

Direction Médicale Médicaments 1

Pôle oncologie – Pôle oncohématologie, hématologie, néphrologie

Personnes en charge : Nicolas ALBIN – Liora BRUNEL – Marie GADEYNE - Chantal TOULOT

Comité Scientifique Permanent Oncologie-Hématologie Séance du 03 décembre 2021 (10h à 15h30)

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
I	<ul style="list-style-type: none"> - Adoption du compte-rendu séance du 15/10/2021 - Déclarations publiques d'intérêts. 	Information - Adoption
II	Points sur : <ul style="list-style-type: none"> - Actualités CHMP (Octobre/novembre) - Retour d'information sur les interférons dans les syndromes myeloprolifératifs 	Information
Dossiers thématiques		
II	Autorisation accès précoce (AP1) KIMOZO dans les indications suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction. - Traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souche 	Discussion
III	<ul style="list-style-type: none"> - Pré-soumission accès précoce (AP1) LIBTAYO dans l'indication suivante : - Patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus en rechute ou métastatique ayant progressé pendant ou après chimiothérapie 	Discussion

IV	- Extension d'AMM Polatuzumab - Lymphome B diffus à grandes cellules.	Discussion
V	- Extension d'indication Xalkori - Tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) et lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ (ALCL) chez l'enfant.	Discussion
VI	- Echanges divers	Discussion

Participants

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

ANSM			
ALBIN Nicolas	Conseiller médical	Présent	
YOLDJIAN Isabelle	Directrice	Présente	
BEN HAJMESSAOUD Nour	Interne		
BENLAZAR Anissa	Evaluateur clinique		
BRUNEL Liora	Cheffe de Pôle	Présente	
CARRE Fabien	Evaluateur clinique		
CASALEGNO Umberto	Evaluateur clinique		
CHU Céline	Evaluateur clinique	Présente	

COHET Guillaume			
DE OLIVEIRA Caroline	Interne	Présente	
GADEYNE Marie	Cheffe de Pôle	Présente	
M'BOUYOU Andrea	Evaluateur clinique		
MATKO Caroline	Cheffe de Pôle	Visio	
NAISSANT Gwladys	Evaluateur clinique		
PACAUD Chloé	Evaluateur clinique		
RAJHI Wafa	Evaluateur clinique		
VERMILLARD Violaine	Evaluateur PV		

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

Autorisation accès précoce (AP1) KIMOZO

Numéro/type/nom du dossier	Autorisation accès précoce (AP1) KIMOZO
Laboratoire(s)	
Direction produit concernée	Pôle Oncologie
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

L'ANSM a présenté le dossier de demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM pour la spécialité KIMOZO (suspension buvable de témozolomide) soumise par le laboratoire Orphelia Pharma le 15/10/21 dans les indications suivantes :

- «Traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome (NB) à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.».
- Traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un NB à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches.

Les données disponibles pour l'instruction de cette demande reposent sur des données d'efficacité et de sécurité d'emploi de TMZ sous forme de gélules (TEMODAL) issues, d'une part, d'études prospectives testant TMZ - notamment en monothérapie chez 86 patients pédiatriques atteints d'un neuroblastome en rechute ou réfractaire de haut risque à partir de 12 mois : Rubie et al. 2006 (essai multicentrique de phase II) et une étude en cours - BEACON incluant une cohorte de 61 patients pédiatriques traités en monochimiothérapie par TMZ (+/- bevacizumab) -, et d'autre part, de l'étude rétrospective en vie réelle ORP-TMZ-4 (RETROTMZ) ayant testé TMZ sous forme de gélules en monothérapie ou en combinaison avec des inhibiteurs spécifiques de l'ADN topoisomérase I - topotécan, -irinotécan.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CSP Onco-Hématologie est sollicité sur le dossier d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité KIMOZO.

