

Compte-rendu

Direction : des médicaments en oncologie, hématologie,
transplantation, néphrologie, thérapie cellulaire,
produits sanguins et radiopharmaceutiques
Pôles : Onco-solide / Hématologie
Personnes en charge : Nicolas ALBIN - Françoise GRUDE – Chantal TOULOT

Comité Scientifique Permanent Oncologie-Hématologie Séance du 17 avril 2020 (13h à 17h)

Ordre du jour

| Points | Sujets abordés | pour audition, information, adoption ou discussion |
|-----------------------------|--|--|
| I | Adoption des comptes rendus des séances du 24/01/ et 06/03 | Adoption |
| II | Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts | Information |
| | Point de situation Covid-19 | Information |
| Dossiers thématiques | | |
| III | ATU de cohorte d'extension Encorafenib Braftovi - Pierre Fabre | Discussion vote |
| III | ATUc extension Avelumab Bavencio Merck | Discussion vote |
| IV | ATU de cohorte initiale praseltinib - Blueprint | Discussion vote |
| V | ATUc d'extension atezolizumab Tecentriq - Ansm | Discussion vote |

Participants

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent | Absent /excusé |
|-------------------------|---|--------------------------|-------------------------------------|
| Membres | | | |
| BAY Jacques-Olivier | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| BENE Marie-Christine | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| BENSADOUN René-Jean | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| BERDAÏ Driss | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| BOUTONNAT Jean | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| BRAHMI Medhi | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| EBERST-URBAN Lauriane | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| GUILLOT Bernard | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| KOSMIDER Olivier | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| KEMPF Emmanuelle | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| LAIGLE-DONADEY Florence | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| LAPIERE Jérémy | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| PLANTAZ Dominique | Membre | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| QUESNEL Bruno | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| RICHE Christian | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| SAKHRI Linda | Membre | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| SUTTON Laurent | Membre | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| TALEB Amina | Membre | TC | <input type="checkbox"/> |
| Expert(s) | | | |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Autres | | | |
| HOOG-LABOURET Nathalie | INCA | TC | <input type="checkbox"/> |
| SCHWAGER Manon | INCA | TC | <input type="checkbox"/> |
| THOMASSIN Camille | HAS | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| BONNETON Camille | HAS | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | | | |
| HEMERY Hélène | Pierre FABRE | TC | |
| KLAUCK Isabelle | Pierre FABRE | TC | |
| | | | |
| BRAULT Yves | MERCK | TC | |
| DENECHERE Gwénaél | MERCK | TC | |
| DUONG DOS ANJOS Thuy | MERCK | TC | |
| HUNN Martin | MERCK | TC | |
| KRULIK Jérôme | MERCK | TC | |
| LORIOT Yohann | MERCK | TC | |
| SANA Claudine | MERCK | TC | |

| Nom des participants | Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...) | Présent | Absent /excusé |
|------------------------|---|-----------|-------------------|
| CHIROLI Silvia | BLUEPRINT | TC | |
| ELLENBERGER Sabine | BLUEPRINT | TC | |
| HEYLEN Erwan | BLUEPRINT | TC | |
| LE TERRIER Dominique | BLUEPRINT | TC | |
| REGNAT-SAUVAGEON Marie | BLUEPRINT | TC | |

| ANSM | | | |
|------------------|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| BOUDALI Lotfi | Directeur | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ALBIN Nicolas | Conseiller médical | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| GRUDE Françoise | Cheffe de Pôle | TC | <input type="checkbox"/> |
| CHOCARNE Peggy | Cheffe de pôle | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| LORENCE Annie | Référent ATU | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| VIGNOT Stéphane | Conseiller médical | | <input checked="" type="checkbox"/> |
| EICHENLAUB Emile | Evaluateur | TC | <input type="checkbox"/> |
| KEROUANI Ghania | Evaluateur | TC | <input type="checkbox"/> |
| KOUDRI Mustapha | Apprenti | TC | <input type="checkbox"/> |
| MOLINO Diana | Stagiaire | TC | <input type="checkbox"/> |
| PHAM Fiona | Interne | TC | <input type="checkbox"/> |
| TURCRY Florence | Evaluateur | TC | |

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

Nom du dossier : ATU de cohorte d'extension Encorafenib Braftovi

| | |
|------------------------------------|----------------------|
| Numéro/type/nom du dossier | Encorafenib Braftovi |
| Laboratoire(s) | Pierre FABRE |
| Direction produit concernée | Pôle Onco-Solide |
| Expert(s) | |
| Evaluateur(s) en charge du dossier | |

Présentation du dossier

Le laboratoire Pierre Fabre a déposé le 6 mars 2020 auprès de l'ANSM une lettre d'intention d'ATU de cohorte d'extension pour encorafénib (BAFTOVI®) en association avec cetuximab.

