

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

CSP Oncologie-Hématologie Séance du 24/01/2020

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Adoption du compte-rendu séance du 13 décembre 2019	Adoption
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Information
1.3	Retours CHMP	Information
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Intervention IFCT Pr Scherpereel Mésoséliome prise en charge	Information
2.2	Mésoséliome RTU	Discussion et vote
3.	Dossiers Produits – Substances	
3.1	ATU de cohorte d'extension Apalutamide prostate - Janssen	Discussion et vote
3.2	ATU de cohorte initiale Avapritinib Gist Labo pharmablue	Discussion et vote
3.3	Intervention JO BAY – Présentation leucémie lymphoïde chronique : physiopathologie et prise en charge thérapeutique	Information
3.4	- ATU de cohorte initiale Acalabrutinib AstraZeneca	Discussion et vote

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
BAY Jacques-Olivier	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENE Marie-Christine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENSADOUN René-Jean	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BERDAÏ Driss	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BOUTONNAT Jean	Membre	TC	<input type="checkbox"/>
BRAHMI Medhi	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
EBERST-URBAN Lauriane	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GUILLOT Bernard	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KOSMIDER Olivier	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
KEMPF Emmanuelle	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAIGLE-DONADEY Florence	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAPIERE Jérémy	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PLANTAZ Dominique	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUESNEL Bruno	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHE Christian	Membre	TC	<input type="checkbox"/>
SAKHRI Linda	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SUTTON Laurent	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PIOT-DE-VILLARS Eléonore	Représentant association patients	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Expert(s)			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres			
SCHERPEREEL Arnaud	Intervenant IFCT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HOOG-LABOURET Nathalie	INCA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SCHWAGER Manon	INCA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BONNETON Camille	HAS	TC	<input type="checkbox"/>
THOMASSIN Camille	HAS	TC	<input type="checkbox"/>
BONNARD Philippe	Janssen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
STITOU Hind	Janssen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEMESTRE Jeannette	Janssen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BANCHEREAU Marie	Janssen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LE TERRIER Dominique	Pharma-blue	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIMITRIJEVIC Saša	Pharma-blue	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ELLENBERGER Sabine	Pharma-blue	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHIROLI Silvia	Pharma-blue	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PERRAULT Louise	Pharma-blue	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
REGNAT-SAUVAGEON Marie	Pharma-blue	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
RICHARD Anne-Céline	AstraZeneca	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
URBIETA Marisol	AstraZeneca	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUAU Delphine	AstraZeneca	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAHOUEGUE Amir	AstraZeneca	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
BOUDALI Lotfi	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALBIN Nicolas	Conseiller médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GRUDE Françoise	Cheffe de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHOCARNE Peggy	Cheffe de pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LORENCE Annie	Référent ATU	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VIGNOT Stéphane	Conseiller médical	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BELGODERE Laetitia	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHU Céline	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BARBOU Sophie	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KEROUANI Ghania	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OULD-YAHIA Chabha	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ANDREOLI Laura	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BENLAZAR Anissa	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DESCOTES Guillaume	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PHAM Fiona	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAHDOUT Oussama	Stagiaire	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MOLINO Diana	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRAVO Paméla	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
KHABABA Sarra	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VERMILLARD Violaine	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

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

Dossiers

Nom du dossier : Mésothéliome RTU

Numéro/type/nom du dossier	Mésothéliome
Laboratoire(s)	IFCT
Direction produit concernée	Pôle Onco-Solide
Expert(s)	Pr Scherpereel
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

L'IFCT a présenté lors des congrès de l'ASCO et de l'ESMO 2017, des résultats de l'étude MAPS2*. Cette étude randomisée de phase 2 a permis d'évaluer l'efficacité et la toxicité de l'association Ipilimumab-Nivolumab versus Nivolumab seul en 2ème ou 3ème ligne de traitement chez des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

Dans ce contexte, l'IFCT a saisi l'ANSM sur la possibilité d'une mise à disposition de la spécialité Opdivo® (nivolumab) via la procédure de RTU, dans la prise en charge de patients atteints d'un MPM prétraité par une première ligne à base de pemetrexed-sels de platine. »

Conclusions du CSP

Question posée : Au vue des données présentées, l'avis du groupe est sollicité sur la pertinence d'une RTU Opdivo® en monothérapie et/ou en association avec YERVOY® dans la situation clinique ci-dessus citée.