Votes

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

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Concernant les données disponibles, les Membres du CSP Onco-Hématologie soulignent :

- que le neuroblastome est une maladie grave et rare avec environ 150 nouveaux cas / an 50% des formes de neuroblastome sont des formes à haut risque (NB-HR). Cette tumeur présente un profil moléculaire varié et complexe, la rendant particulièrement résistante aux traitements actuellement disponibles. Au total, un maximum de 30 patients par an est susceptible d'être traité chaque année en France par cette spécialité.
- qu'il n'existe actuellement aucune thérapie approuvée et/ou standard pour le traitement du neuroblastome en rechute ou réfractaire. Au vu du besoin médical important, et faute de traitement adapté à la population pédiatrique disponible, l'Institut Gustave Roussy (IGR) réalise depuis 2015, une préparation hospitalière liquide correspondant aux modalités d'administration de KIMOZO. Cette préparation n'est cependant pas disponible sur l'ensemble du territoire français.
- que la spécialité de référence TEMODAL ne dispose pas d'une AMM dans les indications revendiqués par le laboratoire dans le NB-HR en rechute ou réfractaire ni d'une AMM pour des patients âgés de moins de 3 ans.
- que TMZ est très bien absorbé. Il existe une analogie forte entre la préparation magistrale de l'IGR et la spécialité KIMOZO développée par Orphelia Pharma. Aucun signal de sécurité n'a été détecté avec les préparations magistrales. Cependant, les données de l'étude ORP-TMZ-1-a actuellement en cours, ayant comme objectif principal de démontrer la bioéquivalence entre la forme gélule de TMZ et la forme liquide en suspension buvable KIMOZO chez l'adulte, sont nécessaires pour présumer du rapport efficacité/effet indésirable du produit étudié dans le cadre de cette AAP dans la population pédiatrique.

- l'analyse des données dans la population de l'indication de la demande indique que TMZ est un traitement efficace et bien toléré dans cette population de patients. Les essais prospectifs évaluant le TMZ en monothérapie chez des patients atteints de neuroblastome de haut risque réfractaire ou en rechute indiquent que la majorité des patients ont bénéficié d'un traitement par TMZ avec un bénéfice clinique (comprenant les patients en réponse complète, réponse partielle, réponse mixte, réponse mineure et maladie stable) supérieur à 63 % avec un ORR (comprenant les patients en réponse complète ou partielle) de 24% dans l'étude BEACON, étude représentant la majorité des données disponibles (n=61 patients traités en monothérapie par TMZ). Dans l'étude rétrospective non comparative ORP-TMZ-4 incluant 196 patients pédiatriques, les évaluations en cours de traitement ont montré que 84 % des patients réfractaires ont bénéficié de la thérapie (amélioration ou stabilisation), de même que 76% des patients récidivants. Les résultats de l'étude de De Sio et al. 2006 sont encourageants et supportifs des résultats observés précédemment (bénéfice clinique de 65%).
 - que le profil de sécurité de KIMOZO est attendu similaire à celui du médicament de référence TEMODAL dans la prise en charge des tumeurs cérébrales malignes primitives.
 - la réalisation de l'étude de pharmacocinétique (PK) chez l'enfant (TEMOkids, ORP-TMZ-1b) dont l'objectif principal est d'évaluer les paramètres PK de la suspension de KIMOZO et encourage notamment au recueil de données d'acceptabilité/de qualité de vie de la suspension KIMOZO chez l'enfant (critère de jugement secondaire).
 - que cette spécialité pourrait bénéficier à d'autres populations et d'autres indications, notamment pour le traitement du médulloblastome de haut risque et dans les tumeurs cérébrales du sujet âgé
- PUT-RD : suivi du statut MGMT afin d'étudier la réponse au traitement chez les patients non méthylé (exploratoire). Une nouvelle biopsie devrait être réalisée en routine à la rechute.

