

Numero unique de document : GT022014073

Date document : 13 janvier 2015

Direction : ONCOH

Pôle : Oncologie/Hématologie

Personne en charge : Chantal Bêlorgey

## Groupe de travail Oncologie/Hématologie

Séance du vendredi 12 décembre 2014 de 14h00 à 18h00 en salle A011

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Chantal Bêlorgey	Présidente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alexandre Moreau	Président adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Marc Martin	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Vincent Gazin	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anna Delepouille	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ghania Kerouani-Lafaye	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tessy Bensabat	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Samantha Akakpo	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jean-Louis Demolis	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Emilie Breton	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Céline Chartier	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Essi Aké	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mohamed Boulmali	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laetitia Croux	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pierre Demolis	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Jonathan Finzi	INCA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Natalie Hoog-Labouret	INCA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gisèle Do Outeiro	INCA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nicolas Albin	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Julia Bonastre	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Guy Chabot	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pascale Lainé-Cessac	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurent Mignot	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
François Pein	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christian Riché	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Laurent Sutton	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Benjamin Verrière	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe Camus	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/> au téléphone	<input type="checkbox"/>	
Antoine Coquerel	Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	



Points	Sujets abordés	Initiales évaluateur	Action : <i>mentionner</i> pour audition, information, adoption ou discussion	Avis EU nécessaire avant publication <i>Mentionner</i> Oui non	Liens DPI <i>Mentionner</i> Oui non
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>				
1.1	Adoption de l'ordre du jour	CB/AM	Adoption		
1.2	Adoption du CR du GTOH N°11	CB/AM	Adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Points d'actualité : (Chloraminophène : révision B/R, Réactivation du VHB-ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase, Masitinib)	MM/VG	Information		
2.2					
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	LENVIMA (Lenvatinib) 4 et 10 mg, gélules - ATUC	GKL	Discussion		
3.2	FLUOROURACILE (5FU) - Sécurité	VG/LC	Discussion		
3.3	Prise en charge des effets pulmonaires de type immunologique des anti-PD(L)1	SAK	Discussion		
3.4	Anti PD1 chez les patients BRAF+, naïfs d'Ipilimumab	ADE	Discussion		
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>				
4.1					
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>				

## Déroulement de la séance

<b>Nom du dossier</b>	LENVIMA (Lenvatinib) 4 et 10 mg, gélules
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Ghania Kerouani-Lafaye
Horaire de passage	14h30-15h15

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage	
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques	<input checked="" type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et/ou avis complémentaire	<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier	<input checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Demande d'ATU de cohorte par le laboratoire EISAI pour la spécialité Lenvima (lenvatinib) 4 et 10 mg, gélules, dans l'indication suivante :

« Traitement des patients présentant un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif en progression. Le traitement antérieur, pour ce stade, devra avoir fait appel au sorafenib, sauf pour les patients ne pouvant recevoir ce traitement ou nécessitant une réponse tumorale rapide».

Les données fournies à l'appui de cette demande sont les résultats de l'étude SELECT. Etude pivotale de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo, de lenvatinib dans le cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode-131.

<b>Question posée</b>	L'avis du GTOH est demandé sur la demande d'ATU de cohorte	
<b>Votes</b>	7	
Nombre de votants sur nombre global	7/7	
Nombre d'avis favorables	7/7	
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	<p><b>Avis favorable</b> à l'utilisation du Lenvima dans le cadre de l'ATU de cohorte dans l'indication suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Traitement des patients adultes atteints d'un cancer différencié de la thyroïde réfractaire à l'iode radioactif,</li> <li>➤ en progression,</li> <li>➤ et ayant reçu un traitement par Sorafenib,</li> </ul> <p><b>Avis défavorable</b> à l'utilisation préférentielle du lenvatinib versus le sorafenib pour les patients « nécessitant une réponse tumorale rapide » car :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aucune donnée n'est disponible dans cette population spécifique,</li> <li>➤ Aucune donnée ne permet de comparer le lenvatinib au sorafenib puisque l'étude Select a été conduite versus placebo,</li> <li>➤ L'étude SELECT ne conclut qu'à la supériorité du lenvatinib sur le placebo,</li> <li>➤ Sorafenib reste une alternative thérapeutique disponible dans cette population.</li> </ul>	
<i>Avis minoritaires</i>	/	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Nom du dossier</b>	FLUOROURACILE (5FU)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Tessy Bensabat
Horaire de passage	15h15-16h00

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et/ou avis complémentaire		<input checked="" type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Le Fluorouracile (5FU) est un antinéoplasique cytostatique de la classe des antimétabolites (antipyrimidine). Il est indiqué dans :

- Les adénocarcinomes digestifs évolués
- Les cancers colorectaux après résection en situation adjuvante
- Les adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors de rechutes
- Les adénocarcinomes ovariens
- Les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.

Un point de sécurité sur les aspects suivants est apporté par l'ANSM.

### **Déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase)**

Le 5FU après avoir été catabolisé est principalement éliminé par le foie. Le métabolisme du 5FU dépend essentiellement de l'activité de la DPD. Des mutations du gène DPYD codant pour la DPD ont été observées (variabilités interindividuelles). Du fait de ces mutations, une diminution de l'activité de la DPD a été identifiée (déficit en DPD total ou partiel). Une telle diminution entraîne une augmentation de l'exposition au 5FU, ce qui augmente par conséquent les risques de développer des intoxications graves au 5FU.

