

Numero unique de document : GT022013011

Date document : 17 avril 2013

Direction : ONCOH

Pôle : Oncologie/Hématologie

Personne en charge : Pierre DEMOLIS

## Groupe de travail Oncologie/Hématologie – N°1

Séance du mercredi 17 avril 2013 de 14h00 à 18h00 en salle A15

### Programme de séance

	Sujets abordés	Action (pour audition, information, adoption ou discussion)
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Présentation du nouveau GTOH	Adoption
1.2		
<b>2.</b>	<b>Dossiers thématiques</b>	
2.1		
2.2		
<b>3.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (National)</b>	
3.1	CRIZOTINIB PFIZER 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable	Information
3.2	AFATINIB 20, 30, 40, 50 mg/ml, comprimé pelliculé	Information
3.3		
<b>4.</b>	<b>Dossiers Produits – Substances (Europe)</b>	
4.1		
4.2		
<b>5.</b>	<b>Tour de Table</b>	

### Dossier 3.1

<b>Nom du dossier</b>	CRIZOTINIB PFIZER 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

#### Présentation de la problématique

Lors de l'ASCO 2012, le Children Group of Oncology (COG) a présenté les résultats préliminaires d'un essai de phase I d'escalade de doses, actuellement en cours chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs malignes caractérisées par des altérations génétiques de l'ALK

Suite à cette présentation, le projet d'essai clinique AcSé a été discuté entre l'ANSM, l'IGR (Pr Gilles Vassal, Investigateur principal) et Unicancer (promoteur). Il s'agit d'un essai exploratoire, multicentrique, nationale en ouvert évaluant le crizotinib chez des patients (adulte et enfants) porteurs d'une tumeur ALK+ (hors CPNPC), ROS1, C-Met. Cet essai a été déposé pour évaluation le 13.03.13.

Dans l'attente du début effectif d'AcSé, une demande d'ATU de cohorte pour la spécialité Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable a été déposée par Pfizer. Cette cohorte devait permettre une mise à disposition précoce de cette formulation, en pédiatrie dans l'indication suivante :

"Traitement des lymphomes anaplasiques à grandes cellules (ALCL), des neuroblastomes (NB) en rechute ou réfractaires ou des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (TMI) chez des patients pédiatriques pré-traités présentant une mutation ou une amplification (NB) ou un réarrangement (ALCL, TMI) du gène ALK (ALK positif), ne pouvant être inclus dans un essai clinique en cours et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée."

Depuis août 2013, Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable est disponible dans le cadre des ATU nominatives. A ce jour 8 enfants ont bénéficié d'une ATU nominative de cette spécialité (7 neuroblastomes à haut risque et 1 lymphome anaplasique à grandes cellules). Pour 4 de ces enfants, le traitement est en cours depuis plus de 3 mois.

Le crizotinib est un inhibiteur sélectif du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses variants oncogéniques (fusion du gène ALK et certaines mutations d'ALK) induisant une inhibition de la croissance et une apoptose dans des lignées de cellules tumorales présentant des variants de fusion ALK (EML4-ALK ou NPM-ALK) ou présentant une amplification des locus géniques ALK ou c-Met.

La forme gélules (XALKORI) a été obtenue le 23 octobre 2012 Autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée, dans l'indication suivante : Traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.

#### **Proposition à la commission :**

Avis défavorable à la demande d'ATU de cohorte au vue des données trop préliminaires du crizotinib dans les indications pédiatriques revendiquées et car :

1. Crizotinib (gélule et solution buvable) sera disponible dans le cadre d'AcSé.
2. Crizotinib solution buvable est disponible dans le cadre d'une ATU nominative avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) au cas par cas pour les patients qui ne pourraient pas le recevoir dans le cadre d'AcSé

#### Question posée

## Dossier 3.2

<b>Nom du dossier</b>	AFATINIB 20, 30, 40, 50 mg/ml, comprimé pelliculé
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>

### Présentation de la problématique

Les résultats des études Lux-Lung, conduites chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) ont été présentés à différents congrès (l'ASCO, ESMO etc.). En particulier, ceux obtenus dans une population de patients prétraités par chimiothérapie à base de cytostatiques et thérapie ciblée par inhibiteur de tyrosine kinase-EGFR (ITK-EGFR), Lux-Lung<sup>1</sup> et Lux-Lung<sup>2</sup> 5.

Suite à ces résultats :

1. - 35 demandes d'ATU nominatives ont été adressées à l'ANSM, entre Septembre 2011 et Avril 2013. Ces demandes concernaient des patients ayant répondu à un traitement initial par ITK-EGFR et qui présentaient pour certains une modification du profil moléculaire initial de la tumeur avec mise en évidence de la mutation T790 M (mutation de résistance secondaire au ITK ?)  
- 7 patients ont bénéficié d'un traitement par afatinib dans ce cadre, mais un seul patient a été traité plus de 6 mois.
2. Boehringer Ingelheim France a déposé une demande d'ATU de cohorte dans l'indication suivante :

« Traitement des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique qui présente une (des) mutation(s) du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie cytotoxique et de l'erlotinib ou du géfinitib et/ou pour qui aucun autre traitement autorisé n'est disponible. ».

Afatinib est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase anti-EGFR (TKI anti-EGFR). Il appartient à la famille des ErbB et se lie de façon covalente à tous les homo- et hétérodimères formés par les membres de la famille ErbB, EGFR (ErbB1), HER 2 (ErbB2), ErbB3 et ErbB4 et bloque irréversiblement les signaux provenant de ces récepteurs.

Une demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée a été déposée auprès de l'EMA le 28 Août 2012, dans l'indication suivante :

"Treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumours harbour a mutation in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene"

### Proposition à la commission :

Avis défavorable à la demande d'ATU de cohorte dans la population concernée<sup>3</sup> puisque les données disponibles sont insuffisantes pour présumer d'un rapport bénéfice-risque favorable à l'utilisation de l'afatinib :

- pas de bénéfice en termes de survie globale (10,7 mois pour l'afatinib versus 11, 9 mois pour le placebo) (Lux-Lung1),
- aucune corrélation n'a été clairement établie entre l'existence d'une réponse et le profil moléculaire vis-à-vis du gène EGFR, puisque celui-ci n'est pas connu,
- aucune donnée pour affirmer, l'existence d'une corrélation entre l'acquisition d'une résistance secondaire aux TKI-EGFR, l'apparition d'une nouvelle mutation de l'EGFR (T790 M) et une réponse au traitement par afatinib

### Question posée

<sup>1</sup> Étude de Phase IIb/III, internationale, randomisée, en double aveugle de l'afatinib associé à des soins de support versus placebo associé à des soins de support chez des patients atteints d'un CBNPC ayant progressé après au plus 2 lignes de chimiothérapie (dont l'une à base de sels de platine) et après au moins 12 semaines de traitement par ITK-EGFR (erlotinib ou géfinitib)

<sup>2</sup> Étude de phase III, internationale, randomisée de l'afatinib en association hebdomadaire avec du paclitaxel versus une chimiothérapie décidée par l'investigateur après traitement en monothérapie par afatinib chez des patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) après progression antérieure sous erlotinib ou sous géfinitib.

<sup>3</sup> CBNPC prétraités par au moins deux lignes de traitement dont une thérapie ciblée par ITK-EGFR