

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 –Ghania KEROUANI-LAFAYE– Chantal TOULOT

Comité Scientifique Permanent Oncologie-Hématologie Séance du 27 novembre 2020 (12h15 à 16h30)

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
I	Adoption du compte-rendu séance du 18/09	Adoption
II	Points sur : - déclarations publiques d'intérêts: - antiandrogène et risque de cancer secondaire - situation COVID-19-et essais cliniques	Information
Dossiers thématiques		
III	ATU de cohorte initiale Zanubrutinib	Discussion vote
IV	ATU de cohorte d'extension pour l'association Nivolumab et Ipilimumab	Discussion vote
V	Méthotrexate haute dose : - Indications/modalités de prévention neuro-méningée dans les lymphomes à grandes cellules B (Intervention du LYSA), - Projet de point d'information sur le rappel des mesures générales de prévention des risques de néphrotoxicité et de retard à l'élimination, et de leur prise en charge.	Information discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAY Jacques-Olivier	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
BENE Marie-Christine	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
BENSADOUN René-Jean	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
BERDAÏ Driss	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
BOUTONNAT Jean	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
BRAHMI Medhi	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
EBERST-URBAN Lauriane	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
GUILLOT Bernard	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
KOSMIDER Olivier	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
KEMPF Emmanuelle	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
LAIGLE-DONADEY Florence	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
LAPIERE Jérémy	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
PLANTAZ Dominique	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
QUESNEL Bruno	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
RICHE Christian	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
SAKHRI Linda	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
TALEB Amina	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
Expert(s)			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres			
DUPUY Camille	INCA	Visio	
HOOG-LABOURET Nathalie	INCA	Visio	

ANSM			
ALBIN Nicolas	Conseiller médical	Présent	
ANDREOLI Laua	Evaluateur PV	Visio	
BELHOUARI Hanane	Interne	Visio	
BOUDALI Lotfi	Directeur	Présent	
BURBANCK Matthew	Evaluateur non-clinique	Visio	
BRUNEL Liora	Evaluateur clinique	Visio	
CHOCARNE Peggy	Cheffe de pôle	Visio	
GADEYNE Marie	Evaluateur clinique	Visio	
GILLES Carole	Evaluateur clinique	Visio	
KEROUANI Ghania	Evaluateur clinique	Présente	



TURCRY Florence	Evaluateur clinique	Visio	
VERMILLARD Violaine	Evaluateur PV	Visio	
ABID Wiem	Stagiaire	Visio	
ANFOSSO Maud	Stagiaire	Visio	
MANCERON Claire	Interne	Visio	

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 Zanubrutinib

Numéro/type/nom du dossier	Zanubrutinib
Laboratoire(s)	BeiGene
Direction produit concernée	Pôle Hématologie
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

Le laboratoire BeiGene a déposé une demande d'ATU de cohorte initiale pour Zanubrutinib.

Indications proposées :

En 1ère ligne de traitement chez des patients adultes non éligibles à une immunochimiothérapie.

En rechute chez des patients non éligibles à un traitement par lbrutinib.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CSP est sollicité quant à la mise à disposition précoce via une ATU de cohorte de cette spécialité dans les indications demandées

Votes	
Nombre de votants	16
Nombre d'avis favorables	15
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	1

Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	Une abstention car membre contre le libellé en 1 ^{ère} ligne mais d'accord pour le libellé en 2 nd ligne.

Conclusions

ZANUBRUTINIB est un inhibiteur oral irréversible et compétitif de la BTK qui a obtenu une AMM en 2019 aux US et en Chine dans l'indication lymphome du manteau de l'adulte en rechute ou réfractaire. Une demande d'AMM a été soumise à l'EMA en juillet 2020 et est en cours d'évaluation dans la macroglobulinémie de Waldenström (MW).

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté les résultats de l'étude pivot BGB-3111-302, ASPEN (*Tam C, Blood 2020*). Cette étude de phase 3, randomisée, en ouvert, multicentrique comptait 2 cohortes. La cohorte 1 visait à comparer zanubrutinib en monothérapie (320 mg par jour) versus ibrutinib chez les patients atteints de MW avec mutation MYD88. La cohorte 2, exploratoire, a étudié zanubrutinib chez des patients atteints de MW avec MYD88 sauvage.

Le critère principal visait à comparer en supériorité, dans la cohorte 1, le taux de VGPR (Very Good Partial Response) / CR (Complete Response) par IRC (International Review Committee). Les résultats du critère principal ont montré un taux de VGPR/CR de 19,2% dans le bras ibrutinib (IC à 95%: 12,0, 28,3) et de 28,4% dans le bras zanubrutinib (IC à 95%: 19,9, 38,2) dans la population en ITT, avec un RR à 10,2 (IC [-1,5, 22,0] et p = 0,0921.