Références documentaires

De Sio L, Milano GM, Castellano A, Jenkner A, Fidani P, Dominici C, Donfrancesco A. Temozolomide in resistant or relapsed pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(1):30-6.

Dossiers

Accès précoce (AP1) LIBTAYO extension d'indication dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus

Numéro/type/nom du dossier	EMA/H/C/004844/II/0026 - Accès précoce (AP1) LIBTAYO
Laboratoire(s)	Regeneron Sanofi
Direction produit concernée	Pôle Oncologie
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

Bernard Guillot a présenté les données supportant la procédure d'extension d'indication de la spécialité Libtayo (Cémiplimab) en « monothérapie dans le cancer du col de l'utérus en rechute ou métastatique ayant progressé pendant ou après chimiothérapie » (EMA/H/C/004844/II/0026).

Les données d'efficacité et de sécurité présentées sont issues de l'étude EMPOWER 1676 (Tewari et al. ESMO Virtual Plenary, Mai 2021. Clinical trial.gov NCT03257267), étude de phase III, multicentrique, randomisée comparant le cemiplimab à une chimiothérapie au choix de l'investigateur chez des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus en rechute ou métastatique ayant progressé pendant ou après chimiothérapie à base de sel de platine.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CSP Onco-Hématologie est sollicité pour avis sur les données d'extension d'indication de Libtayo dans le cancer du col de l'utérus.

Votes

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

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Concernant les données de l'étude pivot, les Membres du CSP Onco-Hématologie soulignent :

- Un bénéfice est observé en survie globale, tant pour la population carcinomes épidermoïdes qu'en population totale avec une séparation des courbes à partir de 6 mois.
- Les analyses en sous-groupes ne retrouvent pas de perte de bénéfice pour une sous population confirment une réponse favorable dans toute la population.
- Concernant la survie sans progression, le bénéfice observé en population générale est tiré par la population des carcinomes épidermoïdes, absence de bénéfices observés dans les adénocarcinomes ou carcinomes adénoquameux.
- Les taux de réponses observés sont supérieurs à ce que l'on observe avec de la chimiothérapie en 2^{ème} ligne.
- Le profil de tolérance est similaire à celui des autres PD1 PD-L1 avec des effets immuno induits dominés par des troubles endocriniens et des effets indésirables de grades 3-5 principalement hépatiques.
- Au total la fréquence de survenue des évènements indésirables tout grade et de grade 3-5 est inférieure dans le bras cemiplimab comparé à la chimiothérapie.
- La population de l'étude se concentre sur les patientes en 2^{ème} ligne métastatique et non en rechute précoce après radiochimiothérapie, ce qui devra être reflété dans l'indication.
- Le recrutement des patientes s'est fait indépendamment des niveaux d'expression de PD-L1.

Les niveaux d'expression de PD-L1 n'ont pas été systématiquement collectés, moins de la moitié des patientes incluses avaient un statut PD-L1 connu.

Parmi celles-ci, le Hazard Ratio pour les patientes présentant un TC<1% ne permet pas de mettre en évidence un bénéfice en survie globale.

Il est toutefois difficile de conclure sur ces données considérant que les niveaux d'expression de PD-L1 provenaient de matériel d'archive, donc hétérogène et que la pertinence du statut PD-L1 n'est pas établie dans le cancer du col de l'utérus.

- Concernant le contexte thérapeutique :
- Pas d'immunothérapie autorisée en 2^{ème} ligne actuellement, ni d'essai en cours de recrutement, supportant un besoin d'accès au traitement.

Enfin, les résultats de l'étude KEYNOTE-826 publiés cette année indiquent qu'il y aurait une place du pembrolizumab en 1ère ligne en combinaison avec la chimiothérapie.

