

# Compte rendu de séance

Numero unique de document : GT142018083  
Date document : 13 décembre 2018  
Direction : ONCOH  
Pôle : Oncologie/Hématologie  
Personne en charge : Lotfi BOUDALI

## Groupe de travail Oncologie/Hématologie

Séance du vendredi 9 novembre 2018 de 14h00 à 18h00 en salle A012

| Nom des participants  | Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur) | Présent                                | Absent /excusé                      | Copie |
|-----------------------|--|--|-------------------------------------|-------|
| Lotfi Boudali         | Directeur ONCOH  | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Gaëlle Guyader        | Directrice Adjointe ONCOH  | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Peggy Chocarne        | Chef de pôle Hématologie ONCOH   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Isabelle Sainte-Marie | Chef de pôle Thérapie cellulaire ONCOH                                       | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Vincent Gazin         | Chef de pôle Oncologie ONCOH   | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Nicolas Albin         | Conseiller Médical et Scientifique ONCOH                                     | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Alexandre Moreau      | Représentant France CHMP EMA DSSE  | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Pierre Démolis        | « Scientific advices » EMA Directeur adjoint stratégie Européenne DSSE       | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Stéphane Vignot       | Conseiller médical (DPAI)  | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Annie Lorence         | Référent ATU (DPAI)  | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Emilie Breton         | Evaluateur vigilances ONCOH  | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Marie Gadeyne         | Evaluatrice vigilances ONCOH   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Laetitia Belgodère    | Evaluatrice clinique ONCOH   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Chabha Ould-Yahia     | Evaluatrice clinique ONCOH   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Céline Chu            | Evaluatrice clinique   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Liora Brunel          | Evaluatrice clinique   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Laura Andréoli        | Evaluatrice vigilances Hémato  | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Florence Turcry       | Evaluatrice clinique   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Ghania Kérouani       | Evaluatrice clinique   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Astrid Doutreluingne  | Interne ONCOH  | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Violaine Vermillard   | Evaluatrice vigilances Hémato  |  |                                     |       |
| Marie-Christine Bene  | Membre   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Nelly Etienne-Selloum | Membre   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Françoise Grudé       | Membre   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Valentina Guarino     | Membre   | <input checked="" type="checkbox"/> TC | <input type="checkbox"/>            |       |
| Bernard Guillot       | Membre   | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Jean-Baptiste Meric   | Membre   | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Laurent Mignot        | Membre   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |
| Dominique Plantaz     | Membre   | <input type="checkbox"/>               | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Bruno Quesnel         | Membre   | <input checked="" type="checkbox"/>    | <input type="checkbox"/>            |       |

| Nom des participants   | Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur) | Présent                             | Absent /excusé                      | Copie |
|------------------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Christian Riché        | Membre   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Linda Sakhri           | Membre   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Laurent Sutton         | Membre   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Amina Taleb            | Membre   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Benjamin Verrière      | Membre   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Nathalie Hoog-Labouret | INCA   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Elisabeth Bermudez     | INCA   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Manon Schwager         | INCA   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |
| Jade-Xoan Putzolu      | Référent HAS   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Bachir Dahmani         | Référent HAS   | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |       |
| Camille Thomassin      | Référent HAS   | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |       |

| Points    | Sujets abordés  | Initiales<br>évaluateur | Action :<br><i>mentionner</i><br>pour audition,<br>information,<br>adoption ou<br>discussion | Avis EU<br>nécessaire<br>avant<br>publication<br><i>Mentionner</i><br>Oui<br>non | Liens DPI<br><i>Mentionner</i><br>Oui<br>non |
|-----------|---|-------------------------|--|--|--|
| <b>1.</b> | <b>Introduction</b>                                       |                         |  |  |  |
| 1.1       | Adoption du CR du GTOH n°8 du 14 septembre 2018           | NAL                     | Adoption   |  |  |
| <b>2.</b> | <b>Dossiers thématiques</b>                               |                         |  |  |  |
|           | Points d'actualité :                                      |                         |  |  |  |
| 2.1       | - Points d'actualité : Retour CHMP du 15/10/2018 :        | NAL                     | Information  |  |  |
| <b>3.</b> | <b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>          |                         |  |  |  |
| 3.1       | - ATUc Lorlatinib   | VGA/GKL                 | Discussion   |  |  |
| <b>4</b>  | <b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>            |                         |  |  |  |
| 4.1       | - - ATUc Enasidenib                                       | MGA                     | Discussion   |  |  |
| <b>5.</b> | <b>Tour de Table Tour de Table – Questions diverses :</b> |                         |  |  |  |

