

### Direction Médicale Médicaments 1

Pôle oncologie – Pôle oncohématologie, hématologie, néphrologie

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

## Comité Scientifique Permanent Oncologie-Hématologie Séance du 01 avril 2022 (10h à 13h30)

### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
I	Adoption du compte-rendu séance du 04/02/2022 Déclarations publiques d'intérêts.	Information - Adoption
II	Points sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>Actualités CHMP</li> </ul>	Information
<b>Dossiers thématiques</b>		
III	Autorisation de mise sur le marché (AMM) Ivosidenib (TIBSOVO) dans l'indication suivante : <ul style="list-style-type: none"> <li>Ivosidenib en association à l'azacitidine est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myélome nouvellement diagnostiquée présentant la mutation IDH1 et non éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive.</li> </ul>	Discussion
IV	Accès précoce (AP1) ENHERTU dans l'indication suivante : <ul style="list-style-type: none"> <li>Enhertu en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif on résécable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2.</li> </ul>	Discussion
V	Accès précoce (AP1) BREANZY dans l'indication suivante : <ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) ou d'un lymphome à grandes cellules B riche en cellules T/histiocytes (THRBCL), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe.</li> </ul>	Discussion

## Participants

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

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

COHET Guillaume			
DE OLIVEIRA Caroline	Interne	<b>Présente</b>	
GADEYNE Marie	Cheffe de Pôle	<b>Présente</b>	
HOLINGUE Brenda	Evaluateur clinique	<b>Présente</b>	
M'BOUYOU Andrea	Evaluateur clinique		
MATKO Caroline	Cheffe de Pôle	<b>Visio</b>	
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

---

### AMM initiale TIBSOVO (ivosidenib)

Numéro/type/nom du dossier	<b>Ivosidenib AMM initiale</b>
Laboratoire(s)	Servier
Direction produit concernée	Pôle 1
Expert(s)	Aline Schmidt
Evaluateur(s) en charge du dossier	Brenda Holingue/Céline Chu

### Présentation du dossier

---

L'ANSM a présenté les données de l'étude pivot AGILE dans le cadre de la demande d'AMM pour la spécialité Tibsovo (ivosidenib) dans l'indication suivante « en association avec l'azaciditine dans le traitement des patients adultes atteinte de leucémie aiguë myéloïde avec une mutation IDH1 non éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive. »

L'étude AGILE est une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo comparant l'efficacité et la sécurité de l'ivosidenib en association avec l'azaciditine versus l'ivosidenib versus l'azaciditine seule.

---

### Conclusions du CSP

**Question posée :** Le CSP Onco-Hématologie est sollicité sur le dossier de demande d'AMM pour la spécialité Tibsovo

#### 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 de pivot de phase 3 AGILE, les membres du CSP ont souligné :

- une population d'étude représentative de l'indication revendiquée
- des critères de jugement en accord avec les recommandations internationales
- une augmentation de la survie sans évènement (critère primaire) en faveur de l'association ivosidenib et azacitidine

L'arrêt prématuré de l'étude ne permettant pas de conclure sur la significativité statistique des résultats, les membres du CSP notent cependant :

- l'impact potentiel du changement de critère primaire ; la survie globale (SG) aurait pu être préférable à la survie sans évènements (SSE) dans cette population
- une durée de survie globale qui reste courte (avec une médiane de suivi de 15 mois)
- la survenue d'effets indésirables inattendus dans le groupe placebo avec la survenue de syndromes de différenciation

#### Références documentaires

Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Larson RA, Levine RL, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz M, Sierra J, Tallman MS, Tien HF, Wei AH, Löwenberg B, Bloomfield CD. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196>

### Dossiers

## Accès précoce (AP1) ENHERTU (trastuzumab deruxtecan, T-DXd) 100mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Numéro/type/nom du dossier	Enhertu
Laboratoire(s)	DAIICHI SANKYO
Direction produit concernée	Pôle 1
Expert(s)	Amina Taleb
Evaluateur(s) en charge du dossier	

### Présentation du dossier

Le laboratoire DAIICHI SANKYO a déposé une demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM pour la spécialité Enhertu (trastuzumab deruxtecan, T-DXd) 100mg poudre pour solution à diluer pour perfusion dans l'indication : « 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 ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2 ».

