

Direction Médicale Médicaments 1

Pôle oncologie – Pôle oncohématologie, hématologie, néphrologie
Personnes en charge : Nicolas ALBIN — Caroline MATKO - Chantal TOULOT

Comité Scientifique Permanent Oncologie-Hématologie Séance du 18 novembre 2022 (10h-11h30 en distanciel)

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
I	- Déclarations publiques d'intérêts.	Information - Adoption
II	Points sur : - Actualités CHMP (octobre/novembre) - Actualités CAT	Information
Dossiers thématiques		
III	- Nouvelle demande d'Autorisation pour un MTI préparé ponctuellement « ASCALLO » CSM allogéniques issues de tissu adipeux indication : Traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) de forme aiguë et grave (stade II à IV), non contrôlée après la mise en place d'une corticothérapie et d'au moins deux autres lignes de traitements, post allogreffe de CSH (EFS)	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	
BERDAÏ Driss	Membre	Visio	
BOUTONNAT Jean	Membre	Présent	
GUILLOT Bernard	Membre	Visio	
KEMPF Emmanuelle	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
LAIGLE-DONADEY Florence	Membre	Visio	
LAPIERE Jérémy	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
PLANTAZ Dominique	Membre	Visio	
QUESNEL Bruno	Membre	Visio	
SCHMIDT Aline	Membre	Visio	
TALEB Amina	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
Expert(s)			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres			
HOOG LABOURET Nathalie	INCA	Visio	
SAGOT Lucie	INCA	Visio	

ANSM			
ALBIN Nicolas	Conseiller médical	Présent	
YOLDJIAN Isabelle	Directrice	Excusée	
ABOU SAMRA Maria			
BENLAZAR Anissa	Evaluateur clinique	Présente	
KEROUANI LAFAYE Ghania	Evaluateur clinique	Présente	
MAMBOLE DEMA Agnès	Evaluateur clinique	Présente	
MATKO Caroline	Cheffe de Pôle	Présente	
MONARD Adrien		Excusé	
NAISSANT Gwladys	Evaluateur clinique		
PACAUD Chloé	Evaluateur clinique		
RAJHI Wafa	Evaluateur clinique		
SAINTE MARIE Isabelle	Directrice adjointe	Visio	
TURCRY Florence	Evaluateur clinique	Excusée	
VERMILLARD Violaine	Evaluateur PV	Excusée	

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

ASCALLO

Numéro/type/nom du dossier	MTI-PP12 Autorisation de mise sur le marché nationale
Laboratoire(s)	EFS
Direction produit concernée	Pôle 3
Expert(s)	Jacques-Olivier Bay et Bruno Quesnel
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

L'EFS a déposé une demande d'autorisation pour un nouvel MTI-PP (médicament de thérapie innovante préparé ponctuellement) « ASCALLO » dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) de forme aiguë et grave (stade II à IV) non contrôlée après une corticothérapie ou à la suite d'une deuxième ligne de traitement, quelle qu'elle soit, post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Le MTI-PP est constitué de cellules stromales mésenchymateuses (CSM) humaines allogéniques issues de tissu adipeux et sera fabriqué à la plateforme MTI de Saint-Ismier (Unité de Thérapie et d'Ingénierie Cellulaire UTICell).

Le mécanisme d'action revendiqué pour les CSM (dont celles issues du tissu adipeux) repose sur des propriétés immunomodulatrices et des propriétés de régénération/réparation tissulaire.

Les cellules correspondent à un excédent de CSM produites initialement pour l'essai clinique de phase I, RESSTORE-1 *Regenerative Stem Cell Therapy for Stroke in Europe1, toxicity and dose-effect studies* (EudraCT 2017-004243-20).

Les données cliniques transmises dans le cadre de cette demande sont les données issues de l'utilisation des CSM du tissu adipeux dans un usage compassionnel, des données de patients traités par des CSM de moelle osseuse dans un usage compassionnel et sur des données de la littérature (publications de résultats d'essais cliniques utilisant des CSM de moelle osseuse).

Aucun essai clinique n'a été réalisé avec le produit objet de cette demande, ce qui est acceptable selon la réglementation du MTI-PP mais nécessite d'adapter le suivi de l'efficacité et de la sécurité du produit post autorisation.

Concernant l'utilisation des CSM adipeux en compassionnel, des données d'efficacité et de sécurité de 3 patients traités dans le cadre d'autorisation en accès compassionnel ont été transmises. Seul un patient âgé de 10 ans était traité dans la même indication que celle de la demande. Les CSM ont été administrées 1 à 2.10⁶/kg, 1 administration/semaine pendant 4 semaines. Une amélioration clinique a été notée dès la 1^{ère} administration. Il n'y a pas eu d'autre atteinte de GVH.

Une amélioration progressive de l'atteinte hématologique a été notée. Sur le plan infectieux, il y a eu une évolution favorable avec contrôle de toutes les co-infections associées et une régression complète du tableau de poly-adénopathies a été observée.

Un à 2 mois après le traitement par les CSM, des signes cliniques sont réapparus nécessitant une reprise d'un traitement par PCE d'entretien.