L'indication revendiquée est la suivante :

Encorafenib en association au cetuximab chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E et ayant progressé après 1 ou 2 lignes de traitement en situation métastatique.

Les données cliniques en support de cette indication sont issues de l'essai de phase 3 BEACON.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CPOH est sollicité quant à la mise à disposition de façon précoce de encorafénib (BRAFTOVI®) en association avec cetuximab dans le cadre d'une ATU de cohorte d'extension dans l'indication suivante : Encorafénib en association au cetuximab chez les patients ayant un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E et ayant progressé après 1 ou 2 lignes de traitement en situation métastatique.

Votes

| | |
|----------------------------|----|
| Nombre de votants | 15 |
| Nombre d'avis favorables | 15 |
| Nombre d'avis défavorables | |
| Nombre d'abstention | |

Explication des votes

| | |
|-------------------|--|
| Avis majoritaires | |
| Avis minoritaires | |

Conclusions

Le CPOH a émis un avis favorable à la mise à disposition de façon précoce de encorafénib (BRAFTOVI®) en association avec cetuximab dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E et ayant progressé après 1 ou 2 lignes de traitement en situation métastatique et présentant un score ECOG 0 ou 1.

Le groupe du CPOH souligne :

1. Que concernant les résultats issus de l'essai de phase 3 BEACON présentés par le laboratoire Pierre Fabre, il serait intéressant d'obtenir des informations complémentaires suivantes :

- dans cet essai, les incidences de décès sous traitement (c'est-à-dire survenant au cours du traitement ou dans les 30 jours qui suivent la dernière dose) dans le bras doublet et le bras contrôle étaient similaires : 14.8% dans le bras Doublet et 13.5% dans le bras Contrôle (cut-off de février 2019). Le laboratoire a indiqué que la plupart des décès rapportés sous traitement étaient attribués à la progression de la maladie. Des précisions complémentaires sur les causes de décès rapportées dans les bras de traitement de cet essai devraient être apportées.

- Concernant les caractéristiques des patients inclus dans cet essai Beacon, les informations suivantes devraient être apportées

- un descriptif des traitements reçus au préalable (en situation métastatique ou en adjuvant) avec le nombre de patients concernés,
- un descriptif des traitements reçus ultérieurement avec le nombre de patients concernés,
- des précisions sur la réalisation d'analyses de sensibilité pour ces différentes situations.

2. Que la mise à disposition précoce dans le cadre cette ATU de cohorte d'extension de l'association encorafénib en association avec cetuximab doit être réservée :

- aux patients présentant un score ECOG de 0 ou 1 ;

- à des patients qui ne devront pas avoir préalablement reçu un traitement antérieur par anti-EGFR, anti-RAF et/ou anti-MEK ;
- à des patients pour lesquels les statuts MSI et RAS de la tumeur sont disponibles.
- à des patients dont la tumeur est RAS non muté.

3. Que, compte tenu des données disponibles, les patients présentant une tumeur avec instabilité microsatellitaire (MSI), ne devraient pouvoir être inclus dans cette ATU cohorte que si, sur l'appréciation de l'oncologue prescripteur, ces patients ne sont pas éligibles à une prise en charge thérapeutique avec une immunothérapie (antiPD-1 ou antiPDL-1) dans le cadre d'un essai clinique ;

4. Que des précisions sur la méthode d'analyse du statut mutationnel BRAF de la tumeur dans le cadre de cette ATU de cohorte doivent être indiquées. Une recherche de mutation uniforme apparaît nécessaire.

