

Direction Médicale Médicaments 1

Pôle oncologie – Pôle oncohématologie, hématologie, néphrologie

Personnes en charge : Anissa BENLAZAR - Liora BRUNEL- Chantal TOULOT

Comité Scientifique Permanent Oncologie-Hématologie Séance du 21 juin (13h-16h30)

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Déclarations publiques d'intérêts	Pour information
2	Point rupture de stocks <ul style="list-style-type: none"> ○ Méthotréxate ○ Pegasys 	Pour information
3	Réflexion sur les essais simples bras comme étude pivot des demandes d'autorisation de mise sur le marché (EMA - consultation publique)	Pour discussion
4	Pré-soumission d'accès précoce pré-AMM Zanidatamab en monothérapie pour la prise en charge des Patients atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif défini par IHC 3+ localement avancé ou métastatique ayant progressé après au moins une ligne de traitement systémique, et qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.»	Pour discussion
5	Point annuel sur les accès précoces en oncologie et onco-hématologie	Pour discussion
6	Demande d'autorisation PPC : Boost CD34+ allogénique et autologue en traitement des cytopénies sévères post Car T (ICAHT)	Pour discussion

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent Sur site	Présent Visio	Absent/ excusé
Membres				
ATTIGNON Valéry	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BABAI Samy	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BAY Jacques-Olivier	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERDAÏ Driss	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUTONNAT Jean	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
De COUCY Antoine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DENANCE Micheline	Représentant association	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FONTENAY Franck	Représentant association	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLEM Jean-François	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILLOT Bernard	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KEMPF Emmanuelle	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAIGLE-DONADEY Florence	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIERRE Sabrina	Membre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PLANTAZ Dominique	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUESNEL Bruno	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SCHMIDT Aline	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TALEB Amina	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres				
DUPERRAY M		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUPUY Camille		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOOG LABOURET Natalie		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAGOT Lucie		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM				
ANDREOLI Laura	Evaluateur clinique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AATOR Aouf	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BACHA Sabrina	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENLAZAR Anissa	Cheffe de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRUNEL Liora	Cheffe de Pôle n	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CASALEGNO Umberto	Evaluateur clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COLLET Alexandra	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEMOLIS Pierre	Conseiller scientifique	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOLINGUE Brenda	Evaluateur clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KEROUANI LAFYE Ghanai	Evaluateur clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAMBOLE DEMA Agnès	Evaluateur clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONARD Adrien	Responsable administratif recherche	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NAISSANT Gwladys	Evaluateur clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NGUYEN Pierre	Evaluateur méthodologie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

REMIGY Joséphine	Evaluateur clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TOULOT Chantal	Assistante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TURCRY Florence	Evaluateur clinique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Evaluateur pharmacovigilance	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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]

OU

[signale les situations de conflit d'intérêts suivantes concernant le dossier X : [nom du membre], [nature du lien d'intérêt *ex. activité de consultant sur la période de xx à xx avec le laboratoire X, subvention de x montant reçu du laboratoire X le xx*] et invite les membres à quitter la séance au moment de l'examen du dossier en cause.

XX quitte la séance au moment de l'examen du dossier X.

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

Lien(s) identifié(s)					
Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
Zanidatamab	KEMPF Emmanuelle	Aucun	0		Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
Demande d'autorisation PPC	QUESNEL Bruno	Lien sans restriction de participation	1		Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Sorti <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Dossiers

Nom du dossier : Zanidatamab 300 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Numéro/type/nom du dossier	Pré-soumission d'accès précoce pré-AMM de Zanidatamab
Laboratoire(s)	Jazz Pharmaceuticals France
Direction produit concernée	DMM1 Pôle Oncologie
Expert(s)	Emmanuelle KEMPF

Présentation du dossier

L'ANSM a présenté les données de la pré-soumission de la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité Zanidatamab en monothérapie dans l'indication revendiquée suivante :

« *Patients atteints d'un cancer des voies biliaires HER2-positif (IHC 3+) localement avancé ou métastatique ayant progressé après au moins une ligne de traitement systémique, et qui ne sont pas éligibles à la chimiothérapie FOLFOX* ».

Le zanidatamab est un nouvel anticorps monoclonal ciblant le récepteur *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER2). C'est un anticorps anti-HER2 bispécifique, ciblant 2 épitopes distincts du récepteur HER2 : ECD2 et ECD4.

Une demande d'AMM est en cours d'instruction au niveau Européen.

Les données d'efficacité et de sécurité du zanidatamab disponibles présentées aux membres du CSP sont issues de 2 essais cliniques :

- l'essai de phase I ZWI-ZW25-101
- et notamment, l'essai de phase IIb ZWI-ZW25-203 (HERIZON-BTC-01),

L'étude HERIZON-BTC-01 est une étude multicentrique, internationale, en ouvert et monobras. Elle a inclus 87 patients atteints de CVB HER2-positif localement avancé (non résécable) ou métastatique ayant reçu au moins une ligne de traitement systémique dont 80 patients inclus dans la cohorte 1 avaient un statut HER2-IHC3+ ou 2+.

Parmi les 80 patients de cette cohorte 1, 62 patients avaient un statut HER2-IHC3+, correspondant à la population de l'indication revendiquée pour l'accès précoce de zanidatamab.

