

Numero unique de document : GT022013043

Date document : 10 février 2014

Direction : ONCOH

Pôle : Oncologie/Hématologie

Personne en charge : Alexandre Moreau

Groupe de travail Oncologie/Hématologie – N°4

Séance du vendredi 08 novembre 2013 de 14h00 à 18h00 en salle A014

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Statut		Copie
		Présent	Absent /excusé	
Pierre Demolis	Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alexandre Moreau	Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marc Martin	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Vincent Gazin	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne Blazy	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florence Turcry	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Peggy Chocarne	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Florence Scheck	Evaluateur	<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"/>	
François Pein	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Christian Riché	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Benjamin Verrière	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour	MM/VG	Adoption		
1.2	Adoption du CR du GTOH N°3	MM/VG	Adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1					
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	IBRUTINIB (Ibrutinib) 140 mg, gélule	ABL	Discussion		
3.2	Etude Safir 02 Breast (2013-001652-36)	FT/VG	Discussion		
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1	OLAPARIB (Olaparib) 50 mg, gélule	PCH	Discussion		
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier	IBRUTINIB 140 mg, gélule
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	Anne Blazy
Horaire de passage	14h30

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

Critères de passage	
Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Ibrutinib est un inhibiteur covalent de la tyrosine kinase de Bruton.

Ce médicament est en cours de développement dans différentes pathologies en hématologie dont la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire, le lymphome du manteau, le lymphome diffus à grandes cellules B, la maladie de Waldenström, le myélome multiple et le lymphome folliculaire.

1. Essais cliniques

Plusieurs essais cliniques ont lieu en France :

2 études de phase III dans la LLC / lymphome lymphocytaire à petites cellules

1 étude de phase II et 2 études de phase III dans le lymphome du manteau

1 étude de phase I et 1 étude de phase III dans le LNH de type B diffus

1 étude de phase II dans le lymphome folliculaire réfractaire

2. AMM Européenne et US

A ce jour, cette spécialité ne dispose d'aucune AMM dans le monde.

Ce médicament dispose du statut d'orphan drug (FDA) dans les indications suivantes : LLC, lymphome lymphocytaire, myélome multiple, et le lymphome du manteau.

3. ATU

Le laboratoire a déposé une demande de mise en place de protocole d'utilisation thérapeutique nominative dans la LLC / lymphome lymphocytaire et dans le lymphome du manteau.

A l'appui de cette demande, il fournit deux essais cliniques :

1) A Phase 1b/2 Fixed-dose Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Chronic Lymphocytic Leukemia (LLC) or small Lymphocytic lymphoma (SLL) (**PCYC – 1102-CA**)

2) Multicenter, Phase 2 Study of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, PCI-32765, in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma (**PCYC – 1104-CA**)

Ces deux études ont fait l'objet d'une publication dans le NEJM en juillet 2013 :

"Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. John C. Byrd "

"Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. Michael L."

Avis du groupe de travail : Avis favorable au dépôt d'une ATU de cohorte dans ces deux indications de l'AMM.

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est caractérisée par une prolifération monoclonale lymphocytaire B (95%) ou T (5%)

(entités proches : Lymphome lymphocytaire, leucémie à prolymphocyte).

Le lymphome du manteau est aussi une entité proche mais avec des marqueurs différents

LLC

Les patients atteints de LLC sont généralement âgés de plus 50ans (âge moyen de diagnostic 69 ans)

Les traitements autorisés dans le cadre d'une AMM sont les suivants :

- chloraminophène (Chlorambucil)
- Fludarabine
- Cyclophosphamide (Endoxan) (AMM LNH et LH)
- Bendamustine (levact)
- Rituximab (mabthera)
- Ofatumumab (arzerra)

La décision de traiter le patient dépend d'abord de son état général (âge et co-morbidités), du stade de la maladie et de la présence de marqueurs de mauvais pronostic. Les cas les plus nombreux de la maladie, sont asymptomatiques et ne justifient pas de traitement spécifique.

