

Direction Médicale Médicaments 1

Pôle oncologie – Pôle oncohématologie, hématologie, néphrologie

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

Comité Scientifique Permanent Oncologie-Hématologie Séance du 17 novembre 2023 (9h30 à 13h)

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
I	<ul style="list-style-type: none"> - Accueil – Petit déjeuner - Introduction - Déclarations publiques d'intérêts - Présentation du Règlement intérieur des comités scientifiques permanents de l'ANSM pour la mandature 2023/2027 	Information -
Dossiers thématiques		
II	<ul style="list-style-type: none"> - Pré-soumission d'accès précoce pré-AMM de LYNPARZA (olaparib) en association au durvalumab pour la phase de maintenance pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent dont la maladie n'a pas progressé durant la première ligne de traitement avec le durvalumab en association à une chimiothérapie à base de platine. 	Discussion
III	<ul style="list-style-type: none"> - Pré-soumission d'accès précoce pré-AMM de BALVERSA (erdafitinb) dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé non résécable ou métastatique présentant des altérations génétiques du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3) sensibles au traitement et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1) dans le cadre d'un traitement localement avancé non résécable ou métastatique. 	Discussion
IV	<ul style="list-style-type: none"> - Immunothérapie et hyperprogression 	Discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
ATTIGNON Valéry	Membre	X	
BABAI Samy	Membre	X	
BAY Jacques-Olivier	Membre	X	
BERDAÏ Driss	Membre	X	
BOUTONNAT Jean	Membre	Visio	
De COUCY Antoine	Membre	Visio	
DENANCE Micheline	Représentant association	X	
FONTENAY Franck	Représentant association	X	
GUILLERM Jean-François	Membre	X	
GUILLOT Bernard	Membre	X	
KEMPF Emmanuelle	Membre	Visio	
LAIGLE-DONADEY Florence	Membre	X	
PIERRE Sabrina	Membre	X	
PLANTAZ Dominique	Membre	X	
QUESNEL Bruno	Membre	X	
SCHMIDT Aline	Membre	Visio	
TALEB Amina	Membre		Excusée
Expert(s)			
RUSTE Valentine		Visio	
Autres			
HOOG LABOURET Natalie	INCA	Visio	
SAGOT Lucie	INCA	Présente	

ANSM			
SAINTE MARIE Isabelle	Directrice adjointe	Visio	
AMERIOU Laura	Interne	Présente	
ANDREOLI Laura	Evaluateur PV	Visio	
BENLAZAR Anissa	Evaluateur clinique	Présente	
BRUNEL Liora	Cheffe de Pôle	Présente	
CASALEGNO Umberto	Evaluateur clinique	Visip	
DOUTRELUIGNE Astrid	Evaluateur clinique	Présente	
GADEYNE Marie	Cheffe de Pôle	Présente	
JAMBON Stéphanie	Evaluateur clinique	Visio	
HOLINGUE Brenda	Evaluateur clinique	Visio	
KASSEM Mona	Evaluateur clinique efficacité sécurité	Visio	

Le SAULNIER Carole	Directrice	Visio	
MAMBOLE DEMA Agnès	Evaluateur clinique	Visio	
MATKO Caroline	Cheffe de Pôle	Visio	
MONARD Adrien	Conseiller scientifique	Visio	
NAISSANT Gwladys	Evaluateur clinique	Présente	
NGUYEN Pierre	Evaluateur méthodologiste	Visio	
PATRAS DE CAMPAIGNO Emilie	Evaluateur PV	Visio	
RASOLONDRAMANITRA Norontsoa	Evaluateur clinique efficacité sécurité	Visio	
REIMERINGER Anne-Emmanuelle	Attachée affaires déontologiques	Visio	
REMIGY Joséphine	Interne	Présente	
TOULOT Chantal	Assistante	Visio	
TURCRY	Evaluateur clinique	Présente	
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

Pré-soumission d'accès précoce pré-AMM de LYNPARZA (olaparib)

Numéro/type/nom du dossier	Pré-soumission d'accès précoce pré-AMM de IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib)
Laboratoire(s)	Astrazeneca
Direction produit concernée	Pôle Oncologie
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

L'ANSM a présenté les données de pré-soumission de la demande d'accès précoce pré-AMM des spécialités IMFINZI (durvalumab) et LYNPARZA (olaparib) dans les indications conjointes suivantes :
« IMFINZI, en association à une chimiothérapie à base de platine, suivi par une phase de maintenance par IMFINZI en monothérapie ou en association à l'olaparib, est indiqué en première ligne de traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent. »
« LYNPARZA est indiqué en association au durvalumab pour la phase de maintenance pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récurrent dont la maladie n'a pas progressé durant la première ligne de traitement avec le durvalumab en association avec une chimiothérapie à base de platine. »

- Les données d'efficacité et de sécurité disponibles ont été présentées aux membres du CSP. Il s'agit des données de l'étude pivot DUO-E : Etude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée chez 718 patientes adultes atteintes d'un carcinome épithélial de l'endomètre avancé ou métastatique (stade III ou IV) nouvellement diagnostiqué ou en rechute.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CSP Onco-Hématologie est sollicité sur le dossier d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité de LYNPARZA (olaparib).