La spécialité Enhertu dispose d'une AMM européenne conditionnelle depuis le 18/01/21. Une extension d'indication dans la situation clinique citée ci-dessus est actuellement en cours d'instruction au niveau Européen.

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette demande sont issues de l'étude DESTINY-Breast03 : étude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, menée chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2+ non résécable ou métastatique ayant reçu un traitement préalable par trastuzumab et taxane en situation métastatique ou ayant développé une maladie métastatique dans les 6 mois suivant la fin du traitement adjuvant. Les patients ayant des antécédents de PID/pneumopathie inflammatoire nécessitant un traitement par stéroïdes ou présentant une PID/pneumopathie inflammatoire lors de la sélection, les patients présentant des métastases cérébrales non traitées ou symptomatiques, les patients ayant des antécédents de cardiopathie, et les patients ayant reçu un traitement antérieur par un anticorps conjugué anti-HER2 dans un contexte métastatique étaient exclus de l'étude.

## Conclusions du CSP

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

### Votes

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

### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

Les Membres du CSP Onco-Hématologie soulignent :

- la réalisation d'une étude comparative randomisée *versus* trastuzumab emtansine (T-DM1), traitement de référence à ce stade de la maladie, dont 48,3% des patients inclus (253/524) avaient reçu une ligne de traitement antérieure au stade métastatique ou avaient rapidement progressé dans les 6 mois d'une thérapie (néo)adjuvante par trastuzumab/taxane.
- qu'aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant des métastases cérébrales actives pour le T-DXd (la présence de métastases cérébrales non traitées ou symptomatiques, ou nécessitant une thérapie avec des corticostéroïdes ou des anticonvulsivants pour contrôler les symptômes associés étaient un critère de non-inclusion dans l'essai DESTINY-Breast03). Les patients inclus ne présentaient pas de métastases cérébrales (78.2%) ou présentaient des métastases cérébrales préalablement traitées et stables (21,8 %)
- la réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente de 72% du risque de progression ou de décès évalué par un Comité de Revue Indépendant (CRI) par rapport à T-DM1 (HR = 0,28 (IC95% : [0,22 ; 0,37],  $p=7,8 \times 10^{-22}$ ) avec une différence de taux de SSP à 12 mois de 41,7 points en faveur de T-DXd et une séparation précoce des courbes à 2 mois (critère de jugement principal).
- l'immaturité des résultats de SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé) à ce stade avec encore peu d'événements mais une tendance à l'amélioration en faveur du groupe T-DXd par rapport au groupe T-DM1
- le taux de réponse objective (TRO) (critère de jugement secondaire non hiérarchisé) confirmé (réponse complète (RC) + réponse partielle (RP)) basé sur l'évaluation en aveugle par le CRI de 79,7% (n=208, IC95% : [74,3 ; 84,4]) dont 16,1% de réponses complètes et 63,6% de réponses partielles dans le groupe T-DXd et de 34,2% (n=90, IC95% : [28,5 ; 40,3]) dans le groupe T-DM1 dont 8,7% de RC et 25,5% de RP.
- les résultats de survie sans progression (SSP) homogènes observés dans l'ensemble des sous-groupes prédéfinis et évalués incluant un traitement précédent par pertuzumab, le statut des récepteurs hormonaux et la présence d'un envahissement viscéral.

Le CPOH souligne les résultats également positifs de SSP dans le sous-groupe de patients présentant des métastases cérébrales stabilisées et s'interroge sur le mécanisme d'action de l'anticorps conjugué T-DXd au niveau cérébral, ne passant en théorie pas la barrière hémato-encéphalique. L'effet observé pourrait être un effet retardé de la radiothérapie ou d'une perméabilisation de la BHE dans le contexte métastatique.

Le CPOH s'aligne avec les recommandations ESMO 2021 indiquant que l'association tucatinib + trastuzumab + capecitabine devrait être préférée chez les patients avec métastases cérébrales actives en deuxième ligne de traitement de la maladie métastatique, sur la base de l'essai de phase II HER2CLIMB.

