

Numéro unique de document : GT022015033

Date document : 16 juin 2015

Direction : ONCOH

Pôle : Oncologie/Hématologie

Personne en charge : Alexandre Moreau

## Groupe de travail Oncologie/Hématologie

Séance du vendredi 22 mai 2015 de 14h00 à 18h00 en salle 2

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
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"/>	
Ghania Kerouani-Lafaye	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne Blazy	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Samantha Akakpo	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Célia Karolak	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Essi Aké	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Cécile Roselmac	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anne-Sophie Chipan	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Marguerite Udahemuka	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Françoise Mancel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pierre Demolis	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Chantal Bélorgey	INCA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jonathan Finzi	INCA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Natalie Hoog-Labouret	INCA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Gisèle Do Outeiro	INCA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Nicolas Albin	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Julia Bonastre	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Guy Chabot	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Pascale Lainé-Cessac	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Laurent Sutton	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Benjamin Verrière	Membre	<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	AMO	Adoption		
1.2					
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1	Points d'actualité : /				
2.2					
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	NIVOLUMAB 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion	GKL	Discussion		
3.2	PEMBROLIZUMAB 50 mg, MSD France	GKL	Discussion		
3.3	BLINCYTO 12,5 µg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion	ABL	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>	NIVOLUMAB, 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Ghania Kerouani-Lafaye
Horaire de passage	14h30-15h30

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 type="checkbox"/>
Caractère innovant du dossier		<input type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

#### 1- Mélanome

Mise à disposition du nivolumab en association avec l'ipilimumab chez les patients atteints de mélanome avancé, BRAF<sup>v600</sup> sauvage, en 1ere ligne de traitement

Les données d'efficacité disponibles sont issues d'une étude de phase 1 impliquant 142 patients atteints d'un mélanome métastatique, traités en 1ere ligne par ipilimumab 3mg/kg, associé à nivolumab 1 mg/kg ou un placebo. Les résultats ont été publiés dans *New England Journal of Medicine* (April 20, 2015 NEJM.org). Ils montraient sur 109

patients BRAF sauvage la médiane de survie dans progression n'était pas atteinte à 11 mois de suivi pour ipi+nivo tandis qu'avec ipi seul la médiane de PFS n'était que de 4,4 mois.

## 2- CBNPC

Mise à disposition du Nivolumab dans la prise en charge des patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde ayant échappé à moins une ligne de traitement à base de sels de platine.

Les données fournies à l'appui de cette demande sont issues d'un essai de phase III CA-209-057, randomisée, en ouvert versus docétaxel, dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique de type non-épidermoïde, chez les patients ayant déjà reçu une ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. Le critère principal de l'essai était la survie globale (SG) et l'analyse intermédiaire (programmée à 380 décès recensés) a montré une amélioration significative de la SG en faveur du bras nivolumab (HR à 0.73 (nivo/docétaxel), p=0.00155).

Le 16 avril 2015, au vu des résultats de cette analyse, le DMC a conclu que l'étude avait atteint son objectif principal et a recommandé son arrêt.

<b>Question posée</b>	Au vu des données fournies, l'avis du GTOH est demandé sur l'extension de l'ATU de cohorte actuellement en cours, aux indications ci-dessus citées.	
<b>Votes</b>	<b>6</b>	
Nombre de votants sur nombre global		<b>6/6</b>
Nombre d'avis favorables		<b>6</b>
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 Nivolumab dans le cadre de l'ATU de cohorte dans l'indication suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Traitement en seconde ligne, en monothérapie, des patients adultes (<math>\geq 18</math> ans) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules de type non épidermoïde de stade IIIb ou IV après échec d'une première ligne de traitement à base de sels de platine. Pour les patients avec <b>une mutation EGFR ou un réarrangement de ALK</b>, la maladie doit être en progression sous un traitement approuvé pour ces anomalies avant de recevoir Nivolumab.</li> <li>ayant un indice de performance ECOG de 0 ou 1, et des fonctions d'organes adéquates définies par des critères hématologiques et biochimiques.</li> </ul>	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Nom du dossier</b>	PEMBROLIZUMAB 50 mg, MSD France
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	15h30-16h30

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"/>
					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 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

Extension de la l'ATU de cohorte actuellement en cours, aux indications suivantes :

#### 1- Mélanome

Traitement en monothérapie des patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'un mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV).

Les données fournies sont issues de l'analyse intermédiaire de l'étude KEYNOTE-006, de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée, à trois bras visant à évaluer la tolérance et l'efficacité de deux dosages de pembrolizumab par rapport à l'Ipilimumab chez les patients présentant un mélanome de stade avancé.

## 2- CBNPC

Traitement en monothérapie des patients adultes ( $\geq 18$  ans) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé dont les tumeurs expriment PD-L1, qui ont progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. Pour les patients avec aberration génomique tumorale EGFR ou ALK, la maladie doit être en progression sous un traitement approuvé pour ces aberrations avant de recevoir PEMBROLIZUMAB MSD FRANCE.

