

Direction Médicale Médicaments 1

Pôle oncologie – Pôle oncohématologie, hématologie, néphrologie
Personnes en charge : Nicolas ALBIN – Liora BRUNEL – Chantal TOULOT

Comité Scientifique Permanent Oncologie-Hématologie Séance du 28 mai 2021 (10h à 17h)

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
I	- Adoption du compte-rendu séance du 19/03/2021	Information - Adoption
II	Points sur : - déclarations publiques d'intérêts - Post CHMP - point COVID	Information
Dossiers thématiques		
II	- ATU de cohorte initiale Amivantanab	Discussion vote
	- ATU de cohorte Sotorasib	Discussion vote
III	- ATU de cohorte d'extension Avapritinib	Discussion vote
IV	- ATU de cohorte initiale Melphalan flufenamide hydrochloride	Discussion vote
V	- Concertation radiation des anticancéreux injectables de la liste de rétrocession	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		<input checked="" 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-DONAHEY Florence	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
LAPIERE Jérémy	Membre	Visio	<input type="checkbox"/>
PLANTAZ Dominique	Membre		<input checked="" 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			
HOOG-LABOURET Nathalie	INCA	Visio	
DUPUIS Camille	INCA	Visio	
BANCHEREAU Marie	JANSSEN	Visio	
BONNARD Philippe	JANSSEN	Visio	
LE MESTRE Jeannette	JANSSEN	Visio	
SAADOUN Karim	JANSSEN	Visio	
TOUEG Raphaël	JANSSEN	Visio	

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé

ANSM			
ALBIN Nicolas	Conseiller médical	Présent	
YOLDJIAN Isabelle	Directrice	Excusée	
SAINTE MARIE Isabelle	Directrice adjointe	Visio	
BENLAZAR Anissa	Evaluateur clinique	Visio	
BOUDALI Lotfi	Conseiller scientifique	Présent	
BURBANCK Matthew	Evaluateur non-clinique	Visio	
BRUNEL Liora	Cheffe de Pôle	Présente	
GADEYNE Marie	Cheffe de Pôle	Présente	
HOLINGUE Brenda	Evaluateur clinique	Visio	
ABID Wiem	Stagiaire	Visio	
EL MERSHATI Sarah	Stagiaire	Visio	
TIBERI Margaux	Stagiaire	Visio	
VERMILLARD Violaine	Evaluateur PV	Visio	
CAVALIER Julie	Cheffe de Pôle Règlementaire	Visio	
THAMIN Manon	Evaluatrice règlementaire	Visio	
BARBOU-DES-COURIERES Sophie	Evaluateur clinique	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

ATU de cohorte initiale Amivantanab

Numéro/type/nom du dossier	Amivantanab
Laboratoire(s)	Janssen
Direction produit concernée	Pôle Oncologie
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

Le laboratoire Janssen a sollicité une mise à disposition précoce de sa spécialité AMIVANTANAB 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'une ATU de cohorte, dans l'indication suivante :

- en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette d'ATU de cohorte sont issues de l'étude pivotale CHRYSALIS, une étude de phase 1/2 (NCT02609776) multicentrique, multi-cohorte, en ouvert, évaluant l'efficacité et la sécurité d'AMIVANTAMAB chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique.

Conclusions du CSP

Question posée :

Le CSP Onco-Hématologie est sollicité sur la soumission du dossier d'ATU de cohorte d'AMIVANTANAB 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine

Votes

Nombre de votants	14
Nombre d'avis favorables	14
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Explication des votes

Avis majoritaires	Favorable
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CSP Onco-Hématologie souligne les points suivants :

- Le pronostic dans cette population est défavorable.
- Les patients sont facilement identifiables en routine.
- L'étude CHRYSALIS est une étude non comparative, en ouvert. Le critère principal de jugement de l'étude CHRYSALYS est le taux de réponse objective.
- Le laboratoire a présenté uniquement les résultats de la cohorte D de l'étude CHRYSALIS alors qu'il aurait été souhaitable d'avoir une vue globale des résultats sur l'ensemble des cohortes. Le laboratoire précise que les résultats des autres cohortes sont encore immatures notamment dans la cohorte des patients avec mutation/amplification MET.
- Les patients adultes atteints d'un CBNPC métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 ne répondent pas bien aux inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) anti-EGFR hormis certains variants décrits dans la littérature. Le laboratoire précise qu'une des mutations activatrices de l'EGFR par insertion dans l'exon 20 répondrait aux TKI anti-EGFR selon les données de la littérature mais que cette mutation n'est pas majoritaire. Le laboratoire précise qu'une centaine de mutations est retrouvée dans la littérature et que les analyses ont montré qu'Amivantanab serait efficace sur la majorité de ces mutations.