Votes	
Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	12
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	1

Explication des votes	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Le groupe du CPOH souligne :

- Qu'il n'existe actuellement pas de standard thérapeutique efficace et validé pour les patients porteurs d'un MPM en progression après une chimiothérapie standard de première ligne à base de sels de platine-pemetrexed,
- Que l'étude MAPS-2 a démontré une efficacité du nivolumab en monothérapie ainsi que du nivolumab en association avec ipilimumab dans la prise en charge des patients atteints de MPM en rechute,
- Que les modalités d'administration proposées dans l'étude MAPS-2 : nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines en association à ipilimumab 1mg/kg toutes les 6 semaines, sont :
 - o différentes de celles validées dans la prise en charge de patients atteints d'un mélanome métastatique,
 - o celles retenues dans les essais conduits dans le carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé,
- Que l'avis de l'Intergroupe français de cancérologie thoracique (IFCT) sera sollicité afin d'établir des critères d'éligibilité au traitement par immunothérapie (monothérapie ou en association),
- Que l'indication d'une immunothérapie (monothérapie ou association) doit être discutée et validée dans une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de recours organisée dans l'un des centres experts du réseau dédié à ce cancer rare (réseau MESOCLIN¹),
- Qu'en accord avec les recommandations et décisions de la RCP de recours, il conviendrait d'inciter les patients et leurs médecins référents à privilégier une inclusion dans un essai clinique en priorité par rapport à du Nivolumab en RTU, si tant est que de tels essais soient ouverts en France,
- Qu'un environnement médical adéquat est nécessaire lors de l'utilisation d'immunothérapie et que l'établissement doit disposer d'un service et d'équipements de réanimation polyvalente avec une bonne capacité de prise en charge des toxicités immunologiques,
- Que l'INCa a émis un avis favorable au besoin d'évaluer l'opportunité d'établir une RTU pour Opdivo dans la situation clinique ci-dessus citée,

AU TOTAL : Considérant les données présentées,

¹ HAS/INCa. Guide parcours de soin : Mésothéliome pleural malin. Juillet 2013.

Le CPOH a émis un avis favorable à la mise à disposition dans le cadre d'une RTU d'une immunothérapie en 2^e ou 3^e ligne de traitement, dans la prise en charge des patients porteurs d'un MPM en progression après une chimiothérapie standard de première ligne à base de sels de platine-pemetrexed,

- nivolumab en monothérapie (3mg/kg/2 semaines) (11 favorable et 1 contre)
- nivolumab (3mg/kg/2 semaines) en association avec ipilimumab (1mg/kg/6semaines) (12 favorable et 1 abstention)

L'accès à cette immunotherapie

- est subordonnée à la validation de cette option thérapeutique par la RCP de recours Mesoclin et
- ne doit s'envisager qu'en l'absence d'essais cliniques actifs.

Références documentaires

Dossiers

Nom du dossier : Apalutamide

Numéro/type/nom du dossier	Apalutamide
Laboratoire(s)	Janssen-cilag
Direction produit concernée	Pôle Onco-Solide
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

Le laboratoire Janssen-Cilag a déposé le 5 décembre 2019 auprès de l'ANSM une demande d'ATU de cohorte d'extension pour la substance active Apalutamide 60 mg, comprimé pelliculé.

L'indication thérapeutique revendiquée est la suivante: «Traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) de haut volume, pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéronne + prednisone ou prednisolone, ou par docétaxel ne peut être considéré, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). »

Les données cliniques en support de cette indication sont issues d'une étude de phase III TITAN.