5. Que concernant les modalités de prise en charge des patients, compte tenu du risque de toxicité cardiaque de encorafénib (risque d'allongement du QT), des modalités précises doivent être prévues (critère d'éligibilité en fonction de la valeur de l'intervalle QT à l'ECG, fréquence de la surveillance ECG, critère d'arrêt, mise en garde concernant la majoration de ce risque en cas de traitements concomitants allongeant le QT, de troubles hydroélectrolytiques ou de toxicité digestive des traitements)

6. Que compte tenu de la toxicité dermatologique de encorafénib, et notamment du risque de tumeurs cutanées secondaires dont des mélanomes chez les patients traités par encorafénib :

. la mise en place d'une surveillance dermatologique avec un examen par un dermatologue devra être au moins prévue avant le traitement, 3 mois après le début de traitement ainsi qu'en cas de lésions suspectes de la peau.

. une mise en garde particulière sur ce risque doit être transmise aux prescripteurs.

Il est souligné par le groupe que dans le cadre de cette demande d'ATU encorafénib est associé à cetuximab, sans le binimétinib, et que l'absence d'inhibition des voies MEK/ERK peut entraîner l'apparition de stimuli secondaires de prolifération et induire un cancer secondaire, dont un cancer cutané secondaire. Dans le cadre de l'éventuelle l'AMM de encorafénib dans cette indication, une surveillance de ce risque potentiel (augmentation de la survenue de cancers cutanés) devrait être mise en place.

Indication finale

L'association de l'encorafénib et du kétuximab est indiquée dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique, présentant la mutation BRAF V600E, ayant progressé après 1 ou 2 lignes de traitement en situation métastatique et présentant un score ECOG 0 ou 1.

Références documentaires

Dossiers

Nom du dossier : ATU de cohorte d'extension Avelumab Bavencio

| | |
|------------------------------------|-------------------|
| Numéro/type/nom du dossier | Avelumab Bavencio |
| Laboratoire(s) | MERCK / PFIZER |
| Direction produit concernée | Pôle Onco-Solide |
| Expert(s) | |
| Evaluateur(s) en charge du dossier | |

Présentation du dossier

Le laboratoire Merck (en collaboration avec Pfizer) a déposé le 12 mars 2020 auprès de l'ANSM une demande d'ATU de cohorte d'extension pour la substance active Avelumab (BAVENCIO), 20mg/ml sol inj fl.

L'indication thérapeutique revendiquée est la suivante: «Traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie d'induction de première ligne à base de sels de platine. »

Les données cliniques en support de cette indication sont issues d'une étude clinique de phase III Javelin Bladder 100.

Conclusions du CSP

Question posée : L'avis CPOH est sollicité quant à la mise à disposition précoce de cette spécialité dans cette indication

Votes

| | |
|----------------------------|----|
| Nombre de votants | 15 |
| Nombre d'avis favorables | 15 |
| Nombre d'avis défavorables | |
| Nombre d'abstention | |

Explication des votes

| | |
|-------------------|--|
| Avis majoritaires | |
| Avis minoritaires | |

Conclusions

Le groupe du CPOH souligne :

- Que les résultats préliminaires de l'étude Javelin Bladder 100 sont encourageants avec un gain significatif de survie globale et de survie sans progression pour les patients traités par Avelumab en entretien par rapport au groupe comparateur.
- Que l'utilité de prolonger un traitement d'entretien par immunothérapie n'est pas démontrée et que ces protocoles d'entretien peuvent avoir une durée longue.
- Qu'un taux élevé de réaction à la perfusion est observé dans cette étude (35% des patients dont 3 réactions avec grade ≥ 3) et également en pratique clinique.
- Que la mise à disposition précoce d'Avelumab dans cette indication doit être réservée aux patients présentant un score ECOG de 0 ou 1

Le CPOH a émis un avis favorable à la mise à disposition précoce d'Avelumab dans l'indication suivante :
«Traitement d'entretien de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique, dont la maladie n'a pas progressé après une chimiothérapie d'induction de première ligne à base de sels de platine et présentant un score ECOG 0 ou 1.»

