

Numéro unique de document : GT022014091

Date document : 12 juin 2014

Direction : ONCOH

Pôle : Oncologie/hématologie

Personne en charge : Chantal Belorgey

Groupe de travail Oncologie/Hématologie – N°9

Séance du vendredi 27 juin 2014 de 14h00 à 18h00 en salle A014

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°8	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Essais cliniques ciblés	Discussion
2.2		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1	KYPROLIS 60 mg, poudre pour solution injectable (Carfilzomib)	Discussion
3.2	CERITINIB 150 mg, gélule (LDK378)	Discussion
3.3	MK3475 poudre pour solution à diluer pour perfusion	Discussion
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	EVOLTRA 1mg/ml, solution à diluer pour perfusion (Clofarabine)	Discussion
4.2		
5.	Tour de Table	

Dossier 2.1

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

Présentation de la problématique

Un point d'étape est fait sur les essais cliniques d'un nouveau type, que l'ANSM a autorisés : ces essais étudient les stratégies thérapeutiques basées sur le profil génétique des tumeurs des patients, indépendamment de l'organe concerné.

Question posée

Dossier 3.1

	Nom du dossier	KYPROLIS 60 mg, poudre pour solution injectable (Carfilzomib)
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Kyprolis 60 mg (Carfilzomib) – Laboratoires AMGEN : demande de mise en place d'une ATU de type cohorte selon l'article L5121.12 du code de la Santé Publique.

Kyprolis est un inhibiteur du protéasome.

1. Essais cliniques

Plusieurs essais cliniques de phase III ont lieu en France :

Endeavor: "A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma"

Clarion: "A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, and Prednisone versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma"

Aspire (PX-171-009): "A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma" (fermée aux inclusions)

Focus (PX-171-011): "A randomized, open-label, phase3 study of carfilzomib vs best supportive care in subjects with relapsed and refractory MM" (fermée aux inclusions)

2. AMM Européenne et US / désignation médicament orphelin

Ce médicament bénéficie d'une désignation médicament orphelin dans le traitement du myélome depuis le 3 juin 2008.

Ce médicament possède une AMM aux USA (20/07/2012), en Argentine (24/02/2014) et en Israël (08/01/2014) dans le traitement du myélome multiple après 2 lignes de traitement incluant le bortezomib et un agent immunomodulateur.

Un projet de dépôt de demande d'AMM européenne centralisée est prévu en décembre 2014, dans la même indication que celle de l'ATU de cohorte.

3. ATU

Le laboratoire a déposé une demande d'ATU dite de cohorte dans l'indication suivante :

« Traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs dont le bortezomib et un agent immunomodulateur et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'existe ».

A l'appui de cette demande, le laboratoire a fourni l'étude de phase II (PX-171-003-A1) sur laquelle s'est appuyée l'AMM US ainsi que les avis scientifiques du CHMP de 2009 et 2011.

AU TOTAL

Au vu de l'étude fournie, Carfilzomib présente une activité clinique qui permet de présumer d'un rapport bénéfice risque favorable de ce médicament dans cette indication, pour une population de patients qui, dans l'essai, avait pour la majorité déjà reçu au moins quatre lignes de traitement.

Question posée	Les données fournies vous semblent-elles suffisamment solides pour justifier l'utilisation précoce de ce médicament dans cette indication ?
Question posée	Au vu de la population de cette étude, doit-on proposer un nombre de lignes de traitements antérieurs supérieurs à celui proposé dans le libellé de l'indication (bortezomib et immunomodulateur) ?

Dossier 4.1

Nom du dossier	CERITINIB 150 mg, gélule (LDK378)
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Demande d'ATU de cohorte par les laboratoires Novartis

Ceritinib est un inhibiteur des récepteurs à activité tyrosine kinase (receptor tyrosine kinase, RTK) de la kinase ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase).

L'indication thérapeutique revendiquée pour l'ATU de cohorte est le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) localement avancés ou métastatiques avec un réarrangement du gène ALK.

Les données d'efficacité fournies à l'appui de cette demande sont les résultats d'une étude de phase I (CLDK378X2101) multicentrique en ouvert, qui comprenait une phase d'escalade de dose et une phase d'extension à la dose recommandée de 750 mg.

Des demandes d'AMM ont été soumises auprès de la FDA et de l'EMA.