## Déroulement de la séance

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <b>Nom du dossier</b>                     | - ATUc LORLATINIB (Lorviqua)        |
| Dossier thématique                        | <input type="checkbox"/>            |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>            |
| Numéro de dossier NL                      |                                     |
| Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>         | Ghania KEROUANI-LAFAYE              |
| Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>        |                                     |

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

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

### Références documentaires

|  |  |
|--|--|
| <b>Présentation de la problématique</b>  |  |
| <b>Demande d'ATU de cohorte par le laboratoire PFIZER</b>  |  |
| <p>Les laboratoires PFIZER ont soumis une demande d'ATU de cohorte pour la spécialité Lorlatinib 25mg comprimé pelliculé, dans l'indication suivante :</p> <p>" Traitement en monothérapie des patients adultes ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé et anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif, préalablement traités par un ou plusieurs inhibiteur(s) de tyrosine kinase (ITK) de ALK, à l'exclusion des patients traités par crizotinib en tant que seul ITK de ALK »."</p> <p>En support à leur demande, les résultats de l'étude de phase II 1001, en ouvert, multicentrique, internationale, un seul bras a été soumis.</p> <p>.</p> |  |
| <b>Question posée</b>  | L'avis du groupe est sollicité sur cette demande d'ATU de cohorte de LORLATINIB (Lorviqua) quant à la mise à disposition précoce de cette spécialité dans cette indication.  |
| <b>Votes</b>   | <b>12</b>  |
| Nombre de votants sur nombre global  | <b>12/</b>   |
| Nombre d'avis favorables   | <b>12</b>  |
| Nombre d'avis défavorables   | <b>0</b>   |
| Nombre d'abstention  | <b>0</b>   |
| <b>Avis relatif à la question posée</b>  |  |
| <i>Avis majoritaires</i>   | <p>Le groupe souligne</p> <p>1- Qu'à ce jour la prise en charge des patients atteints d'un CBPNC ALK+, de stade localement avancé (IIIA inopérable, IIIB) relève d'une radio chimiothérapie à base de sels de platine. Aucune donnée ne permet de recommander l'usage d'un ITK-ALK dans cette population,</p> <p>2- Qu'aucune donnée relative à l'activité du lorlatinib dans cette sous population localement avancé (étude pivotale 1001) n'a été fournie,</p> <p>3- Qu'à l'inclusion, des métastases cérébrales asymptomatiques étaient présentes chez 69%(n=95) des patients, mais qu'aucune information n'a été fournie sur la proportion de patients irradiés ni sur le délai entre la dernière irradiation et la première dose de lorlatinib,</p> <p>4- Que les métastases cérébrales menaçantes, engageant le pronostic vital, impliquent une prise en charge immédiate par un traitement local (Radiothérapie stéréotaxique et/ ou chirurgie),</p> <p>5- Qu'en l'absence de données matures (en particulier la survie globale) issues de l'étude Alex (alectinib vs crizotinib, dans le CBNPC de novo) il est actuellement difficile de choisir crizotinib plutôt qu'alectinib ou vice versa, en première ligne ni de définir la séquence optimale pour la suite du traitement à base d'ITK-ALK,</p> <p>6- Qu'il est regrettable que les données soumises en appui à la demande d'AMM et donc de cohorte, soient issues d'une étude non comparative, non randomisée en ouvert,</p> <p>7- Qu'en cas de progression quel que soit la ligne de traitement, la recherche de mutations de résistance secondaires (réalisation d'une biopsie/ ADN tumoral circulant) devrait orienter le choix du traitement pour la suite de la prise en charge. Cependant une nouvelle biopsie n'est pas toujours possible et le recours à la biopsie liquide n'est pas une pratique réalisée de façon systématique sur l'ensemble du territoire. De plus il n'y a actuellement aucune recommandation validée vis-à-vis de cette pratique.</p> <p>.</p> |

**Au total**

Dans ce contexte, avis favorable à la demande d'ATU de cohorte pour la spécialité Lorlatinib dans l'indication suivante :

- traitement en monothérapie des patients atteints d'un cancer bronchique non à petite cellule, métastatique,
- présentant un réarrangement du gène ALK+,
- non éligible à un essai clinique actuellement en cours,
- ayant progressé après au moins deux lignes de traitement par ITK-ALK