Références documentaires

Dossiers

Nom du dossier : ATU de cohorte initiale Praseltinib

| | |
|------------------------------------|------------------|
| Numéro/type/nom du dossier | Praseltinib |
| Laboratoire(s) | BLUEPRINT |
| Direction produit concernée | Pôle Onco-Solide |
| Expert(s) | |
| Evaluateur(s) en charge du dossier | |

Présentation du dossier

Le laboratoire Blueprint a déposé une demande d'ATU de cohorte initiale dans l'indication suivante :
« En monothérapie chez les patients atteint de CBNPC localement avancé ou métastatique présentant un réarrangement RET positif et traités précédemment par une chimiothérapie à base de platine ».

Conclusions du CSP

Question posée : Le CPOH est sollicité sur l'opportunité de mettre à disposition de façon précoce via une ATU de cohorte Pralsetinib dans le traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique avec réarrangement RET(+) ayant reçu au moins une ligne de traitement à base de sel de platine, en se basant sur les données de l'étude de Phase I/II ARROW.

| Votes | |
|----------------------------|----|
| Nombre de votants | 15 |
| Nombre d'avis favorables | 8 |
| Nombre d'avis défavorables | 2 |
| Nombre d'abstention | 5 |

| Explication des votes | |
|-----------------------|--|
| Avis majoritaires | |
| Avis minoritaires | |

Conclusions

Le CPOH souligne que :

- Les données de l'étude ARROW de phase I/II présentées sont immatures et portent sur 132 patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé et non résécable, porteurs d'un réarrangement RET(+) traités par pralsetinib, 92 d'entre eux ont reçu un traitement à base de sel de platine au préalable.
- Cependant le bénéfice apporté par la molécule dans cette étude de phase I/II est certain en regard des données fournies sur 132 patients : un taux de réponse (ORR) de 56,8% dont 6,1% de réponse complète, une durée de réponse à 6 mois de 86% et à 12 mois de 63%.
- Les alternatives thérapeutiques pour les patients ayant reçu au moins une ligne de traitement à base de sel de platine sont toxiques et peu efficaces.
- L'ORR du pembrolizumab en 2^e ligne de traitement chez les patients atteints d'un CBNPC est de 32%, celui du docétaxel en association au ramucirumab est de 21,9% et celui du nivolumab est de 19,2%. Cependant l'ORR de ces thérapies sur la population spécifique portant le réarrangement RET+ n'est pas connu.

Il est à noter que le pembrolizumab est peu efficace chez les patients porteurs de mutations drivers telles que celles touchant le gène EGFR.

- Une étude de phase III évaluant pralsetinib dans le traitement du CBNPC des patients porteurs du réarrangement RET+ en 1^{ère} ligne devrait débuter en mai ou juin 2020. Il est à noter que la population incluse dans cette étude de phase III sera différente de la population concernée par l'indication demandée dans l'ATU de cohorte et dans l'AMM. La demande d'AMM sera supportée par peu de données non randomisée et l'accès au marché pourrait être compromis lors de l'évaluation par la commission de transparence de la HAS.

Il est à noter qu'un SMR conditionnel favorise le remboursement d'un produit lorsque la balance bénéfice/risque du médicament n'est pas démontrée avec les données fournies, et qu'il est octroyé sous réserve que des données additionnelles soient fournies plus tard. Cependant, les données de l'étude de Phase III prévue ne fourniront pas de données dans la même indication que celle demandée pour l'AMM initiale.

