

GPCO



XIX^{ES}
JOURNÉES
DU GROUPE DE
PHARMACOLOGIE
CLINIQUE
ONCOLOGIQUE

L'UTILISATION HORS AMM DES THÉRAPIES CIBLÉES ORALES : QUID DES ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES

Fanny Leenhardt, Nicolas Prisque, Quentin Thomas, Alexandre Evrard, Marie Vinches, Diego Tosi

Fanny Leenhardt, Pharmacien, MCUPH

Institut du Cancer de Montpellier, Pharmacie, Montpellier
Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Pharmacocinétique, Montpellier
Institut de Recherche en Cancérologie, Montpellier



2023
16 & 17 novembre
STRASBOURG
Hôpital Hautepierre

Hors AMM en cancérologie : pathologie, histologie, ligne, biologie moléculaire,..

Médecine personnalisée et biologie moléculaire

Faisabilité

| Patients entered | Actionable genomic alterations in % patients | Matched drug therapy in % patients with actionable genomic alterations | Matched drug therapy in % patients eligible |
|------------------|--|--|---|
| 18 Trials | 16 Trials | 16 Trials | 15 Trials |
| 40,607 | Median 56% Range 26–90% | Median 24% Range 2–62% | Median 15% Range 1–56% |

Bénéfice et réponse clinique

| Patients entered | Clinical benefit rates in patients with actionable genomic alterations | Clinical benefit rates in all patients eligible | Clinical benefit rates in all patients entered | Objective response rates in patients with actionable genomic alterations | Objective response rates in all patients eligible | Objective response rates in all patients entered |
|------------------|--|---|--|--|---|--|
| 18 Trials | 7 Trials | 6 Trials | 7 Trials | 7 Trials | 7 Trials | 7 Trials |
| 40,607 | Median 30% Range 16–52% | Median 6% Range 1–11% | Median 5% Range 1–7% | Median 14% Range 6–19% | Median 1% Range 1–9% | Median 1% Range 0.5–6% |

Adapted from Dittrich C. *Cancer Treat Rev* 2020;90:102082 and Dittrich Christian for Esmo Oncology Pro

Etude princeps : SHIVA

Hors AMM thérapies orales : 3, 5 ... puis 10% (données ICM)

Impasse thérapeutique ?



Matériel et méthodes

- Etude monocentrique, rétrospective, 7 ans (09/2016 – 09/2023)
- Patients recevant une TCO en raison d'une addiction oncogénique pour un cancer solide, métastatique ou non
- Situation d'Hors AMM (hors ATU/AAC/AAP)
- DPI : prescriptions, la réponse au traitement, la progression de la maladie et les toxicités
- Pas de RCP moléculaire dédiée

Non détaillé :

- Etude Phase II/III disponibles
- Analyse de biologie moléculaire (matériel, analyse, ...)

Résultats (1)

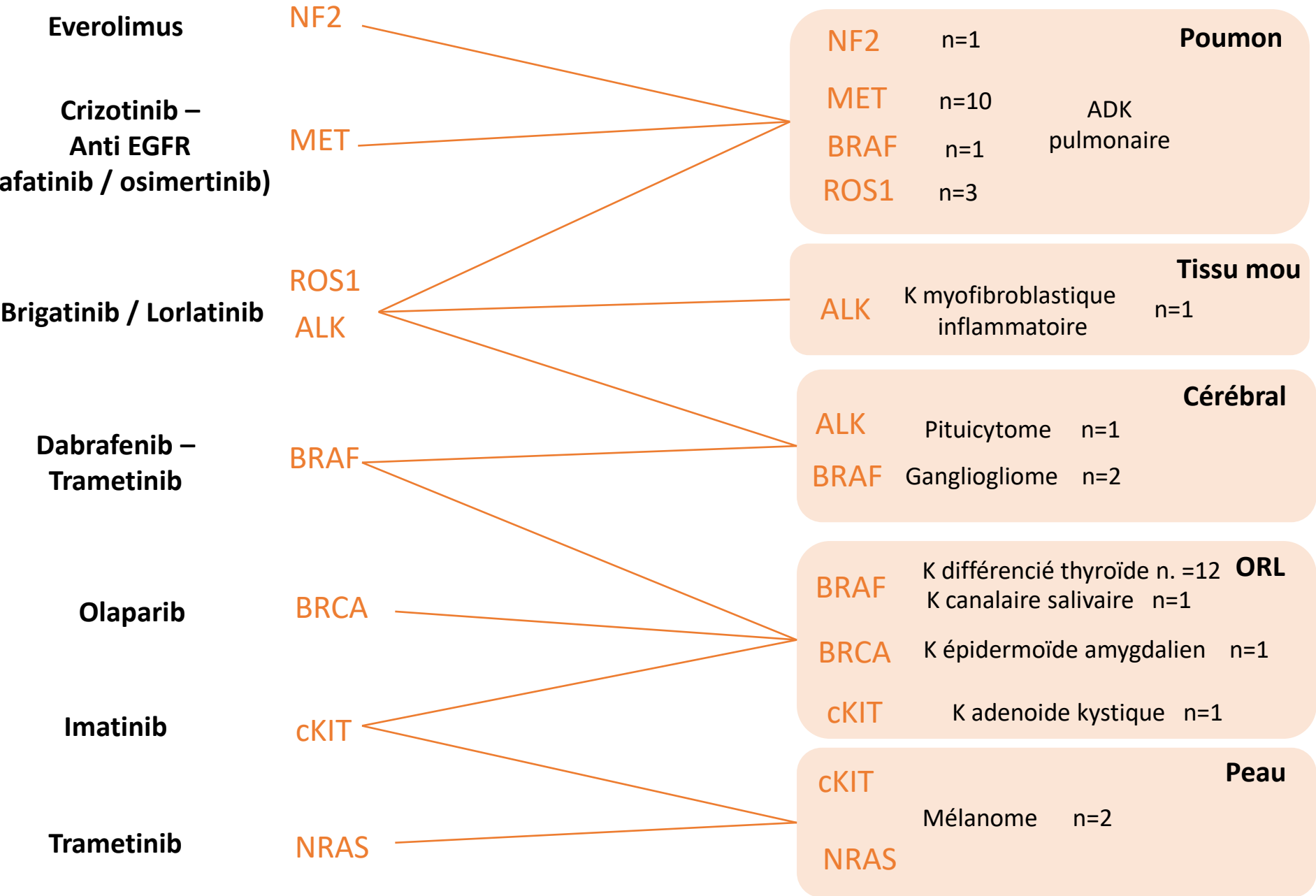
Cohorte : 36 patients au moins une TCO en dehors de l'AMM