- Les résultats de l'étude ESME (« Épidémiologie-Stratégie Médico-Economique », UNICANCER) montre une médiane de survie globale de 24 mois (versus 22.8 mois dans CHRYSALYS, comparaison indirecte). Le laboratoire précise que dans l'étude ESME, les patients étaient inclus dès la 1^{ère} ligne. Selon le rapport fourni par UNICANCER et tenant compte du nombre limité de patients, la médiane de survie sans progression dans l'étude ESME chez les patients inclus à partir de la 2^{ème} ligne était de 3 mois (versus 8.3 mois dans CHRYSALYS, comparaison indirecte) et la médiane de survie globale de l'ordre de 16 à 17 mois.
- Le positionnement en 2^{ème} ligne après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine est justifié au regard des résultats de l'étude CHRYSALIS et de l'absence d'alternative efficace des traitements disponibles dans cette population. A noter que les patients inclus dans l'étude CHRYSALIS ont reçu une médiane de 2 lignes de traitement antérieures (1-7).
- Le profil de toxicité est acceptable (effets classe des anti-EGFR et anti-MET).
- En accord avec la population de l'étude CHRYSALYS, les données sont insuffisantes pour présumer d'un bénéfice-risque positif chez les patients présentant un cancer localement avancé. L'indication de l'ATUc doit être restreinte aux patients métastatiques. Une demande d'usage compassionnel pourra être réalisée chez les patients présentant un cancer localement avancé si le contexte clinique du patient le justifie.
- L'absence de présentation de données sur la dose recommandée chez les patients de moins de 80 kg (1050 mg) et 80kg ou plus (1400 mg). Cependant, rapportée au poids, cette dose apparaît similaire à celle pratiquée habituellement avec les anticorps monoclonaux (poids=70kg : 15mg/kg ; poids > 80 kg : 16 mg/kg). Par ailleurs, une dose fixe permet d'éviter le risque d'erreur.

En conclusion :

Avis favorable à la mise à disposition d'AMIVANTANAB 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante :

- En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) par insertion dans l'exon 20, après échec d'une chimiothérapie à base de sels de platine.

Références documentaires

Dossiers

ATU de cohorte initiale Sotorasib

Numéro/type/nom du dossier	Sotorasib 120 mg, comprimé pelliculé
Laboratoire(s)	Amgen
Direction produit concernée	Pôle Oncologie
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

Le laboratoire Amgen a déposé une demande d'ATU de cohorte initiale pour sa spécialité Sotorasib (AMG 510) 120mg, comprimés pelliculés.

Indication revendiquée : « Prise charge de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) KRAS p.G12C muté localement avancé ou métastatique, prétraités. »

Sotorasib est le premier inhibiteur de KRAS p.G12C en cours de développement clinique dans le traitement du CBNPC. Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette d'ATU de cohorte sont issues de l'étude 20170543 : étude de phase 1/2 multicentrique, à bras unique. Au total, 126 patients atteints d'un CBNPC KRAS p.G12C, localement avancé ou métastatique ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement ont été inclus dans la phase 2 de l'étude. Les patients ont reçu le Sotorasib par voie orale à la dose recommandée de 960 mg une fois par jour, de façon continue.


L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du Sotorasib par le taux de réponse objective (ORR) à partir de l'analyse centralisée du Comité de Revue Indépendante (CRI) en fonction du critère d'évaluation de la réponse tumorale modifié (RECIST modifié, version 1.1). Les objectifs secondaires incluaient la durée de la réponse (DDR), le taux de contrôle de la maladie (DCR), le délai de réponse tumorale (DRT), la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS).

A la date du 1er septembre 2020 (gel de la base), 69 (54.8%) patients étaient en vie à la dernière visite de suivi, 48 (43.3%) patients étaient décédés et 9 (7.1%) étaient revenus sur leur participation dans l'étude. Les données issues de l'analyse intermédiaire sont :

- le taux de réponse objective (ORR) est de 37.4%: 2 Réponses complètes, 44 réponses partielles,
- la durée médiane de suivi est 6.9 mois (intervalle : 1.3 à 8.4 mois),
- la durée médiane de la réponse (DOR) est de 8.4 mois,
- Temps médian pour observer une réponse est de 1.35 mois (intervalle : 1.2 à 6.1 mois), 70% des réponses ont été observées au cours des 7 premières semaines de traitement,
- la médiane de la PFS est de 6.7 mois (intervalle : 4.9 à 8.1 mois),
- la médiane de l'OS est de 12 mois (intervalle : 9.5 à NE).

Le laboratoire a soumis les réponses aux questions posées suite à la présentation de l'ATUc de cohorte au CSP Onco-hématologie du 22 janvier 2021. En effet, il était demandé au laboratoire AMGEN de soumettre une analyse actualisée des données issues de l'étude pivotale incluant :

- une analyse des réponses en fonction de la nature et du nombre de lignes de traitement antérieurement reçues,
- une analyse des réponses en fonction des sous-populations de bio-marqueurs identifiés,

- 
- une analyse du profil moléculaire chez les patients non répondeurs / mauvais répondeurs,
 - de préciser la date prévisionnelle, à laquelle les données de la phase III ci –dessus citée seront disponibles.