Références documentaires

K.S. Tewari, B.J. Monk, I. Vergote, A. Miller, A.C. de Melo, H.S. Kim, Y.M. Kim, A. Lisyanskaya, V. Samouëlian, D. Lorusso, F. Damian, C-L. Chang, E.A. Gotovkin, S. Takahashi, D. Ramone, J. Pikiel, J. Li, M. Mathias, M.G. Fury, A. Oaknin, VP4-2021: EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9: Interim analysis of phase III trial of cemiplimab vs. investigator's choice (IC) chemotherapy (chemo) in recurrent/metastatic (R/M) cervical carcinoma, *Annals of Oncology*. 2021;32(7):940-941.

<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.04.009>.

Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, Tewari KS, Salman P, Hoyos Usta E, Yañez E, Gümüş M, Olivera Hurtado de Mendoza M, Samouëlian V, Castonguay V, Arkhipov A, Toker S, Li K, Keefe SM, Monk BJ; KEYNOTE-826 Investigators. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1856-1867.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2112435> Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534429.

Dossiers

Extension d'AMM Polatuzumab

Numéro/type/nom du dossier	Polatuzumab
Laboratoire(s)	Roche
Direction produit concernée	Pôle Hématologie
Expert(s)	B. Quesnel
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

L'ANSM a présenté l'étude pivot POLARIX dans le cadre de la demande d'extension d'indication AMM pour la spécialité Polivy (polatuzumab vedotin), dans l'indication « en association avec le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone dans le traitement des patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B et non précédemment traités ».

L'étude POLARIX est une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, versus placebo comparant l'efficacité et la sécurité du polatuzumab vedotin en association avec le rituximab et le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (CHP) versus rituximab en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone (CHOP).

Conclusions du CSP

Question posée : Le CSP Onco-Hématologie est sollicité sur le dossier de demande d'extension d'indication AMM pour la spécialité Polivy.

Votes

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

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Concernant les données de l'étude pivot de phase 3 POLARIX, les Membres du CSP Onco-Hématologie ont abordé les points majeurs suivants :

- la population de l'essai est reflétée dans l'indication revendiquée,
- la survie sans progression à 24 mois (critère primaire de jugement de l'étude) est statistiquement significativement augmentée dans le bras polatuzumab vedotin en association avec le rituximab, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (Pola + R-CHP) versus le bras comparateur de l'étude : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP). Une réduction du risque de décès ou de progression de la maladie est observée en faveur du bras Pola + R-CHP.

Les membres du CSP notent cependant :

- la faible différence en termes de nombre d'évènement entre les deux bras,
- le suivi prolongé nécessaire pour mieux caractériser la survie globale des patients,
- la tolérance similaire entre les deux bras de traitements, sans différence majeure en faveur du bras polatuzumab,
- l'apport de l'étude POLARIX pour lever la condition de l'AMM dans l'indication initiale devra être discuté par le laboratoire.

Références documentaires

Dossiers

Extension d'indication pour la spécialité Xalkori

Numéro/type/nom du dossier	Xalkori extension d'indication
Laboratoire(s)	PFIZER
Direction produit concernée	Pôle Hématologie
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

L'ANSM a présenté l'étude pivot ADVL0912 dans le cadre de la demande d'extension d'indication AMM pour la spécialité Xalkori (crizotinib), dans l'indication « traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules et les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires en R/R en monothérapie chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans ». L'étude ADVL0912 est une étude de phase IB en ouvert.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CSP Onco-Hématologie est sollicité sur le dossier de demande d'extension d'indication AMM pour la spécialité Xalkori.

Votes

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

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Concernant les données de l'étude pivot de phase IB ADVL0912, les Membres du CSP Onco-Hématologie ont abordé les points suivants :

- Population cible dans l'indication ALCL estimée à 8-15 patients, enfants et adultes confondus en France, par an,
- Population cible dans l'indication TMI estimée à 100 patients, enfants et adultes confondus en France, par an,
- Données post-greffe difficiles à collecter, dans la mesure où l'étude pivot n'est pas conçue pour ce faire
- Le besoin thérapeutique est confirmé dans les deux indications.

Références documentaires