	
LAHOUEGUE Amir	ASTRAZENECA	<b>TC</b>	
RICHARD Anne-Céline	ASTRAZENECA	<b>TC</b>	
SUAU Delphine	ASTRAZENECA	<b>TC</b>	
URBIETA Marisol	ASTRAZENECA	<b>TC</b>	

**ANSM**

BOUDALI Lotfi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALBIN Nicolas	Conseiller médical	TC	<input type="checkbox"/>
CHOCARNE Peggy	Cheffe de pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GRUDE Françoise	Cheffe de Pôle	TC	
EICHENLAUB Emile	Evaluateur	TC	<input type="checkbox"/>
KEROUANI Ghania	Evaluateur		<input checked="" type="checkbox"/>
KOUDRI Mustapha	Apprenti	TC	<input type="checkbox"/>
MOLINO Diana	Stagiaire		<input checked="" type="checkbox"/>
PHAM Fiona	Interne	TC	<input type="checkbox"/>
TURCRY Florence	Evaluateur	TC	
LORENCE Annie	Référent ATU		<input checked="" type="checkbox"/>
FERHAOUI Nassim	Stagiaire	TC	
GRISEL Audrey	Stagiaire	TC	
LAMY Juliane	Stagiaire	TC	
WINDELS Marie Timothée	Stagiaire	TC	

## 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 signalé au regard des dossiers à l'ordre du jour ;

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

## Dossiers

**Nom du dossier : ATU de cohorte initiale Trastuzumab deruxtecan**

Numéro/type/nom du dossier	Trastuzumab deruxtecan
Laboratoire(s)	Daiichi Sankyo
Direction produit concernée	Pôle Onco-Solide
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

### Présentation du dossier

Le laboratoire Daichii Sankyo a déposé le 15 avril 2020 auprès de l'ANSM une lettre d'intention d'ATU de cohorte pour trastuzumab deruxtecan. L'indication revendiquée est la suivante :

« *Le Trastuzumab deruxtecan en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique qui ont reçu deux ou plusieurs traitements anti-HER2 au préalable* »

Les données cliniques en support de cette indication sont issues de l'étude de phase I J101 et de l'étude de phase II DESTINY-Breast

## Conclusions du CSP

**Question posée :** Le CSP est sollicité sur l'opportunité de mettre à disposition de façon précoce via une ATU de cohorte Trastuzumab deruxtecan dans l'indication demandée

Votes	
Nombre de votants	15
Nombre d'avis favorables	15
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

  

Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

## Conclusions

Le CPOH a émis un avis favorable à l'unanimité pour la mise à disposition par accès précoce par ATU de cohorte du trastuzumab deruxtecan en monothérapie dans l'indication suivante modifiée par le CPOH :  
« Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résécable ou métastatique qui ont reçu au moins deux lignes de traitement par anti-HER2 au préalable, à la phase métastatique »

### Par ailleurs, le CPOH souligne que :

- Le trastuzumab deruxtecan est un médicament prometteur : les données d'efficacité de l'étude de phase II DESTINY-Breast01 reportent un taux de réponse objectif de 60,9%, une durée de réponse médiane de 14,8 mois et une survie sans progression médiane de 16,4 mois.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion des essais cliniques actuels évaluant le trastuzumab deruxtecan dans le cancer du sein non résécable ou métastatique ne permettent pas à tous les patients d'être inclus dans ces études. Un accès précoce de ce traitement par ATU de cohorte serait un bénéfice non négligeable pour ces patients.
- Le profil de tolérance du trastuzumab deruxtecan est néanmoins particulier, avec la survenue de pneumopathies interstitielles ayant entraîné 4 décès imputables au traitement. Les examens par radiologie ne permettent pas de détecter d'éventuelles anomalies dans ce cadre, les examens par scanner thoracique sont donc à privilégier.
- Le profil de patients à risque de développer cette pneumopathie interstitielle imputable au traitement serait lié :
  - o A la dose : Risque plus élevé pour une posologie de 6,4mg/kg et supérieure
  - o A l'origine ethnique : il semble y avoir plus de risque au Japon par rapport au reste du monde
  - o Au nombre de lignes antérieures : Risque plus élevé pour les patients ayant reçu plus de 10 lignes de traitement au préalable par rapport à ceux qui en ont reçu moins de 10.
- Il est à noter dans le contexte particulier d'épidémie de Covid-19, que l'aspect des pneumopathies interstitielles imputables au trastuzumab deruxtecan a des résultats par imagerie par scanner similaires à ceux des pneumopathies dues au SARS-Cov2. Toute imagerie évocatrice, associée à une clinique et un contexte évocateurs doivent faire suspecter une infection par SARS-Cov2 et entraîner un examen par PCR.