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	13
Nombre d'avis favorables	13
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CSP a voté à l'unanimité pour Apalutamide dans l'indication suivante :

- «Traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) de haut volume, pour lesquels un traitement par acétate d'abiratérone + prednisone ou prednisolone, ou par docétaxel ne peut être considéré, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). »

Références documentaires

Dossiers

Nom du dossier : **Avapritinib**

Numéro/type/nom du dossier	Avapritinib
Laboratoire(s)	Gist Labo pharmablue
Direction produit concernée	Onco-Solide
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

La demande d'AMMc, pour la spécialité Avapritinib 100mg Cp des laboratoires Blueprint, est en cours d'instruction à l'EMA (D120). L'indication revendiquée est le traitement d'une Tumeur gastro-intestinale (GIST) inopérable ou métastatique, chez des patients :

- ayant déjà reçu au moins 3 lignes de traitement par ITK (dont l'Imatinib).
- Ou
- qui présentent une mutation de l'exon 18 du gène PDGFRA

Les données supportives de la demande d'AMM sont issues de l'étude de phase 1 NAVIGATOR*, actuellement en cours. Dans ce contexte, le laboratoire Blueprint souhaite une mise à disposition précoce de cette spécialité dans le cadre d'une ATU de cohorte.

Au vue des données présentées, l'avis du groupe est sollicité sur la pertinence d'une ATUc pour la spécialité Avapritinib dans la situation clinique ci-dessus citée.

Conclusions du CSP

Question posée : Patients en 4^{ème} ligne -quel que soit le statut mutationnel

Votes

Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	11
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	2

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CPOH a émis un avis favorable (11 favorables, et 2 abstentions) à la mise à disposition précoce de l'Avapritinib dans la prise en charge de patients atteints d'un GIST métastatique en 4^{ème} ligne, quel que soit le statut mutationnel.

Le groupe du CPOH souligne :

- Que le GIST est une maladie « chronique » peu agressive, avec un pronostic relativement bon actuellement,
- Que le génotype de la tumeur est recommandé, mais qu'il ne doit pas retarder la mise sous traitement des patients par Imatinib,
- Que les mutations de PDGFRA sont constitutionnelles et siègent le plus souvent sur l'exon 18 (substitution D842V)
 - Qu'actuellement le traitement de référence en 1^{ère} ligne dans la situation clinique revendiquée reste l'imatinib, molécule très bien tolérée, dont le profil de toxicité est bien connu et géré,
 - Que les données présentées à l'appui de la demande d'AMM et d'ATU de cohorte sont issues d'une étude non comparative (Navigator) et ne permettent pas de conclure qu'imatinib est inefficace chez les patients atteints de GIST PDGFRA D842V muté au niveau de l'exon 18,
 - Qu'il existe des alternatives qui ont montré une activité en 2^{ème} ligne (sunitinib) et en 3^{ème} ligne de traitement (regorafénib),
 - Qu'en 4^e ligne et plus :
- Il y a un besoin médical non couvert. Dans cette situation clinique, la pratique est actuellement de réintroduire les ITK précédemment utilisés,
- Une nouvelle molécule est disponible dans le cadre des ATU nominatives: riprétinib,
 - Que le profil de tolérance de l'avapritinib est très singulier comparé à celui décrit avec les autres spécialités de la même classe thérapeutique à savoir : atteinte au niveau du SNC (troubles cognitifs ...), saignements intra-cérébraux dont le mécanisme d'action n'est pas connu,
 - Que la population de l'étude Navigator est constituée :
- de patients prétraités par au moins 3 lignes de traitements (n= 121 dont 33 patients PDGFRA D842V mutés)
- de patients PDGFRA D842V mutés, toutes lignes de traitement confondu (n= 38 dont 5 en 1^{ère} ligne)

- Dans ce contexte, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour apprécier l'efficacité et la sécurité de l'avapritinib dans la prise en charge de patients PDGFRA D842V mutés : leur prise en charge en 1^{ere}, 2^e voire 3^e ligne par avapritinib serait à la limite de la perte de chance,
- Que le laboratoire n'a pas démontré l'efficacité d'avapritinib ligne par ligne,
- Que la mise à disposition précoce d'avapritinib doit se faire sous réserve que des tests cognitifs validés soient réalisés avant la mise sous traitement et en cours de traitement.

Références documentaires

Conclusions du CSP

Question posée : Ligne 1 patients mutés

Votes

Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	2
Nombre d'avis défavorables	11
Nombre d'abstention	

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CSP a voté (11 contre et 2 pour) Ligne 1 patients mutés.

Références documentaires

Conclusions du CSP

Question posée : Ligne 2 patients mutés

Votes

Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	4
Nombre d'avis défavorables	6
Nombre d'abstention	3

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CSP a voté (4 pour, 6 contre et 3 abstentions) en 2^{ème} ligne pour les patients mutés.

