

Numero unique de document : GT022013021

Date document : 30 mai 2013

Direction : ONCOH

Pôle : Oncologie/Hématologie

Personne en charge : Pierre DEMOLIS

Groupe de travail Oncologie/Hématologie – N°2

Séance du vendredi 14 juin 2013 de 14h30 à 18h00 en salle A14

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°1	Adoption
2.	Dossiers thématiques	
2.1	Mustargen® 10 mg	Information
2.2	5-FU, prévention par test métabolisation	Information
2.3	Etude thérapie ciblée : MOST et AcSé	Information
2.4	Mylotarg 5 mg, lyophilisat pour solution pour perfusion	Discussion
3.	Dossiers Produits – Substances (National)	
3.1		
3.2		
4.	Dossiers Produits – Substances (Europe)	
4.1	AVASTIN 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion	Discussion
4.2	KADCYLA 100 et 160 mg, poudre pour solution pour perfusion	Discussion
5.	Tour de Table	

Dossier 2.1

Nom du dossier	MUSTARGEN® 10 mg
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Retour d'information sur la mise à disposition de la spécialité MUSTARGEN® pour pallier à la rupture de stock de Caryolysine® 10 mg.

La CARYOLYSINE® 10 mg, solution à diluer et solvant pour solution injectable et pour application cutanée (chlorméthine), est actuellement en rupture de stock.

Cette spécialité pharmaceutique revêt un caractère indispensable dans son indication thérapeutique : « application cutanée : traitement du lymphome cutané épidermotrope (mycosis fongoïdes) ».

C'est pourquoi, à titre exceptionnel et transitoire, l'agence a autorisé l'importation de la spécialité américaine MUSTARGEN® pour pallier à ce manque.

En raison des propriétés cytotoxiques de la méchloréthamine, des procédures spéciales de reconstitution et de manipulation doivent être suivies méticuleusement et dans ce contexte cette spécialité est réservée à l'usage hospitalier. A cet égard, une hospitalisation à domicile du patient (HAD) pourra être mise en œuvre sur demande du médecin traitant et en accord avec le médecin coordinateur du service d'HAD afin d'assurer la reconstitution et l'administration sécurisée du MUSTARGEN® par des professionnels de santé au domicile du patient.

Question posée

Dossier 2.2

Nom du dossier	5-FU, prévention par test métabolisation
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

Des cas fatals par surexposition au 5-FU en lien avec un défaut de métabolisation ont été notifiés.

Ce profil est connu mais nécessite d'être mieux prévenu. Des tests géno/phénotypiques sont développés et pourraient être utilisés.

Question posée

Dossier 2.3

Nom du dossier	Etude thérapie ciblée : MOST et AcSé
Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

L'étude AcSé (crizotinib) a été autorisée par l'Agence, qui vise à traiter les cancers portants une mutation ALK. Une autre étude de thérapie ciblée, MOST, est en cours d'instruction.

Question posée

Dossier 2.4

	Nom du dossier	MYLOTARG 5 mg, lyophilisat pour solution pour perfusion
	Dossier thématique	<input checked="" type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (National)	<input type="checkbox"/>
	Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

Présentation de la problématique

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

Le Mylotarg est un agent cytotoxique comprenant un anticorps anti CD 33 couplé à la calichéamicine (antibiotique cytotoxique).

1. Essais cliniques

Plusieurs essais cliniques ont eu lieu en France (MYLOFRANCE, MIDAM).

A noter que l'essai LAM 2006 IR a été arrêté du fait d'une surmortalité dans le bras Mylotarg.

2. AMM Européenne et US

2.1 EU

En septembre 2007, le CHMP a rendu un avis négatif à la demande d'AMM dans les leucémies aiguës myéloïdes CD 33+, " to treat patients whose disease had come back after one previous course of treatment, and who were not suitable for other types of intensive chemotherapy such as high-dose cytarabine (another anticancer medicine)."

Une procédure d'appel a été entamée par le laboratoire Wyeth.

En janvier 2008, le CHMP a confirmé l'avis négatif de septembre 2007.