- Le trastuzumab deruxtecan a une efficacité dose-dépendante et une toxicité dose-dépendante. La posologie 5,4mg/kg est donc le compromis pour une balance bénéfice/risque positive.
- Les molécules cytotoxiques DXd de l'anticorps conjugué ou « payload » du trastuzumab deruxtecan sont situées sur la partie Fab de l'anticorps anti-HER2, contrairement à l'anticorps conjugué trastuzumab emtansine où les molécules de DM1 sont situées sur la partie Fc. L'effet effecteur ADCC lié à la fraction Fc des anticorps serait ainsi plus efficace pour le trastuzumab deruxtecan.
- L'autorisation de cette ATU de cohorte se fait sous réserve qu'une surveillance pulmonaire similaire à celle de l'essai clinique supportant la demande d'accès précoce soit programmée, à raison d'un scanner thoracique toutes les 6 semaines.
- Le libellé de l'indication de l'ATU a été modifié par les membres du CPOH et diffère à présent de l'indication revendiquée dans le dossier d'AMM.

## Références documentaires

### Dossiers

#### Nom du dossier : ATU de cohorte d'extension olaparib Lynparza

Numéro/type/nom du dossier	Olaparib Lynparza
Laboratoire(s)	AstraZeneca France
Direction produit concernée	Pôle Onco-solide
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

#### Présentation du dossier

Le laboratoire AstraZeneca a déposé une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte d'extension pour olaparib (Lynparza®) dans l'indication suivante :

*«Lynparza est indiqué en association avec le bévacizumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab.»*

## Conclusions du CSP

**Question posée :** Le CPOH est sollicité quant à la mise à disposition précoce via une ATU de cohorte d'extension d'olaparib (Lynparza®) dans cette indication

Votes	
Nombre de votants	15
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	1
Nombre d'abstention	3

  

Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

Les données d'efficacité et de sécurité pour cette demande d'ATU de cohorte se basent sur l'étude PAOLA-1 qui est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparant le traitement de maintenance avec l'association olaparib/bevacizumab au placebo/bevacizumab après une réponse à une chimiothérapie à base de platine dans le cancer épithéliale avancé (stade FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine.

Le critère de jugement principal est la survie sans progression (SSP) qui était statistiquement différente entre les deux bras de l'étude (22,1 mois dans le bras olaparib/bévacizumab *versus* 16,6 mois dans le bras placebo/bévacizumab. HR = 0,59 avec  $p < 0,001$ ).

Les analyses exploratoires de sous-groupes ont démontré également un avantage pour l'association olaparib/bévacizumab à la fois pour la population présentant une mutation BRCA et pour la population qui ne présente pas cette mutation.

Concernant la sécurité et tolérance de l'association olaparib/bévacizumab, la majorité des effets indésirables rapportés sont hématologiques (anémie, lymphopénie) en plus de l'hypertension et de l'asthénie. Quelques rares cas (6 au total) de syndromes myélodysplasiques et de leucémie myéloïde aiguë ont été rapportés dans l'étude PAOLA-1.

Le CPOH souligne que :

- Le rationnel d'associer l'olaparib au bévacizumab est bien fondé étant donné que le bévacizumab est le standard du traitement actuel pour cette population.
- Les résultats de l'étude sont favorables pour l'association olaparib/bévacizumab en termes de SSP pour la population globale.
- La récurrence est très redoutable pour cette population et il est donc important de retarder l'évolution de la maladie.
- Le test de déficit de recombinaison homologue (HRD) Myriad myChoice® n'est pas encore disponible en Europe et n'a pas été validé par une autorité européenne compétente. Ceci soulève la question de la fiabilité de ce test avec le risque de faux positifs et de faux négatifs.
- Face au risque de pneumopathies, il est important d'assurer une surveillance clinique, radiologique et par scanner pour ces patientes dans le cadre de cette ATU.

En conclusion, CPOH a émis un avis favorable pour la mise à disposition précoce d'olaparib (Lynparza®) dans l'indication suivante:

*« Lynparza est indiqué en association avec le bévacizumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab »*

## Références documentaires