Concernant l'utilisation en compassionnel des CSM issues de moelle osseuse, les résultats d'un analyse rétrospective depuis 2011 de patients R-GVHD ont été soumis. Sur 11 demandes reçues, 8 patients ont été traités. Six patients étaient atteints d'une GVHD aiguë grade III ou IV réfractaire à des corticoïdes et avaient reçu au moins 2 autres lignes de traitement et 2 patients étaient atteints d'une GVHD chronique, avec au moins 2 organes atteints.

5 patients ont reçu Obnitix (CSM issues de MO poolées, laboratoire Medac) produit allemand autorisé depuis 24/08/2016 sous statut d'exemption hospitalière en Allemagne, 1 a reçu des CSM issues de la mère et un des CSM provenant d'un tiers.

Concernant les résultats, un taux de réponse global était de 86 % (6 patients sur 7) à la première et à la dernière évaluation avec 1 réponse complète et 5 réponses partielles (diminution d'au moins un grade sur au moins un organe atteint).

Un patient n'a pas répondu et le dernier n'était pas évaluable en raison d'une réaction anaphylactique. Tous deux présentaient une GVHDc.

Parmi les 7 patients qui ont reçu un schéma d'administration complet de CSM, le suivi médian était de 1,5 mois (1,1-18,5).

La survie globale à six mois était 33,3 %. Cinq patients sont décédés, 2 à cause de la GVHD, et 3 à cause d'infections sévères.

Concernant les données de tolérance, aucun lien n'a été établi entre le traitement par CSM et les EI observés de type toxicité directe post-infusion, complications multi-organes, infection, mort ou développement de cancer (Revue Lalu MM et al. 2012 Plos One).

Le seul événement indésirable relié au traitement par CSM est la survenue d'une fièvre transitoire post-injection sans aucune séquelle.

Aucun développement de cancer chez des patients sans antécédent de cancer n'a été observé.

Des complications thromboemboliques avec décès ont été observées suite à une injection intracardiaque de CSM d'origine adipeuse ou suite à une injection intraveineuse dans certaines pathologies. Le mécanisme de survenue de ces complications reposerait sur une expression du facteur tissulaire (TF) plus importante dans les CSM du tissu adipeux que les CSM de moelle osseuse.

Concernant le suivi, au vu des données transmises en appui de la demande, un rapport annuel d'efficacité et de sécurité du MTI-PP devra être soumis conformément à la réglementation des MTI-PP. Le suivi de l'efficacité permettra de suivre l'évolution de la GVHDa et, si applicable, l'apparition éventuelle de GVHDc. Les stades devront être indiqués ainsi que les organes atteints.

Un plan de gestion des risques a également été soumis.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CSP Onco-Hématologie est sollicité pour avis sur la présomption de B/R au vu des données cliniques transmises et sur le suivi proposé en cas d'AF pour la nouvelle demande du MTI-PP ASCALLO.

Votes

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

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Les experts ont reconnu qu'il y avait un besoin clinique auquel ce produit pouvait répondre même si l'efficacité devait encore être confirmée. De plus compte-tenu de la gravité de la maladie et de l'absence d'alternatives thérapeutiques, il y a une réelle perte de chance pour les patients si le produit n'est pas disponible car il n'y a pas d'alternatives thérapeutiques pour la GVHD de forme aiguë et grave (stade II à IV) non contrôlée après trois lignes de traitement.

Le groupe du CPOH souligne les points suivants :

1. Nécessité de modifier l'indication pour mieux préciser la ligne de traitement du MTI-PP : Traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) de forme aiguë et grave (stade II à IV), non contrôlée après la mise en place d'une corticothérapie en première ligne, du ruxolitinib (JAKAVI) en deuxième ligne de traitement, et d'au moins une autre ligne de traitements, post allogreffe de CSH
2. Nécessité de modifier le suivi des patients afin de permettre une meilleure évaluation des résultats et un reporting plus détaillé de l'efficacité et de la tolérance des CSM ASCALLO :
 - a) augmenter la fréquence du suivi tous les 15 jours dans les 4 premiers mois,
 - b) en plus du grade GVH qui permet d'évaluer l'évolution de l'état du patient, et donc l'efficacité des cellules, les notions de « rémissions complètes » et « rémissions partielles » devront également être rajoutées dans des colonnes différentes afin d'objectiver la réponse du patient
3. Dans le rapport annuel de sécurité, il conviendra d'analyser le taux de réponse effective des patients (rémissions complètes, partielles, ...) et non juste faire un renvoi au tableau
4. Etant donné que les CSM proviennent d'une banque établie pour une utilisation dans le cadre de l'essai cliqué RESSTORE1, il devra être précisé quelles informations ont été transmises au donneur lors du prélèvement. Si le consentement précisait que le prélèvement était destiné uniquement à l'essai initialement prévu, celui-ci devra être revu pour prévoir cette nouvelle utilisation pour la fabrication d'un MTI-PP
5. Vu que le rapport Bénéfice/Risque des CSM de tissu adipeux dans la GVH reste encore à confirmer grâce au suivi des patients traités par ce MTI-PP, il est de la responsabilité du titulaire de mettre en

place un système de vérification des données permettant d'assurer la fiabilité de la collecte des données et de celles-ci.

Références documentaires