## Déroulement de la séance

|   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| <b>Nom du dossier</b>                     | - Enasidenib (Idhifa)               |
| Dossier thématique                        | <input type="checkbox"/>            |
| Dossiers Produits – Substances (National) | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dossiers Produits – Substances (Europe)   | <input type="checkbox"/>            |
| Numéro de dossier NL                      |                                     |
| Nom de l'évaluateur <PRENOM><NOM>         | Marie GADEYNE                       |
| Horaire de passage <Hh:mm à hh:mm>        |                                     |

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

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

### Références documentaires

## Présentation de la problématique

### Demande d'ATU de cohorte par le laboratoire CELGENE

Le laboratoire CELGENE a soumis une demande d'ATU de cohorte pour la substance active enasidenib 50 et 100 mg comprimé pelliculé, dans l'indication suivante :

" Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation de l'enzyme isocitrate déshydrogénase-2 (IDH2)". »."

|   |   |            |
|---|---|------------|
| <b>Question posée</b>                   | L'avis du groupe est sollicité sur cette demande d'ATU de cohorte de Enasidenib (Idhifa) quant à la mise à disposition de cette spécialité dans cette indication.   |            |
| <b>Votes</b>                            | <b>12</b>   |            |
| Nombre de votants sur nombre global     |   | <b>12/</b> |
| Nombre d'avis favorables                |   | <b>11</b>  |
| Nombre d'avis défavorables              |   | <b>1</b>   |
| Nombre d'abstention                     |   | <b>0</b>   |
| <b>Avis relatif à la question posée</b> |   |            |
| <i>Avis majoritaires</i>                | <b>AVIS FAVORABLE</b><br>Le mauvais pronostic des patients en rechute de LAM est confirmé. Le groupe confirme également que les options thérapeutiques sont limitées dans la LAM R/R. Idéalement ces patients sont inclus en essais cliniques. Par exemple, les critères d'inclusion de l'essai IDENTHIFY demandaient 2 lignes de traitement antérieur chez les patients RR non éligibles à la greffe. Or une 2e ligne standard n'est pas clairement définie, expliquant notamment le manque de faisabilité de ces inclusions dans l'essai IDENTHIFY.<br>Au vu des solutions thérapeutiques limitées dans la LAM RR, un accès précoce est nécessaire en amont de l'AMM en cours d'évaluation, notamment pour permettre une alternative chez les patients réfractaires dans un projet d'allogreffe et faire un bridge pour permettre la greffe.<br>La faible représentation des patients éligibles à la greffe dans l'essai est attendue. En effet, les patients IDH2m présentent des mutations associées, et un risque cytogénétique intermédiaire ; une allogreffe est donc nécessaire en 1ere ligne chez ces patients. Les patients en RR post allogreffe représentent une petite population, en général et dans l'essai.<br>Les données de l'essai sont limitées dans le temps et l'effectif, et en l'absence de données comparatives. L'essai ne permet pas de mesurer si la réponse au traitement est prédictive de la survie.<br>Chez patients non éligibles à la greffe, le gain associé à la RC reste inconnu. Une comparaison aux BSC (hydrea par ex) est nécessaire.<br>La tolérance est bonne, malgré la toxicité digestive tolérante. Les SD sont gérables dans des services spécialisés ; il est important de restreindre l'utilisation uniquement dans des services qui ont l'habitude de gérer ces situations.<br>Ce traitement ciblé présente un intérêt dans l'arbre thérapeutique pour permettre d'aller à la greffe chez les patients réfractaires. En clinique, les patients greffables reçoivent généralement 2 chimiothérapies intensives s'ils sont réfractaires. Mais cette alternative peut permettre de faire un bridge pour la greffe en l'absence d'alternative. En revanche les données sont trop limitées en 2e ligne chez les patients 'unfit', et les données de survie restent trop incertaines dans cette population pour l'ATU de cohorte.<br>Ce traitement peut être intéressant chez les patients réfractaires, pour aller à la greffe, ou en rechute post greffe. Il n'est pas nécessaire de préciser la ligne de traitement.<br>Le GTOH vote pour l'indication suivante (1 contre, 11 pour):<br>« Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloblastique en rechute ou réfractaire avec une mutation de l'enzyme isocitrate déshydrogénase-2 (IDH-2) chez les patients éligibles à une allogreffe. » |            |

|                               |            |                 |
|-------------------------------|------------|-----------------|
|                               |            |                 |
| <i>Avis minoritaires</i>      |            |                 |
| <b>Proposition d'action :</b> | <b>Par</b> | <b>Échéance</b> |
|                               |            |                 |