

Numero unique de document : GT022013051

Date document : 04 décembre 2013

Direction : ONCOH

Pôle : Oncologie/hématologie

Personne en charge : Alexandre Moreau

Groupe de travail Oncologie/Hématologie – N°5

Séance du vendredi 20 décembre 2013 de 14h00 à 18h00 en salle A013

Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
1.	Introduction	
1.1	Adoption de l'ordre du jour	Adoption
1.2	Adoption du CR du GTOH n°4	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1		
2.2		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	MASICAN (Masitinib) 100 et 200 mg, comprimé	Discussion
3.2		
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1		
4.2		
5.	Tour de Table	

Dossier 3.1

Nom du dossier	MASICAN (Masitinib) 100 et 200 mg, comprimé
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

1 – 1 La pathologie

Les tumeurs Stromales Gastro-Intestinales (GIST) sont des tumeurs mésoenchymateuses du tube digestif qui appartiennent à la famille des sarcomes des tissus mous. Il s'agit de tumeurs rares, puisqu'ils ne représentent que 10% des sarcomes des tissus mous et moins de 1% des tumeurs digestives malignes. On estime, à ce jour, que les GIST touchent environ 15 personnes sur 1 million, ce qui représente environ 800 à 900 nouveaux cas par an en France. Les GIST ne sont pas des tumeurs héréditaires et il est admis aujourd'hui qu'elles se développent à partir des cellules de Cajal, lesquelles sont situées dans les parois du tube digestif et assurent sa motilité.

Ces tumeurs ont en commun l'expression par les cellules tumorales d'un proto-oncogène qui code pour une oncoprotéine. La présence de cette oncoprotéine indique alors l'existence d'une mutation au sein du gène. Dans 85% des cas la mutation concerne le gène KIT qui code pour c-kit (CD117), oncoprotéine trans-membranaire, de la famille des récepteurs de tyrosine kinase. Ces mutations se trouvent majoritairement sur l'exon 11 (70%), sur l'exon 9 (10%) et dans une moindre mesure sur les exons 13 ou 17.

Dans 15% des cas la mutation touche le gène codant pour le récepteur alpha au facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFRA).

L'âge moyen au diagnostic est de 55 ans et la proportion hommes/femmes est à peu près équivalente.

Leur découverte est souvent fortuite, à la suite d'un examen d'imagerie de routine ou d'une intervention chirurgicale. Les signes cliniques dépendent de la taille et de la localisation de la tumeur et incluent une hémorragie digestive aiguë ou chronique, une obstruction intestinale, une perforation, des troubles du transit, une gêne abdominale vague, une dysphagie et une masse abdominale palpable.

La totalité du tube digestif, depuis l'œsophage jusqu'au rectum, peut être le siège d'un GIST.

LOCALISATION DES TUMEURS INITIALES	POURCENTAGE DE PATIENTS
Estomac	60 à 70 %
Intestin grêle	20 à 30 %
Gros intestin	10 %
Région rectale et péri-anale	Moins de 5 %
Tumeurs multi-focales	Moins de 5 %
Œsophage, méésentère, appendice	Moins de 1 %

1 – 2 La prise en charge

- Maladie localisée

L'exérèse chirurgicale radicale constitue le traitement de choix pour les GIST localisés. La prescription de traitement adjuvant ne doit pas être envisagée pour les lésions à faible risque mais elle peut néanmoins être discutée pour les patients à risque intermédiaire. La recherche du statut mutationnel est indispensable à la prise de décision concernant la prescription d'un traitement adjuvant¹. par Imatinib En fait, il existe un consensus selon lequel les GIST présentant une mutation D842V du PDGFRA ne doivent pas recevoir de thérapie adjuvante, compte-tenu de l'insensibilité de ce génotype à l'Imatinib aussi bien in vitro qu'in vivo.

- Maladie métastatique

Glivec (mésilate d'Imatinib), 50 mg gélule

Est indiqué dans :

- le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST - gastrointestinal stromal tumors) malignes Kit (CD 117) positives non résecables et/ou métastatiques.
- le traitement adjuvant des patients adultes présentant un risque significatif de rechute après résection d'une tumeur stromale gastro-intestinale GIST Kit (CD117) positive. Les patients qui présentent un faible ou très faible risque ne doivent pas être traités.

¹ Joensuu. H, Erikson.M et al. One vs three years of adjuvant Imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2012; 307 (12): 1265-1272.

La dose standard d'imatinib est de 400mg/j. Cependant, des données ont démontré que les patients présentant une mutation du KIT au niveau de l'exon 9 bénéficient d'une meilleure survie sans progression avec un dosage plus élevé (800mg/j) qui est donc le traitement standard pour ce sous-groupe. (*ESMO guidelines GIST, Ann Onc 2010*)

Sutent (malate de sunitinib) 12,5 mg gélule

Est indiqué dans le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques chez l'adulte, après échec d'un traitement par Imatinib dû à une résistance ou à une intolérance.

La dose standard de Sunitinib est de 50 mg/J par voie orale, à raison d'une prise quotidienne pendant 4 semaines consécutives, suivie d'une fenêtre thérapeutique de 2 semaines (schéma posologique 4/2), correspondant à un cycle complet de 6 semaines.

Des données² ont également rapporté qu'un schéma thérapeutique continu avec un dosage quotidien moins élevé (37.5 mg) pourrait se révéler tout aussi efficace et bien toléré, même si aucune comparaison formelle n'a été réalisée dans le cadre d'un essai clinique randomisé. Ce schéma de prescription peut donc être considéré comme une option dans le cadre d'une approche thérapeutique individualisée.

Il n'y a à l'heure actuelle aucune recommandation validée, concernant la prise en charge en 3^{ème} ligne et plus, des patients ayant échappé à un traitement par Imatinib puis Sunitinib. Les patients peuvent être traités dans le cadre d'essais cliniques.

2 – Le Produit

Masitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK).

Enregistrement :

Masatinib n'est actuellement autorisé dans aucun pays.

Une demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée a été déposée auprès de l'EMA en juin 2012. Les pays rapporteur et co-rapporteur sont le Danemark et le Royaume-Uni. L'indication revendiquée pour cette AMM est :

“Masican est indiqué chez les adultes, dans le traitement de tumeurs stromale gastro-intestinale (GIST) malignes non résecables et/ou métastatiques pour lesquels la maladie a progressée malgré un traitement par Imatinib”.

Question posée

L'avis du GTOH est demandé sur la demande d'ATU de cohorte

² George. S, Blay.JY et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after Imatinib failure. Eur.J. Cancer 2009; 45(11): 1959-1968.

Dossier 3.2

Nom du dossier		
Dossier thématique		<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Question posée	



Dossier 4.1

Nom du dossier		
Dossier thématique		<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)		<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)		<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Question posée