Question posée

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

Dossier 4.1

Nom du dossier	MK3475 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"/>

Présentation de la problématique

Demande d'ATU de cohorte par les laboratoires MSD :

Le MK 3475 est un anticorps monoclonal (isotype IgG4/kappa avec altération de la partie stable Fc), humanisé et sélectif, utilisé pour bloquer l'interaction entre les récepteurs PD-1 (« programmed cell death 1 ») et ses ligands (PD-L1, PD-L2).

L'indication revendiquée pour l'ATU de cohorte est le traitement du mélanome non résecable (stade III) ou métastatique (stade IV) chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 12 ans ayant déjà reçu un traitement par Ipilimumab. Les patients doivent avoir un indice de performance ECOG 0 ou 1, et un fonctionnement adéquat des organes défini par des critères hématologiques et biochimiques.

Le MK-3475 fait l'objet d'une procédure exceptionnelle d'évaluation accordée par la FDA aux Etats-Unis (« breakthrough therapy ») en janvier 2013 pour l'indication proposée pour l'ATU.

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

Dossier 4.1

	Nom du dossier	EVOLTRA 1mg/ml, solution à diluer pour perfusion
	Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input checked="" type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Evoltra® dispose d'une AMM Européenne centralisée « sous circonstances exceptionnelles » depuis le 29/05/2006 dans 27 Etats Membres et aux USA depuis le 28/12/2004 (Clolar®) dans le traitement de la LAL chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable, chez des patients ≤ 21 ans au moment du diagnostic initial.

Pour rappel, dans le cadre de la demande d'AMM, la sécurité et l'efficacité de la clofarabine ont été évaluées sur la base de 2 études :

- une étude non-comparative en ouvert de phase I à doses croissantes portant sur 25 patients pédiatriques atteints de leucémie en rechute ou réfractaire (17 LAL ; 8 LAM) ayant connu un échec au traitement standard ou chez qui aucun autre traitement n'existait (ID99-383) => posologie de 52 mg/m²/j retenue pour l'AMM,
- Une étude non-comparative de phase II en ouvert avec clofarabine (monothérapie) afin de déterminer le taux de rémission globale (RG) chez des patients lourdement prétraités (≤ 21 ans au moment du diagnostic initial) avec LAL en rechute ou réfractaire selon la classification FAB (French-American-British classification). Les patients atteints de une LAL ne devaient pas avoir été éligibles pour un traitement au potentiel curatif supérieur et devaient avoir vécu au moins deux récidives et/ou être réfractaires à 2 traitements, c'est à dire qu'ils n'ont pas réussi à obtenir de rémission suite à au moins deux régimes thérapeutiques antérieurs (CLO-212).

Les recommandations de traitement de la LAL, selon le NCCN Guideline V2.2013 - ALL sont définies comme suit : Relapsed / refractory Ph- ALL (AYA & Adults): consider clinical trial or allogeneic HSCT or chemotherapy (second-line therapy with induction regimen not previously used or ALL-D 3 of 4 for salvage regimens*)

* ALL-D 3 of 4 for salvage regimens includes clofarabine-containing regimen, referring to 2 publications:

- *Jeha et al*: Phase 2 study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed ALL => clofarabine monotherapy 52 mg/m² over 2h daily for 5 days every 2 to 6 weeks.
- *Miano et al*: clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant ALL in paediatric patients => clofarabine 40mg/m² + etoposide 100mg/m² + CPM 140 mg/m².

• Dans leur publication, *Trioche et al* ont décrit l'utilisation de la clofarabine dans la « vraie vie » chez 38 enfants atteints d'une LAL réfractaire ou en rechute : la clofarabine était utilisée en monothérapie chez 9(/38) patient (24%) à la dose de 52 mg/m²/j et chez 29(/38) patients (76%) en association (en particulier selon 2 combinaisons : clofarabine 40 mg/m²/j + ETO 100 mg/m²/j + CPM 440 mg/m²/j ou clofarabine 40 mg/m²/j + ETO 150 mg/m²/j + CPM 400 mg/m²/j).

Le GTOH est sollicité sur l'usage de Clofarabine.

Question posée	Quel est l'avis du GTOH sur l'utilisation de la clofarabine en polychimiothérapie chez l'enfant dans la LAL ?
Question posée	Quel est l'avis du GTOH sur l'utilisation de la clofarabine dans la LAM ?
Question posée	Faut-il envisager des mesures pour accompagner son utilisation ?