Le traitement de première ligne de la LLC fait appel :

- aux alkylants : chlorambucil associé ou non aux corticoïdes, cyclophosphamide

- aux analogues des purines, en particulier fludarabine (seul ou associé), peut être utilisé en première ou en seconde intention.

- à des combinaisons de type COP ou CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) ; CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone)

- aux anticorps monoclonaux (ex : rituximab, Campath).

L'autogreffe de cellules souches est une des options thérapeutiques chez des sujets < 50 ans.

Les recommandations de l'ESMO de 2009 (ainsi que celles de la SFH) proposent d'associer le rituximab selon le schéma R- FC (Fludarabine + cyclophosphamide FC)

Lymphome du manteau

Traitements :

- identiques à ceux mentionnés ci-dessus
- ceux indiqués pour les Lymphomes Non Hodgkiniens
- temsirolimus (Torisel) seule AMM spécifique en Europe
- bortezomib (velcade) aux Etats-Unis uniquement

Les discussions du GT ont porté sur le fait que :

1) la LLC : c'est une maladie rare et grave, pour laquelle les médicaments disponibles sont finalement peu nombreux.

Le rituximab a permis une grande avancée dans sa prise en charge, mais avec une tolérance difficile chez des patients souvent âgés et avec des co-morbidités.

L'étude PCYC-1102-CA (LLC) fournit porte sur des patients avec une moyenne d'âge de 69 ans, en stade III ou IV, ayant reçu 3 lignes ou plus (68%).

Il est à noter qu'il n'y a pas de comparateur.

Elle s'appuie sur 5 cohortes de patients mais seuls les sous-groupes des patients réfractaires ou en rechute (cohorte 1, 3 et 4) ont été évalués (soit 85 patients, dont 51 à la dose de 420 mg). La plupart ont reçu rituximab, fludarabine, chlorambucil ou cyclophosphamide.

Les temps de réponse est en moyenne de 2,5 mois et le taux de réponse globale est dans les cohortes à 420 mg de 78 % en moyenne. La quasi-totalité des patients répondeurs présentent une réponse partielle.

2) le lymphome du manteau est aussi une maladie rare et grave. Les traitements spécifiques disponibles sont très peu nombreux.

L'étude PCYC-1104-CA (LM) fournie s'appuie sur 2 cohortes de patients (total 111) traités ou non avec bortezomib (AMM US) au préalable :

- une cohorte comporte les patients ayant reçu < 2 cycles de bortezomib (naïfs)
- une cohorte comporte les patients ayant reçu ≥ 2 cycles de bortezomib seul ou en association (exposés).

La moyenne d'âge des patients est de 67 ans et il y a 76% d'hommes.
86% ont un lymphome du manteau à risque intermédiaire ou élevé.
Les patients ont reçu en moyenne 3 lignes de traitements antérieurs.
Le taux de réponse est de 68% avec un taux de RC de 21% et RP 47%.

3) la toxicité

Ces 2 études ne rapportent pas des toxicités importantes en dehors des neutropénies, thrombopénies et diarrhées. Il faut cependant rappeler que dans les essais cliniques en cours, des cas de troubles hémorragiques, de cancers secondaires sont rapportés et que le RCP US d'ibrutinib mentionne un certain nombre d'effets indésirables à surveiller :

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Hemorrhage: Monitor for bleeding (5.1).
- Infections: Monitor patients for fever and infections and evaluate promptly (5.2).
- Myelosuppression: Check complete blood counts monthly (5.3).
- Renal Toxicity: Monitor renal function and maintain hydration (5.4).
- Second Primary Malignancies: Other malignancies have occurred in patients, including skin cancers, and other carcinomas (5.5).
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise women of the potential risk to a fetus and to avoid pregnancy while taking the drug (5.6).

-----ADVERSE REACTIONS-----

The most common adverse reactions (≥20%) in patients with MCL were thrombocytopenia, diarrhea, neutropenia, anemia, fatigue, musculoskeletal pain, peripheral edema, upper respiratory tract infection, nausea, bruising, dyspnea, constipation, rash, abdominal pain, vomiting and decreased appetite

-----DRUG INTERACTIONS-----

CYP3A Inhibitors: Avoid co-administration with strong and moderate CYP3A inhibitors. If a moderate CYP3A inhibitor must be used, reduce IMBRUVICA dose (2.4, 7.1).

