

Numero unique de document : GT022014063

Date document : 11 décembre 2014

Direction : ONCOH

Pôle : Oncologie/Hématologie

Personne en charge : Chantal Bélorgey

Groupe de travail Oncologie/Hématologie

Séance du vendredi 24 octobre 2014 de 14h00 à 18h00 en salle 1

Nom des participants	Statut (mentionner si Président, membre, /secrétaire, rédacteur, évaluateur)	Présent	Absent /excusé	Copie
Chantal Bélorgey	Présidente	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alexandre Moreau	Président adjoint	<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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Céline Chartier	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pierre Demolis	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
David Morelle	Evaluateur	<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"/>	
Valérie Mazeau-Woynar	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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/> <i>au téléphone</i>	<input type="checkbox"/>	
Laurent Sutton	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Benjamin Verrière	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Fanny Rocher	CRPV de Nice Expert ponctuel	<input checked="" type="checkbox"/> <i>au téléphone</i>	<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
1.	Introduction				
1.1	Adoption de l'ordre du jour	CB/AM	Adoption		
1.2	Adoption du CR du GTOH N°10	CB/AM	Adoption		
2.	Dossiers thématiques				
2.1	Points d'actualité : Règlement intérieur des GT Autres	DMO CB/AM/MM	Information Information		
2.2	Présentation Oncaspar	MM	Information		
2.3	Réactivation de l'hépatite B	CCH	Information		
3.	Dossiers Produits – Substances (National)				
3.1	KYPROLIS 60 mg, poudre pour solution à diluer	ABL/MM	Discussion		
3.2					
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)				
4.1					
5.	Tour de Table				

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Présentation Oncaspar
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Marc Martin
Horaire de passage	14h30-15h00

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'une connaissance terrain sur des pratiques	X <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

Oncaspar est une asparaginase pégylée dérivée d'E. Coli. Cette spécialité a été développée à la fin des années 80 et autorisée aux Etats-Unis en 1994. L'autorisation initiale concernait la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) en seconde ligne de traitement suite à une hypersensibilité à l'asparaginase. En Europe, Oncaspar est autorisée en Allemagne depuis 1994 et en Pologne depuis 2008 également dans la même indication. En 2006, l'autorisation aux Etats-Unis s'est élargie à la première ligne de traitement. Les produits autorisés aux Etats-Unis et en Europe ont été fabriqués avec des sources différentes d'asparaginase. Le laboratoire a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché en procédure européenne centralisée

dans l'indication suivante :

"Oncaspar est indiqué en combinaison avec d'autres antinéoplasiques dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte. » La France est rapporteur .

La demande d'AMM est fondée sur toutes les données cliniques et non cliniques supportant une indication à la fois en première ligne et en deuxième ligne. Elles ont été discutées en réunion. La place d'Oncaspar dans le traitement de la LAL, ainsi que sa place par rapport aux autres spécialités d'asparaginase ont été discutées. Les questions relatives aux différentes sources de production, et à la stabilité du produit, ont été discutées au regard de leur impact sur le bénéfice et le risque de ce produit.

Question posée	<i>Présentation et discussion du dossier d'AMM.</i>	
Votes aucun.		
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	Réactivation de l'hépatite B
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>
Nom de l'évaluateur	Céline Chartier
Horaire de passage	15h00-15h30

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"/>

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

Kyprolis est un inhibiteur du protéasome.

Ce médicament possède une AMM aux USA, en Argentine et en Israël dans le traitement du myélome multiple (MM) après 2 lignes de traitement incluant le bortezomib et un agent immunomodulateur.

Plusieurs essais cliniques (en association) de phase III ont lieu en France.

Un avis favorable pour une ATU dite de cohorte a été rendu par le GTOH et a Commission initiale Bénéfice/Risque en juillet dernier 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 avait fourni les résultats de l'étude de phase 2 (PX-171-003-A1).

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

En août 2014, les laboratoires Amgen et Onyx ont indiqué par voie de presse que le critère d'évaluation principal de l'étude Focus (*Focus (PX-171-011)* "A randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib vs best supportive care in subjects with relapsed and refractory MM", étude de phase 3 menée dans une population de patient comparable à celle de l'étude (PX-171-003-A1), à savoir une amélioration de la survie globale des patients, n'était pas atteint.

