

Numero unique de document : GT022013053

Date document : 10 février 2014

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

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Vincent Gazin	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ghania Kerouani-Lafaye	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"/>	
Pierre Demolis	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Philippe Farfour	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Liora Brunel	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jonathan Finzi	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nathalie Hoog-Labouret	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input 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 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 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	MM/VG	Adoption		
1.2	Adoption du CR du GTOH N°4	MM/VG	Adoption		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>				
2.1					
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>				
3.1	MASICAN (Masitinib) 100 et 200 mg, comprimé	GHK	Discussion		
3.2					
<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>	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"/>
Numéro de dossier NL	
Nom de l'évaluateur	Ghania Kerouani-Lafaye
Horaire de passage	14h30

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"/>

	<b>Critères de passage</b>	
	Besoin d'un avis collégial ou complémentaire / Absence de consensus interne et / ou avis complémentaire	<input checked="" 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-anales	Moins de 5 %
Tumeurs multi-focales	Moins de 5 %
Œsophage, mésentère, 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 adjuvant<sup>1</sup>. 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.

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 données<sup>2</sup> 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<sup>ème</sup> 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.

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

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”.

**Avis du groupe de travail : Avis défavorable à la demande d'ATU de cohorte**

Il est proposé un avis défavorable à la demande d'ATU de cohorte dans la population définie par le laboratoire AB Science : GIST ayant progressé après au moins deux lignes de traitement dont l'Imatinib et le Sunitinib, ou sont devenus intolérants et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique disponible appropriée. L'analyse des données fournies à l'appui de cette demande d'ATU de cohorte ne permet pas de présumer d'un rapport bénéfice-risque favorable à l'utilisation de Masitinib dans cette population particulière.

En effet, aucune étude n'a été conduite sur l'utilisation de Masitinib en 3<sup>ème</sup> ligne et plus dans le GIST non résecable et/ ou métastatique ayant échappé à un traitement initial par Imatinib et Sunitinib et par ailleurs l'étude conduite en seconde ligne après échappement à un traitement initial par Imatinib n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité du Masitinib dans cette situation clinique :

- Pas de bénéfice en termes de PFS (3,7 mois pour le Masitinib *versus* 3,8 mois pour Sunitinib),
- Un patient (4,3%) dans le bras Masitinib et 2 patients (9,5%) dans le bras Sunitinib ont présenté une réponse partielle (évaluée selon RECIST).

<b>Question posée</b>	L'avis du GTOH est demandé sur la demande d'ATU de cohorte	
<b>Votes</b>		
Nombre de votants sur nombre global		
Nombre d'avis favorables		
Nombre d'avis défavorables		
Nombre d'abstention		
<b>Avis relatif à la question posée</b>		
<i>Avis majoritaires</i>		
<i>Avis minoritaires</i>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>

<b>Nom du dossier</b>	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"/>	
<b>Critères de passage</b>								
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, à une chimiothérapie standard.

#### 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>		
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b>	<b>Échéance</b>



<b>Nom du dossier</b>	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>	
<b>Question posée</b>	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
<b>Votes</b>	
Nombre de votants sur nombre global	
Nombre d'avis favorables	
Nombre d'avis défavorables	
Nombre d'abstention	
<b>Avis relatif à la question posée</b>	
Avis majoritaires	
Avis minoritaires	
<b>Proposition d'action :</b>	<b>Par</b> <input type="text"/> <b>Échéance</b> <input type="text"/>