CYP3A Inducers: Avoid co-administration with strong CYP3A inducers (7.2).

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

Hepatic Impairment: Avoid use of IMBRUVICA in patients with baseline hepatic impairment (8.7).

4) conclusions :

Dans ces conditions, au vu des données fournies, la mise à disposition du produit dans le cadre de l'ATU paraît acceptable (présomption d'un rapport B/R +). Compte tenu des toxicités rapportées (RCP, EC) une ATU de cohorte paraît le plus adaptée (meilleurs suivi et surveillance).

Question posée	Au vu de l'étude de phase 1b et 2, cette demande d'ATU nominative protocolisée vous semble-t-elle suffisamment justifiée ?
Question posée	Par ailleurs, au vu des risques possibles d'EI rapportés dans les EC (hémorragies, troubles cardiaques) le suivi et la surveillance proposés vous semblent-ils acceptables ?
Question posée	Enfin, la cadre de cette ATU (nominatif protocolisé) vous semble-t-il adapté dans ce cas ?
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	

Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance



Nom du dossier	Etude Safir 02 Breast (2013-001652-36)
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	Florence Turcry / Vincent Gazin
Horaire de passage	15h30

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"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	
					Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	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 checked="" type="checkbox"/>	

Présentation de la problématique

TITRE DE L'ESSAI: Evaluation de l'efficacité de la génomique à haut débit comme outil de décision thérapeutique pour les patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique.

INDICATION :

Patientes porteuses d'un cancer du sein métastatique en 1ère ou 2ème ligne de chimiothérapie.

METHODOLOGIE :

Il s'agit une étude de phase II, randomisée, ouverte, multicentrique, utilisant la génomique à haut débit comme outil de décision thérapeutique, comparant un traitement médical donné en fonction de la présence d'une anomalie génomique (bras A), à une chimiothérapie de maintenance (bras B).

Avis du groupe de travail :

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer si un traitement basé sur les analyses moléculaires à haut débit améliore la survie globale sans progression comparé à une chimiothérapie de maintenance chez les patients porteurs d'un cancer du sein métastatique.

Concernant, la sécurité des patients, ce protocole expose le groupe expérimental à des médicaments qui ont ou non une AMM.

Le groupe de travail demande des données complémentaires permettant de justifier l'utilisation d'un des médicaments de cet essai alors que son développement a été arrêté dans le traitement du cancer du sein. Compte tenu de la double incertitude concernant à la fois une technologie de santé et l'utilisation de

molécules multiples en phase précoce ce protocole doit, pour être autorisé, bénéficier d'une surveillance rigoureuse et d'une attention toute particulière.

Question posée	L'avis du groupe est sollicité sur l'autorisation de cet essai clinique	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance

Nom du dossier	OLAPARIB 50 mg, gélule
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Peggy Chocarne
Horaire de passage	16h30

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"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Si niveau 2 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>
					Si DPI > 1 an Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/> DPI actualisée en séance <input type="checkbox"/>	Si niveau 1 Sortie <input type="checkbox"/> Absent <input type="checkbox"/> Présent <input type="checkbox"/>	Si niveau 2 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 checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique	
<p>Olaparib est un inhibiteur de PARP, pour lequel les laboratoires AstraZeneca ont déposé une demande d'AMM en procédure centralisée dans l'indication suivante : « <i>indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed BRCA mutated ovarian cancer (including fallopian tube or primary peritoneal) who are in response (complete response or partial response) to platinum-based chemotherapy.</i> »</p> <p>Avis du groupe de travail : Les avis émis durant la réunion sont pris en compte pour l'instruction de la procédure, dont les issues seront publiées au niveau de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).</p>	
Question posée	L'avis du groupe est sollicité sur le rapport bénéfice/risque d'Olaparib dans l'indication revendiquée sur la base des données d'efficacité et de sécurité fournies
Votes	
Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
Avis relatif à la question posée	

<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
Proposition d'action :	Par	Échéance