- le profil de tolérance connu (extension d'indication) sans nouveau signal de tolérance observé. Pas de décès par pneumopathie interstitielle. Le PUT-RD doit être adapté au suivi de ces effets indésirables graves pouvant être mortels.
- que le libellé de l'indication revendiquée devrait être aligné avec l'indication de Kadcyra pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein HER2+ métastatique et sur la population incluse dans l'essai pivot DESTINY-Breast03.

En conclusion, le CSP Onco-Hématologie considère que le rapport bénéfice/risque d'Enhertu est positif dans l'indication mise à jour par l'ANSM ci-dessous :

« Enhertu, en monothérapie, est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique ayant reçu au préalable une ligne de traitement anti-HER2. Les patients doivent :

- avoir reçu un traitement antérieur pour la maladie localement avancée ou métastatique ou avoir présenté une progression de la maladie pendant un traitement adjuvant ou dans les six mois suivant sa fin. »

## Références documentaires



### Dossiers

## Pré-soumission Autorisation Accès Précoce (AP1 - pré-AMM) pour Breyanzi

Numéro/type/nom du dossier	Pré- AP1 Breyanzi
Laboratoire(s)	<b>BMS / Celgene</b>
Direction produit concernée	Pôle 3
Expert(s)	Bruno Quesnel
Evaluateur(s) en charge du dossier	

### Présentation du dossier


L'ANSM a présenté le dossier de pré-soumission d'Autorisation d'Accès Précoce (AP1 - pré-AMM) pour la spécialité Breyanzi, chez les patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB), d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) ou d'un lymphome à grandes cellules B riche en cellules T/histiocytes (THRBCL), réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne et éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Breyanzi est un CAR-T cells anti-CD19 de composition définie de lymphocytes T CD8+ et CD4+, qui a obtenu un avis positif du CHMP en janvier 2022 dans l'indication suivante : Traitement des patients adultes atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), d'un lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGB) ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B (LF3B) en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement systémique.

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette demande d'AP1 sont issues de l'étude TRANSFORM, phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, chez 184 patients (92 dans chaque groupe de traitement) atteints de LNH agressifs à cellules B, réfractaires ou en rechute dans les 12 mois suivant un traitement de première ligne ayant inclus un anticorps anti-CD20 et une anthracycline. Cette étude compare l'efficacité et la tolérance de Breyanzi à celles du traitement standard de 2ème ligne, constitué d'une immunochimiothérapie de rattrapage suivie, en cas de réponse, par une chimiothérapie à haute dose et une autogreffe de CSH.

A la date du 08 mars 2021 (qui correspond à la deuxième analyse intermédiaire d'efficacité), les résultats ont présenté une supériorité de Breyanzi par rapport au traitement standard en termes de survie sans évènement, taux de réponse complète et survie sans progression. La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans le groupe des patients traités par Breyanzi.

Le profil de tolérance observé chez les patients traités avec Breyanzi est comparable à celui observé avec les autres CAR-T cells quelle que ce soit l'indication thérapeutique et avec Breyanzi dans son autre indication avec AMM. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé. Le seul évènement



indésirable (EI) fréquemment retrouvé dans le groupe traité avec Breyanzi et absent du groupe traitement standard est le syndrome de relargage des cytokines, effet typique des CAR-T cells. Les types d'EI liés au traitement sont globalement les mêmes dans les 2 groupes, représentés majoritairement par des EI hématologiques notamment en relation avec la nature myélosuppressive des chimiothérapies administrées.

- **Conclusions du CSP**

---

**Question posée :** Le CSP Onco-Hématologie est sollicité dans le cadre d'une présoumission, sur le dossier d'AP1 pour la spécialité Breyanzi.

### Votes

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

### Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

### Conclusions

Les membres du CSP soulignent qu'au regard des données présentées, le rapport bénéfice / risque semble favorable dans le cadre de ce projet d'AP1, bien que la durée de médiane de suivi des patients soit de 6.2 mois dans les groupes de l'étude. Néanmoins, il est nécessaire que le laboratoire transmette une analyse actualisée des données issues de l'étude TRANSFORM afin de confirmer les résultats observés.

### Références documentaires