- D'un point de vue éthique, il est discutable de mettre en place une étude randomisée pour comparer une thérapie ciblée et un traitement standard en 2^e ligne chez des patients porteurs d'une mutation driver, car ce type de patients peut présenter une apparition de métastases cérébrales qui entrainerait leur inéligibilité à recevoir des lignes de traitements ultérieures, alors qu'un inhibiteur de tyrosine kinase spécifique pourrait fournir un bénéfice drastique sur ces métastases cérébrales.
- Concernant le profil de tolérance, les données de l'étude ARROW portent sur 179 patients atteints d'un CBNPC porteur du réarrangement RET(+) sans précision de la ligne de traitement. Les données fournies concernent les patients traités à la posologie retenue lors de la phase I, de 400 mg par jour. La durée médiane de traitement était assez courte, à 26,4 mois, soit environ 6 mois.
- 94,4% des patients ont expérimenté un effet indésirable (EI) dont le grade de sévérité n'a pas été renseigné. Le promoteur indique que les EI étaient pour majorité de grade 1 à 2 : augmentation des ASAT (41,3%), constipation (32,4%), augmentation des ALAT (28,5%), anémie (28,5%), hypertension (25,7%), diarrhée et fatigue (21,8% chacun), fièvre (20,1%).
- Des EI graves sont survenus chez 50,8% des patients de l'étude ARROW dont 10,1% de pneumonies, 6,7% de progression de la maladie et 3,9% de pneumopathie et de sepsis.
- Le promoteur devra fournir des données plus détaillées sur les effets indésirables survenus lors de l'étude ARROW et caractériser ces effets indésirables, notamment ceux concernant les transaminases hépatiques et les pneumopathies.
- Le taux d'interruption de pralsetinib dû à l'apparition d'EI était bas à 6,1%.
- Le taux de survenue d'EI de grade 3 et plus était de 45% dont 14,1% d'hypertension, 10,4% de neutropénie, 5,4% d'augmentation d'ASAT et 3,5% d'augmentation d'ALAT, 8,2% de pneumonies.
- Le cut-off des données de sécurité de l'étude ARROW était le 18 novembre 2019. Celui des données d'efficacité était le 11 juillet 2019 sur certaines données, et le 18 novembre pour d'autres données dans la présentation du laboratoire.

Le promoteur devra fournir des données actualisées, notamment concernant le profil de tolérance de la molécule et des données concernant les décès survenus au cours de l'étude, ainsi que l'imputabilité de pralsetinib.

- Le promoteur devra récupérer les fiches de suivi des patients bénéficiant de l'ATU de cohorte afin d'obtenir des données clinique et de sécurité additionnelles.

Au total, considérant les données de l'étude de phase I/II ARROW et l'argumentaire fourni, le CPOH a émis un avis favorable à l'octroi d'un accès précoce via une ATU de cohorte pour le pralsetinib dans le traitement des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, porteur du réarrangement RET(+), ayant reçu au moins une ligne de traitement à base de sel de platine et présentant un score ECOG de 0 ou 1.

Références documentaires

Dossiers

Nom du dossier : ATU de cohorte d'extension Atezolizumab
Tecentriq

| | |
|------------------------------------|------------------------|
| Numéro/type/nom du dossier | Atezolizumab Tecentriq |
| Laboratoire(s) | ROCHE |
| Direction produit concernée | Pôle Onco-solide |
| Expert(s) | |
| Evaluateur(s) en charge du dossier | |

Présentation du dossier

Le laboratoire Roche a déposé une demande d'ATU de cohorte d'extension pour atezolizumab (Tecentriq®) en association au paclitaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CPOH est sollicité quant à la mise à disposition précoce via une ATU de cohorte d'extension de l'atezolizumab (Tecentriq®) dans cette indication.

Votes

| | |
|----------------------------|----|
| Nombre de votants | 11 |
| Nombre d'avis favorables | 11 |
| Nombre d'avis défavorables | 0 |
| Nombre d'abstention | |

Explication des votes

| | |
|-------------------|--|
| Avis majoritaires | |
| Avis minoritaires | |

Conclusions

Cette demande fait suite à une première demande d'ATU de cohorte d'extension pour atezolizumab (Tecentriq®) en association au nab-paclitaxel ou au paclitaxel, pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif métastatique ou localement avancé non résécable, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique.

Lors de la séance du vendredi 28 juin 2019, le COPH a émis un avis favorable pour cette ATU sur la base de données cliniques issues principalement de l'étude de phase III IMpassion130.

Postérieurement, Tecentriq® a obtenu une AMM en association au nab-paclitaxel pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique. De ce fait, la première ATU de cohorte devient caduque et les patients ne peuvent plus bénéficier de l'atezolizumab en association avec le paclitaxel.

Dans le contexte d'une pathologie très péjorative avec peu d'alternatives thérapeutiques, le CPOH propose de permettre à cette population de continuer à bénéficier d'un traitement avec atezolizumab (Tecentriq®) en association au paclitaxel dans le cadre d'une ATU de cohorte et a émis un avis favorable à la mise à disposition précoce d'atezolizumab (Tecentriq®) dans l'indication suivante :

« en association au paclitaxel dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé non résécable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique »

Références documentaires