Le laboratoire Wyeth avait adressé, le 11 mars 2008, un courrier au CHMP proposant une nouvelle soumission en première ligne de traitement durant le premier trimestre 2009, mais à la suite de l'arrêt de commercialisation en 2010, cette démarche a été définitivement suspendue, ainsi que tout projet de soumettre une demande d'AMM.

2.2 US

Mylotarg disposait d'une AMM aux Etats-Unis depuis mai 2000, dans le traitement *des leucémies aiguës myéloïdes avec des récepteurs CD 33 positifs, en première rechute, chez des patients ≥ 60 ans*, ainsi qu'au Japon depuis juillet 2005.

Cette AMM US était conditionnée à la soumission des données d'une étude post marketing (SWOG S0106). Or, cette étude qui associait une chimiothérapie et Mylotarg, chez des patients ayant des LAM non préalablement traitée, n'a pas apporté la preuve d'une amélioration de la survie dans le bras Mylotarg par rapport à la chimiothérapie seule. De plus, le taux de toxicité grave à l'induction était significativement plus élevé chez les sujets ayant reçu une chimiothérapie d'induction standard et Mylotarg, que chez ceux traités par chimiothérapie seule. De ce fait, le laboratoire Pfizer (actuel détenteur du Mylotarg) a donc décidé d'arrêter la commercialisation de ce médicament en octobre 2010 aux Etats-Unis.

Le laboratoire Pfizer indiquait cependant que la production était conservée pour le marché japonais, pour les essais cliniques ainsi que pour les programmes d'usage compassionnels qui avaient lieu dans d'autres pays, et ce, jusqu'à ce que les stocks dans ces pays soient épuisés.

3. Réévaluation en GTOH

Depuis janvier 2001, des ATU sont octroyées dans le traitement des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) avec récepteurs CD 33 positifs, en rechute ou réfractaire.

Suite aux avis négatifs du CHMP, une réévaluation avait été réalisée en 2008. Le GT avait acté que d'une part, au vu des résultats de certains essais cliniques (Etude du groupe Alfa, MIDAM), il existait une présomption d'efficacité dans la population traitée en ATU (LAM CD33+ en rechute ou réfractaire), et la délivrance des ATU de Mylotarg pouvait être maintenue dans les mêmes situations cliniques que précédemment et principalement selon les protocoles MIDAM et Mylofrance.

Une demande d'ATU de cohorte est déposée dans l'indication :

« Traitement de patients de 50 à 70 ans atteints de Leucémie Myeloïde Aiguë (LMA) de novo précédemment non traitée, en association avec la daunorubicine et la cytarabine ».

A l'appui de cette demande, le laboratoire fourni les résultats de l'essai clinique étude ALFA 0701 (Mylofrance 3) publié par le Pr sylvie Castaigne (The Lancet 2012).

Question posée

Dossier 4.1

	Nom du dossier	AVASTIN 25 mg/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

Demande d'extension d'indication dans le glioblastome.

Avastin (bevacizumab) a obtenu une AMM européenne le 12 janvier 2005.

Indication revendiquée :

Bevacizumab in combination with radiotherapy and temozolomide is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed glioblastoma.

Overall, gliomas account for 70% of adult malignant primary brain tumors. The incidence of malignant glioma is ~5/100 000 and may develop at all ages, the peak incidence being in the fifth and sixth decades of life. Malignant glioma comprises of glioblastoma [World Health Organization (WHO) Grade IV], anaplastic astrocytoma (WHO Grade III), mixed anaplastic oligoastrocytoma (WHO Grade III) and anaplastic oligodendroglioma (WHO Grade III). Glioblastoma (GBM) is the most frequent primary malignant brain tumor occurring in adults, and has the worst prognosis. GBMs only very rarely disseminate outside the CNS, and relapse usually occurs at the original tumor site.