Dans la cohorte 1 de cette étude, après un suivi médian de 21,9 mois, le taux de réponse objective (ORR) évalué par un comité de revue indépendant (critère de jugement principal) était de 41%, et dans le sous-groupe de patients HER2-IHC3+, le taux de réponse objective confirmé (cTRO) évalué par un comité de revue indépendant était de 51,6 % (IC95% = [38,6 ; 64,5]).

Conclusions du CSP

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

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 :

- le pronostic sombre de la situation clinique de l'indication visée par cette demande,
- que la méthodologie est faible et pourrait être sujette à des biais d'interprétation compte tenu du design simple bras non comparatif et des résultats basés sur l'ORR (critère de jugement principal),

- toutefois, qu'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 d'un cancer des voies biliaires HER2-positif défini par IHC 3+ localement avancé ou métastatique ayant progressé après au moins une ligne de traitement systémique, et qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.
- Par ailleurs, concernant le traitement de référence en 2^{ème} ligne dans cette indication, la chimiothérapie notamment par FOLFOX, il est souligné :
 - le faible bénéfice d'un traitement par une chimiothérapie par FOLFOX en 2^{ème} ligne de traitement dans cette situation,
 - qu'il n'existe pas de résultats d'efficacité spécifique concernant la chimiothérapie FOLFOX dans le traitement des patients atteints de CVB HER2-positif,

que, dans ce contexte, il pourrait y avoir une perte de chance potentielle à retarder l'initiation du traitement par zanidatamab en traitement de 3^{ème} ligne, car la proportion de patients éligibles à un traitement de 3^{ème} ligne est faible.

- Concernant l'indication revendiquée pour cette AP pré-AMM, le CSP-OH demande que les critères d'éligibilité de l'accès précoce soit précisé la restriction aux patients « qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX », les critères de non éligibilité à une chimiothérapie par FOLFOX devraient être clairement définis.
- Le critère HER2-positif défini uniquement par Immunohistochimie (expression IHC 3+) est acceptable. En effet, compte tenu de la surexpression par IHC 3+, une recherche d'une amplification HER par FISH n'est pas nécessaire.
- Concernant la tolérance du traitement par zanidatamab,
 - la toxicité cardiaque (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche) est importante et connue (effet de classe pharmacologique des anti-HER2).

Compte tenu de ce risque, il est important de prévoir une surveillance de la fonction cardiaque des patients ainsi que des recommandations de prise en charge en cas d'atteinte cardiaque.

Références documentaires

Dossiers

Nom du dossier : Boost de cellules CD34+ pour le traitement des cytopénies sévères post-CAR-T cells

Numéro/type/nom du dossier	MS 23-24, MS 08-24 et MS 09-24 Extension d'indication d'une AMM nationale (PPC)
Laboratoire(s)	Centre de thérapie cellulaire et génique de l'Institut Paoli-Calmettes et UTCT du CHRU de Nancy
Direction produit concernée	DMM1 Pôle BioHer
Expert(s)	Bruno QUESNEL

Présentation du dossier

L'ANSM a présenté les données de la demande d'extension d'indication suivante : Utilisation des boost de cellules CD34+ pour le traitement des cytopénies sévères post-CAR-T cells (Immune effector cell-associated hematotoxicity, ICAHT). Cette demande concerne des cellules CD34+ allogéniques et des cellules CD34+ autoloques.

Les Boost CD34+ sont des cellules CD34+ triées à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH) humaines, issues de sang périphérique ou issues de moelle osseuse. Pour cette nouvelle indication, la demande est faite pour des CD34+ allogéniques ou des CD34+ autologues issues du sang périphérique.

Les données cliniques transmises dans le cadre de cette demande sont les données issues de la publication de résultats d'essais cliniques. L'indication de boost CD34+ post-CAR-T a aussi fait l'objet de recommandations récentes de l'EHA/EBMT (Rejeski et al. 2023) et de l'ASH (Jain et al. 2023).

Conclusions du CSP

Question posée :

Le CSP Onco-Hématologie est sollicité pour discussion sur le dossier d'extension d'indication des boost de cellules CD34+ pour le traitement des cytopénies sévères post-CAR-T cells, notamment concernant l'indication, la dose, et la ligne de traitement.

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 les points suivants :

- Dans la plupart des cas, les cytopénies se corrigent spontanément sans qu'il n'y ait d'évènements infectieux observés. Ce sont des cytopénies non prédictives, qui peuvent être réversibles
- Nécessité de limiter l'indication à des patients ayant eu un épisode infectieux car des patients peuvent être cytopéniques sans avoir d'épisodes infectieux. Le score CAR-HEMATOTOX n'étant pas très robuste, l'accident infectieux doit être présent dans l'historique clinique du patient
- Nécessité d'investiguer les étiologies de la cytopénie. En effet il faut exclure les hémopathies myéloïdes sous-jacentes
- Nécessité de limiter l'indication afin de cibler pour les ICAHT de grade ≥ 3 à partir de J14, sous réserve que des CSH autologues ou allogéniques cryoconservées soient disponibles et qu'un traitement préalable par G-CSF se soit avéré inefficace
- Pour les boosts de cellules CD34+ allogéniques, il faut s'assurer qu'il n'y ait pas de perte de chimérisme
- La dose de $3 \cdot 10^6$ cellules /kg est celle injectée dans les autogreffes

Le demandeur devra prendre en compte les éléments pré-cités pour proposer une nouvelle indication et revoir les éléments discutés précédemment

Références documentaires