Les données fournies à l'appui de cette demande dans cette indication sont issues d'une cohorte de patients traités dans le cadre de l'essai KEYNOTE-001, de phase 1b, multicentrique, en ouvert randomisé, en comparaison de dose.

<b>Question posée</b>	Au vu des données fournies, l'avis du GTOH est demandé sur l'extension de l'ATU de cohorte actuellement en cours, aux indications ci-dessus citées.
-----------------------	---

<b>Votes</b>	<b>6</b>
Nombre de votants sur nombre global	<b>6/6</b>
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	<b>6</b>
Nombre d'abstention	

<b>Avis relatif à la question posée</b>	
<i>Avis majoritaires</i>	<p><b>Avis défavorable</b> à l'utilisation du PEMBROLIZUMAB MSD France chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (<b>CBNPC</b>) avancé dont les tumeurs expriment PD-L1, qui ont progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine. Pour les patients avec aberration génomique tumorale EGFR ou ALK, la maladie doit être en progression sous un traitement approuvé pour ces aberrations avant de recevoir PEMBROLIZUMAB MSD FRANCE.</p> <p>Les résultats de la phase I non comparative chez des patients atteints d'un CBNPC prétraités mettent en évidence une activité du PEMBROLIZUMAB à la posologie de 10 mg/kg Q3W ou Q2W, en 2<sup>ème</sup> ligne et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ 16,5% de réponse partielle, aucune réponse complète chez les patients qui expriment le PD-L1</li><li>○ 8,7% de réponse partielle, aucune réponse complète chez les patients qui n'expriment pas le PD-L1</li><li>○ à la posologie de 10 mg/kg Q3W, une médiane de PFS égale à 4.3 mois chez les patients qui expriment PD-L1 versus 2.2 mois chez ceux qui n'expriment pas PD-L1</li></ul> <p>Les données préliminaires de la phase 2/3 (Keynote-010), randomisée Pembrolizumab (2mg/kg vs 10mg/kg Q3W) vs Docétaxel chez les patients atteints d'un CBNPC PD-L1 positif prétraité, ne seront pas disponibles avant décembre 2015.</p> <p>A ce jour les données fournies par la firme ne permettent pas d'affirmer qu'à la posologie de 2 mg/kg Q3w les résultats observés chez les patients atteints d'un CBNPC PD-L1 prétraités seront identiques à ceux décrits à la posologie de 10 mg/kg Q3W.</p>
<i>Avis minoritaires</i>	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b> <b>Échéance</b>

<b>Nom du dossier</b>	BLINCYTO 12,5 µg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Anne Blazy
Horaire de passage	16h30-17h30

Nom, Prénom	DPI > 1 an	Type de lien	Niveau lien	Période	Traitement en séance		
Nathalie Hoog-Labouret		Conjoint	2		<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 checked="" 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 checked="" type="checkbox"/>
Impact majeur de santé publique		<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

**Laboratoire AMGEN** – Principe actif : Blinatumomab.

**Demande d'ATU de type cohorte** selon l'article L5121.12 du code de la Santé Publique.

Le blinatumomab est un anticorps BiTE® (Bi-specific T cell engager) qui se lie sélectivement au CD19 exprimé à la surface des cellules de lignée B et au CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. Il active les lymphocytes T endogènes en liant le CD3 dans le complexe TCR (T-cell receptor) et le CD19 présents sur les cellules B sains et malins.

Une demande d'AMM a été déposée à l'EMA en octobre 2014 dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).

Une AMM a été accordée à titre conditionnelle aux Etats Unis en décembre 2014 dans l'indication suivante

Le laboratoire a déposé une demande d'ATU de cohorte dans l'indication : « traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rémission hématologique complète, définie par un taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive, et avec présence d'une maladie résiduelle minimale (MRD) à un taux supérieur ou égal à 10<sup>-4</sup> ».  
 Deux études cliniques viennent appuyer cette demande dans les LAL avec MRD positive.  
 Les demandes d'AMM et d'ATUc reposent sur des données provenant d'essais cliniques différents, et concernent des profils de patients bien distincts.

<b>Question posée</b>	Les données fournies vous semblent-elles suffisamment solides pour justifier l'utilisation de ce médicament dans cette indication en ATU de cohorte ?	
<b>Votes</b>	<b>6</b>	
Nombre de votants sur nombre global		<b>6/6</b>
Nombre d'avis favorables		<b>6</b>
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>	<b>Avis favorable</b> à l'utilisation du blinatumomab dans le cadre de l'ATU de cohorte dans l'indication suivante : traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B en rémission hématologique complète, définie par un taux de blastes médullaires inférieur ou égal à 5 % après au moins trois cycles de chimiothérapie intensive, et avec présence d'une maladie résiduelle minimale (MRD) à un taux supérieur ou égal à 10 <sup>-4</sup>	
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>