GBM can develop at any site within the central nervous system but is most commonly located in the cerebral hemisphere. Surgical debulking of tumor may diminish or alleviate symptoms associated with mass effect. Symptomatic management is also effective in controlling seizures (anti-epileptic medications) and cerebral edema (corticosteroids). However, all patients with GBM eventually develop tumor progression and associated symptomatic deterioration. Although initial evidence of progression may be only radiographic, the increase in tumor size within the enclosed space of the cranium and further invasion of normal brain tissue is inevitably/eventually associated with neurologic symptoms. Thus, the prevention of increased tumor volume and associated edema would be expected to provide clinical benefits over and above local tumor effects.

The standard of care treatment for patients with glioblastoma (GBM) (WHO grade IV astrocytoma) is debulking surgery (when possible) followed by concomitant temozolomide (TMZ) and radiation followed by 6 cycles of TMZ [Stupp, 2005]. The combination of temozolomide and radiotherapy improved overall survival compared with radiotherapy alone, median OS 14.6 months and 12.1 months, respectively. As curative surgery is not possible due to the infiltrative nature of the disease, the goal is to perform a bulk reduction leading to brain decompression with a decrease in the intracranial pressure, thereby improving quality of life and preserving the neurological function. The outcome for most GBM patients remains extremely poor despite recent advances in surgical and radiotherapeutic techniques as well as the development of TMZ. Hence, a high medical need for new therapies exists in this disease setting.

Bevacizumab is a recombinant humanized IgG1 monoclonal antibody that binds VEGF. The rationale for using bevacizumab in the treatment of glioblastoma is that these tumours are characterized by extensive microvascular proliferation and that vascular endothelial growth factor plays a major angiogenic role in GBM. VEGF mRNA and protein are highly expressed by GBM, with VEGF being one of the best markers to distinguish GBM from gliomas of lower grade [Chaudhry, 2001; Zhou, 2003; Salmaggi, 2003].

Roche seeks approval for Avastin for the following indication: *Bevacizumab in combination with radiotherapy and temozolomide is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed glioblastoma.*

Roche has previously filed an application for Avastin in patients with recurrent glioblastoma. This indication was approved by FDA. However, the indication was refused in Europe due to lack of a controlled clinical trial.

Question posée

Quel est votre positionnement par rapport aux rapporteurs ?

Dossier 4.2

Nom du dossier	KADCYLA 100 et 160 mg, poudre pour solution 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

Demande d'AMM

Indication revendiquée :

Kadcyla, as a single agent, is indicated for the treatment of patients with HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer who have received prior treatment with trastuzumab and a taxane (see section 5.1).

Problem statement

Breast cancer is worldwide the most frequently diagnosed type of cancer and the leading cause of cancer death in women, being responsible for 23% of all new cancer cases and 14% of cancer deaths in females in 2011 (Jemal A et al, *Ca Cancer J Clin* 2011).

In most of the cases (94%-95% in US and Europe), diagnosis occurs at early stage with or without loco-regional lymph node spread (Howlader et al, *Natl Cancer Inst* 2011) and disease can be treated with curative intent. However, about 25%–40% of patients eventually develop metastatic disease (Guarneri V et al, *The Oncologist* 2009). Metastatic patients have a median survival of around 24 months and 18 %-23 % of patients have a life expectancy at 5 years in the US and Europe (Howlader et al, *Natl Cancer Inst.* 2011).

The expression of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is amplified in 25%–30% of breast cancers and has been associated with an unfavorable prognosis (Witton CJ et al, *J Pathol* 2003). The median age of patients presenting with HER2-positive breast cancer is in the mid-50s, approximately five years younger than the median age of the overall breast cancer population (Neven et al, 2008; Kwan et al, 2009). Given the actuarial survival for women is over 80 years of age, the median loss of life-years per patient with HER2-positive breast cancer is therefore two to three decades.