L'analyse des résultats n'a pas montré de différences significatives de la réponse en fonction :

- de la nature et du nombre de lignes de traitement antérieures reçues,
- des sous-populations de bio-marqueurs identifiés,
- du profil moléculaire, notamment aucun marqueur de résistance n'a été identifié.

L'analyse préliminaire des données issues de la phase III sera disponible en octobre 2021.

Conclusions du CSP

Question posée : L'avis du CSP Onco-Hématologie est sollicité sur la soumission du dossier d'ATU de cohorte initiale du Sotorasib 120 mg, comprimé pelliculé indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes préalablement traités pour le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique présentant une mutation KRAS G12C.

Votes

Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	13
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Explication des votes

Avis majoritaires	Favorable
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CSP Onco-Hématologie souligne les points suivants :

- Les données sont insuffisantes pour présumer d'un bénéfice-risque positif chez les patients présentant un cancer localement avancé. L'indication de l'ATUc doit être restreinte aux patients métastatiques. Une demande d'usage compassionnel pourra être réalisée chez les patients présentant un cancer localement avancé si le contexte clinique du patient le justifie.
- Un point de vigilance a été émis sur le risque d'hépatotoxicité qui sera à surveiller.

Le CSP Onco-Hématologie a donné un avis favorable à la mise à disposition de Sotorasib 120 mg, comprimé pelliculé dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante :

En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) KRAS p.G12c muté métastatique, prétraités.

Références documentaires

Dossiers

- ATU de cohorte d'extension Avapritinib

Numéro/type/nom du dossier	Avapritinib
Laboratoire(s) autres	Pharmablue
Direction produit concernée	DMM1 - Pôle Hématologie
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

Le laboratoire Pharmablue a présenté le dossier de pré-soumission de l'ATU de cohorte d'extension pour leur spécialité Ayvakyt® Avapritinib.

Indication : Traitement en monothérapie des patients adultes présentant une mastocytose systémique avancée, incluant la mastocytose systémique agressive, une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne, ou une leucémie à mastocytes, après au moins une thérapie systémique.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CSP Onco-Hématologie est sollicité pour donner son avis concernant la soumission du dossier d'ATU de cohorte d'extension de l'Avapritinib.

Votes

Nombre de votants	12
Nombre d'avis favorables	12
Nombre d'avis défavorables	0
Nombre d'abstention	0

Explication des votes

Avis majoritaires	Suivi accru devant être prévu dans le PUT et les fiches de suivi concernant la surveillance neurologique et le taux de plaquettes.
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CSP Onco-Hématologie émet un avis favorable pour l'instruction de l'ATU de cohorte d'extension avapritinib à l'unanimité des présents, dans l'indication suivante :

- « Traitement en monothérapie des patients adultes présentant une mastocytose systémique avancée, incluant la mastocytose systémique agressive, une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne, ou une leucémie à mastocytes, après au moins une thérapie systémique. »

Il est demandé de prévoir un suivi accru dans le PUT et les fiches de suivi concernant la surveillance neurologique et le taux de plaquettes.

Références documentaires

Dossiers

- ATU de cohorte initiale Melphalan flufenamide hydrochloride

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

Présentation du dossier

Le laboratoire Oncopetides a déposé une demande d'ATU de cohorte initiale concernant le Melphalan flufenamide hydrochloride

Indication : Traitement des patients atteints d'un myélome multiple triple classe réfractaire (MM TCR) ayant reçu au moins deux lignes antérieures de traitement et chez qui la maladie a progressé de façon avérée.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CSP Onco-Hématologie est sollicité pour donner son avis sur une ATU de cohorte pour Melphalan Flefunamide dans l'indication demandée : traitement des patients atteints d'un myélome multiple triple classe réfractaire (MM TCR) dont un inhibiteur du protéasome, un anti-CD38 et un immunomodulateur et ayant reçu au moins deux lignes antérieures de traitement et chez qui la maladie a progressé de façon avérée.

Votes	
Nombre de votants	12
Nombre d'avis favorables	1
Nombre d'avis défavorables	7
Nombre d'abstention	4

Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CSP Onco-Hématologie s'est prononcé défavorablement à l'ATU de cohorte pour le Melphalan Flefunamide pour les raisons suivantes :

- le CSP Onco-Hématologie considère que le bénéfice n'est pas établi pour les patients en impasse thérapeutique,
- des alternatives thérapeutiques sont disponibles pour les patients triples réfractaires (Inhibiteurs du protéasome, immuno-modulateurs et anti-CD38),
- la méthodologie de l'essai a été discutée, ne permettant pas de démontrer la supériorité du traitement.

Références documentaires