Références documentaires

Conclusions du CSP

Question posée : Ligne 3 patients porteurs de la mutation D842V sur le gène PDGFRA

Votes

Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	10
Nombre d'avis défavorables	2
Nombre d'abstention	1

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CPOH a émis un avis favorable (10 favorables, 2 contre et 1 abstention) à la mise à disposition précoce de l'Avapritinib dans la prise en charge de patients atteints d'un GIST métastatique dès la 3^{ème} ligne de traitement pour les patients PDGFRA D842V muté sur l'exon 18. Le groupe du CPOH souligne :

- Que le GIST est une maladie « chronique » peu agressive, avec un pronostic relativement bon actuellement,
- Que le génotype de la tumeur est recommandé, mais qu'il ne doit pas retarder la mise sous traitement des patients par Imatinib,
- Que les mutations de PDGFRA sont constitutionnelles et siègent le plus souvent sur l'exon 18 (substitution D842V),
- Qu'actuellement le traitement de référence en 1^{ère} ligne dans la situation clinique revendiquée reste l'imatinib, molécule très bien tolérée, dont le profil de toxicité est bien connu et géré,
- Que les données présentées à l'appui de la demande d'AMM et d'ATU de cohorte sont issues d'une étude non comparative (Navigator) et ne permettent pas de conclure qu'imatinib est inefficace chez les patients atteint de GIST PDGFRA D842V muté au niveau de l'exon 18,
- Qu'il existe des alternatives qui ont montré une activité en 2^{ème} ligne (sunitinib) et en 3^{ème} ligne de traitement (regorafénib),
- Qu'en 4^e ligne et plus :
- Il y a un besoin médical non couvert. Dans cette situation clinique, la pratique est actuellement de réintroduire les ITK précédemment utilisés,
- Une nouvelle molécule est disponible dans le cadre des ATU nominatives : riprétinib,
 - o Que le profil de tolérance de l'avapritinib est très singulier comparé à celui décrit avec les autres spécialités de la même classe thérapeutique à savoir : atteinte au niveau du SNC

(troubles cognitifs ...), saignements intra-cérébraux dont le mécanisme d'action n'est pas connu,

○ Que la population de l'étude Navigator est constituée :

- de patients prétraités par au moins 3 lignes de traitements (n= 121 dont 33 patients PDGFRA D842V mutés)

- de patients PDGFRA D842V mutés, toutes lignes de traitement confondu (n= 38 dont 5 en 1^{ère} ligne)

- Dans ce contexte, les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour apprécier l'efficacité et la sécurité de l'avapritinib dans la prise en charge de patients PDGFRA D842V mutés : leur prise en charge en 1^{ère}, 2^e voire 3^e ligne par avapritinib serait à la limite de la perte de chance,
- Que le laboratoire n'a pas démontré l'efficacité d'avapritinib ligne par ligne,
- Que la mise à disposition précoce d'avapritinib doit se faire sous réserve que des tests cognitifs validés soient réalisés avant la mise sous traitement et en cours de traitement.

Références documentaires

Dossiers

Nom du dossier : **Acalabrutinib**

Numéro/type/nom du dossier	Acalabrutinib
Laboratoire(s)	AstraZeneca
Direction produit concernée	Hématologie
Expert(s)	
Evaluateur(s) en charge du dossier	

Présentation du dossier

Le laboratoire Astra Zeneca a déposé une demande d'ATU de cohorte initiale pour Acalabrutinib dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab chez les patients non préalablement traités, sans délétion 17p ni mutation du gène TP 53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ou
- en monothérapie chez les patients intolérants à l'ibrutinib.

Conclusions du CSP

Question posée : Le CPOH est sollicité sur l'intérêt d'instruire une ATU de cohorte pour Acalabrutinib dans cette indication.

Votes

Nombre de votants	13
Nombre d'avis favorables	12
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	1

Explication des votes

Avis majoritaires	
Avis minoritaires	

Conclusions

Le CPOH s'est prononcé en faveur de l'instruction de l'ATU de cohorte initiale Acalabrutinib (12 votes favorables et une abstention) dans l'indication suivante :

Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab chez les patients non préalablement traités sans délétion 17p ni mutation du gène TP 53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose
- en monothérapie chez des patients ne pouvant recevoir ou intolérants à l'ibrutinib.

Références documentaires