Trastuzumab plus a taxane is approved in the first-line setting for MBC based on data from patients who had not been previously treated with trastuzumab (Slamon et al, 2001; Marty et al, 2005). However, trastuzumab-based adjuvant regimens that include conventional chemotherapy have since been approved for the treatment of patients with HER2-positive, early stage breast cancer (Brufsky, 2010). Multiple studies have demonstrated that adjuvant trastuzumab-based therapy for early-stage breast cancer leads to greater improvement in disease-free survival and OS rates (Viani et al, 2007; Dahebreh et al, 2008). The survival benefit has been found to be equal regardless of whether chemotherapy is administered preoperatively or postoperatively (Mauri et al, 2005). Pathological complete response (pCR) in the breast and lymph nodes following neoadjuvant therapy for EBC or for LABC correlates with improved outcomes (Brenner, 2002; Esserman et al, 2012), and in subgroups with highly proliferating tumors, pCR discriminates between patients with good and poor prognoses accurately (von Minckwitz et al, 2012). For those patients in whom a cure is not achieved, the use of trastuzumab and taxanes in the adjuvant setting means that a substantial number of patients presenting with metastatic disease will have already relapsed after completing adjuvant trastuzumab treatment. Therefore the optimal treatment in clinical practice has become more complex, and there are currently few data guiding the choice of treatment for patients who relapse following prior adjuvant trastuzumab (Goel et al, 2011).

In some patients, tumors are unresponsive to initial therapy with trastuzumab and continue to grow during treatment, which is thought to be due to cellular characteristics or mechanisms at the molecular level that make the tumor cells insensitive (Gonzalez-Angulo et al, 2007). Further, some patients will have an early recurrence following treatment: recurrence diagnosed during or within 12 months after adjuvant trastuzumab therapy has been defined as trastuzumab refractory (Awada et al, 2012; Wong et al, 2011). While there are some recent data to support the use of trastuzumab plus taxane for first-line treatment of MBC following relapse that occurred at least 6 months after adjuvant trastuzumab treatment (Lang et al, 2011), patients with a shorter disease-free interval (DFI), as well as patients with unresectable LABC face a poorer prognosis (Greenberg et al, 1996; Faneyte et al, 2004). It may not be appropriate to treat these specific patients with trastuzumab after disease recurrence and in the absence of any trial-based data, lapatinib with chemotherapy is considered the preferred treatment for these patients (Goel et al, 2011).

Once a patient has progressed on or following trastuzumab-based therapy in the first-line MBC setting, treatment options are limited. In addition to extending lifespan, treatment goals are to reduce symptoms and provide patients with the best quality of life for as long as possible. The currently approved combination regimen for the treatment of HER2-positive MBC in second-line treatment, lapatinib plus capecitabine, offers improvement in PFS over single-agent therapies. However it is also associated with a worse safety profile. The established side-effects of conventional chemotherapy (eg, decreased white cell count, alopecia, nausea and vomiting) are combined with AEs specific to the HER2-directed agent lapatinib.

To date most studies in MBC have failed to demonstrate an appreciable difference in symptom reduction and quality

of life between standard of care therapy and experimental agents (Sherrill et al, 2010; Cella et al, 2011; Corey-Lisle et al, 2012), highlighting the inadequacy of currently available regimens in meeting this goal. In general, second-line treatment for MBC shows a lower response rate and a shorter time to progression than first-line treatment and clinical benefit declines with increasing lines of treatment (Awada et al, 2012). Tumors become unresponsive to systemic therapy (Alvarez et al, 2010). Currently there are no approved combination regimens for patients who have received at least two prior HER2-targeted treatment regimens for HER2-positive MBC. While single-agent trastuzumab is approved in the MBC population and is effective (Cobleigh et al, 1999), it has not shown dramatic benefit in patients with advanced breast cancer (Gonzalez-Angulo et al, 2007). Dual HER2-targeted blockade with trastuzumab and lapatinib gave a smaller OS benefit in patients who had received four or more lines of treatment than in those who had received one to three prior lines of treatment (Blackwell et al, 2012). Further, resistance to treatment with lapatinib is also an emerging problem, particularly in patients who have received prior trastuzumab (Gomez et al, 2008; Burstein et al, 2008; Chen et al, 2008]), limiting the potential benefit of lapatinib in later line therapy. There is a high unmet medical need for third-line plus palliative treatment that provides improved efficacy, together with greater safety and tolerability over the currently available treatment options.

Question posée

Quel est votre positionnement par rapport aux rapporteurs ?