Le laboratoire ne souhaite donc plus déposer de demande d'AMM dans cette indication, et a soumis, à la demande de l'ANSM, les éléments en sa possession afin de permettre la réévaluation du rapport bénéfice-risque de ce médicament dans cette population de patients et de la demande initiale d'ATUC.

Résumé du contenu

L'étude FOCUS est une étude de phase 3 en ouvert, randomisée, multicentrique, comparant l'efficacité et la tolérance de 2 régimes de traitement chez les patients ayant un myélome multiple réfractaire en rechute, ayant reçu au moins trois lignes de traitement. L'objectif primaire de cet essai était de comparer la survie globale des patients traités par carfilzomib à celle des patients traités par le meilleur traitement disponible, à savoir des corticoïdes associés ou non à du cyclophosphamide (traitement de référence). L'objectif secondaire était de comparer la survie sans progression et les taux de réponses, ainsi que le profil de tolérance, entre ces deux groupes.

315 patients ont été inclus dans cette étude et répartis suivant un ratio 1:1.

En ce qui concerne l'efficacité du traitement, l'étude n'a pas atteint son objectif principal. Le traitement n'apporte donc pas de bénéfice en terme de survie globale et de survie sans progression par rapport au meilleur traitement disponible.

En ce qui concerne la tolérance au traitement, les événements indésirables graves (\geq grade 3) d'origine cardiaque, rénale et pulmonaire sont plus fréquents avec carfilzomib qu'avec le traitement de référence.

Compte tenu de l'absence d'amélioration de la survie globale des patients, et des autres résultats disponibles à ce jour sur les autres critères d'évaluation du bénéfice et sur le profil de tolérance, décrits dans l'étude FOCUS, la question du bien fondé de proposer carfilzomib en monothérapie dans cette population de patients est posée.

Discussion et restitution des débats

L'objectif principal en terme d'efficacité n'étant pas atteint dans l'étude FOCUS, les discussions se sont portées sur le profil de tolérance du produit en comparaison à celui du traitement de référence. En particulier, les toxicités pulmonaires, mais surtout cardiaques et rénales ont été pointées.

Sur le plan de la toxicité cardiaque, la question d'une relation avec une exposition préalable aux anthracyclines a été posée. Cependant, les patients inclus dans les deux bras ont été exposés de manière équivalente aux anthracyclines. De plus, les doses d'anthracyclines auxquelles les patients atteints de myélome multiple sont exposées sont inférieures à celles qui conduisent habituellement à une toxicité cardiaque.

Sur le plan de la toxicité rénale, il a été constaté qu'elle était plus fréquente que celle observée dans l'essai de phase 2 avec carfilzomib, et plus fréquente que dans le bras de référence. Une relation avec le type de chaînes d'immunoglobulines excrétées suivant les patients, comme facteur de risque d'atteinte rénale, est une hypothèse plausible mais non évaluable au regard des données disponibles.

En conclusion, au vu des données de l'étude FOCUS fournies par la firme, en l'absence de bénéfice avec carfilzomib en monothérapie dans cette indication par rapport au traitement de référence et au vu de son profil de tolérance, la mise à disposition du produit dans le cadre de l'ATUc (traitement en monothérapie des patients adultes atteints de myélome multiple en rechute et qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs dont le bortézomib et un agent immunomodulateur et pour lesquels aucune alternative thérapeutique n'existe ») a été unanimement remise en cause.

Par ailleurs, d'après les données fournies par le laboratoire, il est difficile d'identifier une population de patients chez lesquels le traitement pourrait apporter un bénéfice par rapport au traitement de référence

Question posée	Compte tenu de l'absence d'amélioration de la survie globale des patients, et des autres résultats disponibles à ce jour sur les autres critères d'évaluation du bénéfice et sur le profil de tolérance, décrits dans l'étude FOCUS, est-il légitime de proposer carfilzomib en monothérapie dans cette population de patients ?	
Votes		
Nombre de votants sur nombre global		7
Nombre d'avis favorables		0
Nombre d'avis défavorables		7
Nombre d'abstention		0
Avis relatif à la question posée		
<i>Avis majoritaires</i>	défavorable	
<i>Avis minoritaires</i>	aucun	
Proposition d'action :	Par	Échéance