Le taux de VGPR / CR par IRC était de 19,8% dans le bras ibrutinib (IC à 95%: 11,7, 30,1) et 28,9% dans le bras zanubrutinib (IC à 95%: 19,5, 39,9) dans la population en rechute / réfractaire de la cohorte 1, avec un RR à 10,7 (IC [-2,5, 23,9] p = 0,1160.

En termes de sécurité, les résultats ont montré un profil comparable à l'ibrutinib à l'exception de l'incidence des neutropénies qui a été supérieure dans le groupe zanubrutinib. L'incidence des cas d'infection a été quant à lui, comparable entre les deux groupes de traitement.

Au regard de ces résultats, les membres du CSP soulignent que :

- Quand bien même la supériorité de zanubrutinib n'est pas démontrée sur le critère principal, les résultats montrent une tendance à une efficacité à peu près équivalente à l'ibrutinib.
- On observe une baisse du pic d'IgM plus profonde et prolongée dans le bras zanubrutinib qu'ibrutinib.
- Concernant la toxicité du produit, le nombre de neutropénie est plus élevé dans le groupe zanubrutinib mais il n'y a pas plus d'infection.

- Zanubrutinib aurait un intérêt chez des patients qui ne peuvent pas recevoir l'ibrutinib notamment à cause de problèmes cardiaques. La MW est une pathologie du sujet âgé, or ces patients sont plus à risque d'être atteints de troubles du rythme, d'être sous traitement par anticoagulant et donc d'avoir une contre-indication du cardiologue à l'utilisation de l'ibrutinib.
- L'indication en première ligne de traitement devrait se limiter aux patients non éligibles à une immunochimiothérapie mais également à l'ibrutinib.

Les membres ont donc voté sur le libellé d'indication suivant : En 1ère ligne de traitement chez des patients adultes non éligibles à une immunochimiothérapie **et à l'ibrutinib**. En rechute chez des patients non éligibles à un traitement par ibrutinib.

Références documentaires

Dossiers

Nom du dossier : ATU de cohorte d'extension pour l'association Nivolumab et Ipilimumab

Numéro/type/nom du dossier	Nivolumab et Ipilimumab
Laboratoire(s)	BMS
Direction produit concernée	Pôle Onco-Solide
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

Le laboratoire BMS a déposé une demande d'ATU de cohorte d'extension

Indication proposée : OPDIVO est indiqué en association à l'ipilimumab, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un Mésothéliome Pleural Malin non résécable, ECOG 0 à 1.

Conclusions du CSP

Question posée : L'avis du CPOH est sollicité sur l'utilisation de l'association Opdivo- Yervoy dans l'indication demandée.

Votes

Nombre de votants	16
Nombre d'avis favorables	15
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	1

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CPOH a émis un avis favorable à la mise à disposition dans le cadre d'une ATU de cohorte d'extension

- De l'association Opdivo-Yervoy,
- En première ligne dans le traitement des patients atteints d'un Mésothéliome Pleural Malin non résécable, ECOG 0-1.

Références documentaires

Dossiers

Nom du dossier : Méthotrexate haute dose

Numéro/type/nom du dossier	Méthotrexate
Laboratoire(s) autres	
Direction produit concernée	Pôle Hématologie
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

Méthotrexate haute dose :

- Indications/modalités de prévention neuro-méningée dans les lymphomes à grandes cellules B (Intervention du LYSA),
- Projet de point d'information sur le rappel des mesures générales de prévention des risques de néphrotoxicité et de retard à l'élimination, et de leur prise en charge.

Conclusions du CSP

Question posée :

Votes

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

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

-Le LYSA a présenté le travail mené à la suite de la sollicitation de l'ANSM sur le sujet des indications/modalités de prévention neuro-méningée par Méthotrexate haute dose dans les lymphomes à grandes cellules B. Un consensus n'ayant pu être obtenu sur certains points, un projet d'étude est en cours pour permettre d'élaborer des recommandations nationales.

Le projet de point d'information ANSM concernant le rappel des mesures générales de prévention des risques de néphrotoxicité et de retard à l'élimination avec le Méthotrexate haute dose, et de leur prise en charge, a été présenté aux membres du CPOH et du LYSA. Les commentaires recueillis seront pris en compte pour la finalisation de ce point d'information et de la check list qui l'accompagnera.

Références documentaires