### **Cardiotoxicité**

Dans le cadre de la surveillance des médicaments utilisés au cours des essais cliniques ou commercialisés, une analyse des données précliniques, de la littérature, et des cas issus de la Base Nationale de Pharmacovigilance a été réalisée concernant le risque cardiotoxique, notamment la prolongation de l'intervalle QT.

### **Contraception**

Dans le RCP actuel, aucune durée de contraception suite au traitement par le 5FU n'est préconisée.

<b>Question posée</b>	Les données rapportées nécessitent-elles une modification du RCP des spécialités contenant du 5FU ?	
<b>Votes</b>	7	
Nombre de votants sur nombre global		7/7
Nombre d'avis favorables		7/7
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	<p><b><u>Cardiotoxicité :</u></b> 4.8: alignement avec le RCP de la spécialité anglaise du 5FU 4.4: alignement sur le RCP de la spécialité anglaise du 5FU, en rajoutant:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• la nécessité d'interrompre la perfusion à la moindre douleur thoracique</li><li>• la prudence et la prise de l'avis d'un cardiologue avant de prescrire à un patient avec antécédents cardiaques et avant toute réintroduction du traitement</li></ul> <p><b><u>Déficit en DPD :</u></b> Ajout de la contre-indication chez les déficitaires <u>connus</u> en DPD Ajout en 4.4: "En cas de survenue d'une toxicité aiguë (<math>\geq 3</math>), un test doit être envisagé pour confirmer le diagnostic d'un déficit en DPD. Si un déficit en DPD est mis en évidence, un arrêt définitif du traitement doit être envisagé".</p> <p><b><u>Contraception :</u></b> Remplacer " Il est recommandé de prendre des mesures contraceptives..." par "Il est recommandé d'utiliser un moyen de contraception efficace..."</p>	
<i>Avis minoritaires</i>	/	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Nom du dossier</b>	Prise en charge des effets pulmonaires de type immunologique des anti-PD(L)1
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Samantha Akakpo
Horaire de passage	16h00-16h45

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Antoine Coquerel	Non		1		<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et/ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique	
Sur la base d'une revue des données de sécurité issues des ATU de Pembrolizumab et Nivolumab, un point de sécurité est apporté sur les effets pulmonaires de type immunologique et leur prise en charge.	
<b>Question posée</b>	L'avis du GTOH est demandé sur les protocoles de prise en charge des effets pulmonaires de type immunologique.
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	

Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessité d'examiner tout bilan pulmonaire qui aurait pu être fait avant démarrage du traitement, dans l'optique d'un poumon métastatique ou d'une comorbidité (insuffisance cardiaque),</li> <li>- Nécessité d'éliminer une pathologie pulmonaire infectieuse de rencontre ou opportuniste (pneumocytose, autre), bien qu'une association n'ait pas encore été rapportée (expectoration, lavage broncho-alvéolaire selon les cas),</li> <li>- Compte-tenu de sa meilleure résolution, un scanner peut s'avérer nécessaire si l'on souhaite détecter une pneumopathie ou une sarcoidose médicamenteuse de faible grade ou débutante. Ces complications ont été décrites avec le nivolumab et, à un moindre degré, avec le pembrolizumab</li> <li>- Une exploration fonctionnelle peut s'avérer nécessaire</li> <li>- Un lavage broncho-alvéolaire peut s'avérer nécessaire</li> <li>- Une surveillance de la constitution d'une pneumopathie (particulièrement de grade 1) peut nécessiter une scanographie, plutôt qu'une radiographie lorsque notamment il n'y a pas d'atteinte pulmonaire néoplasique primitive ou secondaire métastatique. On prendra garde à l'irradiation</li> <li>- La recommandation de dexaméthasone aux Etats-Unis peut être interprétée par corticoïdes oraux habituels (prednisolone, prednisone) en France. La corticothérapie est recommandée dans la prise en charge des pneumopathies de grade 3 ou 4 du pembrolizumab, à condition qu'une autre étiologie ait été exclue.</li> </ul>	
<i>Avis minoritaires</i>	/	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>



<b>Nom du dossier</b>	Anti PD1 chez les patients naïfs d'ipilimumab
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Anna Delepouille
Horaire de passage	16h45-17h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Antoine Coquerel	Non		1		<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input checked="" type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					<b>Si DPI &gt; 1 an</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 1</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	<b>Si niveau 2</b> Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>

Critères de passage		
Besoin d'une connaissance terrain sur des pratiques		<input type="checkbox"/>
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et/ou avis complémentaire		<input type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique	
Des ATU sont octroyées pour Nivolumab et Pembrolizumab chez certains patients atteints d'un mélanome non recevable ou métastatique ayant déjà reçu ipilimumab. Au vu de demandes pour des patients naïfs d'ipilimumab, un point sur les données d'efficacité et de sécurité disponibles dans cette population est apporté.	
<b>Question posée</b>	L'avis du GTOH est demandé sur l'opportunité de traiter les patients naïfs d'ipilimumab.
<b>Votes</b>	5
Nombre de votants sur nombre global	5/5
Nombre d'avis favorables	5/5

Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	<p><b>Avis favorable</b> à l'extension de l'ATUc des 2 anti-PD1 (Pembrolizumab et Nivolumab) aux patients présentant une mutation BRAF ayant échappé à un inhibiteur BRAF et n'ayant pas été traités par Ipilimumab compte tenu que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'immunothérapie anti PD1 n'est pas guidée par la mutation BRAF</li> <li>- la présomption d'efficacité est élevée même si les données dans cette sous population sont peu nombreuses</li> <li>- il y a une perte de chance à ne pas traiter cette population et à ne pas les traiter par anti PD1</li> </ul>	
<i>Avis minoritaires</i>	/	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>