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 que :

- le besoin médical semble être au moins partiellement couvert (AP1 dostarlimab ; AP2 pembrolizumab/lenvatinib en cas de rechute précoce après chimiothérapie néo/adjuvante)
- les critères d'évaluation principaux de l'étude de survie sans progression (SSP) évalués par les investigateurs pourraient être soumis à des biais de mesure bien que l'étude soit réalisée en double aveugle, dans le cadre de cette étude internationale et multicentrique de par les profils de toxicité différents des deux bras de traitement
- l'analyse principale d'efficacité a montré une amélioration statistiquement significative de la médiane de SSP en faveur de :
 - o chimiothérapie standard (SOC) + durvalumab (D) *versus* SOC : avec une médiane de SSP de 10.2 mois dans le groupe SOC+D vs 9.6 mois dans le groupe SOC (HR= 0,71 ; IC95% [0,57-0,7189] ; p=0,003). Cependant, la pertinence clinique du bénéfice absolu de +0.6 mois est discutable. Des sous-groupes d'intérêt particulier pourraient être identifiés (*par ex* : *dMMR*, *PDL1+*)
 - o SOC+D+olaparib (O) *versus* SOC : avec une médiane de SSP de 15.1 mois dans le groupe SOC+D+O vs 9.6 mois dans le groupe SOC (HR= 0,55 ; IC95% [0,43-0,69] ; p<0,0001), soit un bénéfice absolu de +5,5 mois. La balance bénéfice/risque est cependant discutable, compte tenu de la toxicité additive observée de l'ajout de l'olaparib avec notamment des évènements indésirables de Grade ≥ 3 pendant la phase de maintenance de 16,4% vs 41,1% respectivement (SOC+D vs SOC+D+O). Des sous-groupes d'intérêt particulier pourraient être identifiés (*par ex* : *HRD*).

Les données de survie globale (critère de jugement secondaire) sont immatures (environ 30% au moment de l'analyse) et sont attendues lors de la prochaine analyse intermédiaire.

Références documentaires

Dossiers

Pré-soumission d'accès précoce pré-AMM de BALVERSA (erdafitinib)

Numéro/type/nom du dossier	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM (AP1) de BALVERSA (erdafitinib)
Laboratoire(s)	Janssen-Cilag
Direction produit concernée	Pôle Oncologie
Expert(s)	Valentine RUSTE
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

L'ANSM a présenté les données soumises par le laboratoire Janssen-Cilag à l'appui de la demande d'autorisation d'accès précoce (AAP) pré-AMM pour la spécialité BALVERSA (erdafitinib) dont l'indication revendiquée est la suivante :

- « Traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé non résécable ou métastatique, présentant des altérations génétiques du récepteur 3 du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR3) sensibles au traitement et dont la maladie a progressé pendant ou après au moins une ligne de traitement contenant un inhibiteur du récepteur de mort programmée-1 (PD-1) ou un inhibiteur du ligand du récepteur de mort programmée-1 (PD-L1) dans le cadre d'un traitement localement avancé non résécable ou métastatique. ».

Les données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de cette demande sont issues de l'étude THOR (BCL3001). Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, en ouvert et randomisée ayant pour objectif d'évaluer, chez des patients atteints d'un carcinome urothélial avancé et présentant des altérations FGFR, l'erdafitinib :

- - versus la chimiothérapie (docétaxel ou vinflunine, selon le choix de l'investigateur) dans la cohorte 1 chez des patients ayant progressé après 1 ou 2 traitements antérieurs, dont au moins 1 comprenait un agent anti-PD (L)1 ;
- - ou versus un anti-PD-L1, le pembrolizumab, dans la cohorte 2, chez des patients ayant reçu 1 traitement antérieur ne contenant pas d'agent anti-PD-(L)1.
- Les résultats de la cohorte 1 ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'erdafitinib dans l'indication revendiquée pour cette demande d'accès précoce.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CSP Onco-Hématologie est sollicité pour avis sur le dossier de demande d'accès précoce pré AMM pour la spécialité BALVERSA

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 que :

- Au vu des données d'efficacité et de sécurité soumises à l'appui de la demande d'accès précoce, le rapport bénéfice risque est présumé positif pour les patients atteints de carcinome urothélial (CU) localement avancé non résecable ou métastatique ayant progressé après une chimiothérapie à base de platine et après un agent anti-PD (L)1.

En effet, compte tenu de la stratégie thérapeutique actuelle et des standards de traitement, les résultats de l'essai clinique THOR sont fortement influencés par la large sous-population de patients ayant préalablement reçu une chimiothérapie à base de platine. La question de savoir si l'utilisation d'erdafitinib présente un rapport bénéfice-risque positif également dans la sous-population des patients atteints d'un cancer urothélial métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable par chimiothérapie à base de platine reste à clarifier. Le rapport bénéfice risque chez ces patients est donc incertain à ce stade. L'indication de l'accès précoce devra donc être modifiée en conséquence.

- Les critères d'éligibilité de l'accès précoce devront être modifiés afin de ne pas permettre l'inclusion des patients :
 - o qui auraient une phosphatémie supérieure aux limites supérieures de la normale ;
 - o qui présenteraient des événements ophtalmiques graves non résolus.
- Le rationnel du schéma d'augmentation de la dose à 9 mg basé sur le seuil de phosphatémie paraît acceptable mais devra être complété au regard des données de tolérance globale. En effet l'hyperphosphatémie est une anomalie de laboratoire attendue et transitoire des inhibiteurs du FGFR en raison de leur mécanisme d'action et gérable. L'hyperphosphatémie est un marqueur pharmacodynamique de l'engagement de la cible dans les premiers cycles. Si bien toléré par ailleurs, il existe un avantage à proposer aux patients la dose la plus efficace.
- Le suivi des patients selon le RCP est acceptable.

Les tests de diagnostic moléculaires permettant l'identification d'altérations du gène FGFR sont réalisés en France dans les plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers et rendus possibles depuis l'AMM d'autres anti-FGFR comme pemigatinib (Pemazyre®).

Références documentaires