9 TCO ou associations

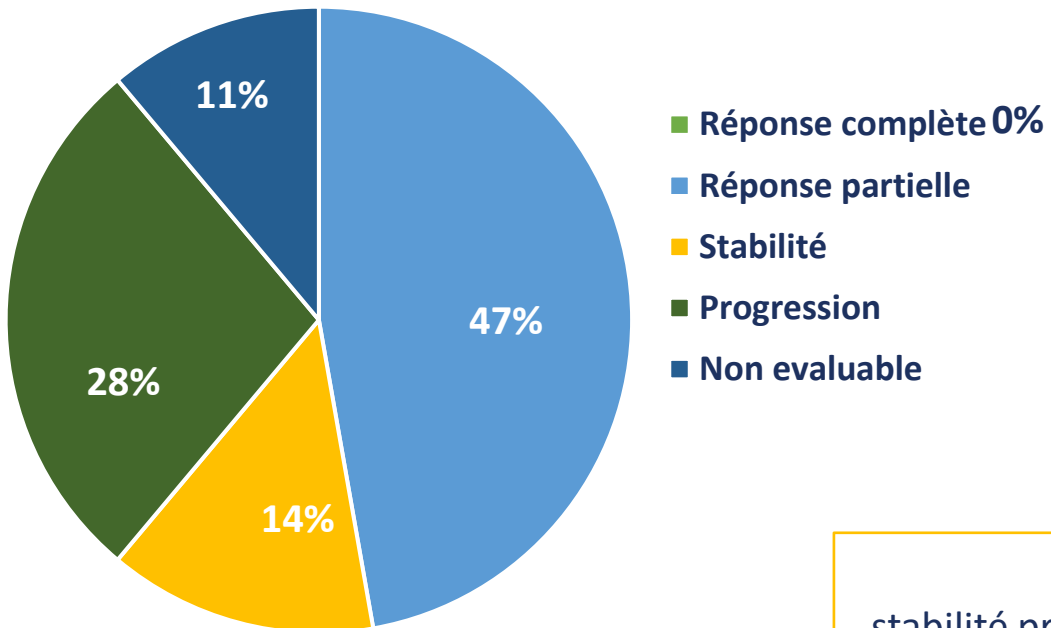
| Nb ligne antérieure (n) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|-------------------------|--------------|------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Nb patient (n) | 5 | 9 | 10 | 5 | 3 | 3 | 1 | 1 |
| | <i>13,8%</i> | <i>25%</i> | <i>27,7%</i> | <i>13,8%</i> | <i>8,3%</i> | <i>8,3%</i> | <i>2,7%</i> | <i>2,7%</i> |

Age : 66 ans moyenne, 71 ans médiane (min 27 – max 84)

Résultats (1)



Résultats (2) : efficacité



47%

Réponse partielle (17/36)
SSP médiane 10,8 mois
(min 1,5 - max 26,3)

Presque 60% **en cours**

TCO concernées : Dabra/Tramé (n=11), Crizo +/- EGFRi (n=4), Lorlatinib (n=1), Brigatinib (n=1)

14%

Stabilité (5/36)
stabilité prolongée (> 6 mois) 60% d'entre eux (3/5)
SSP médiane : 10,7 mois

TCO concernées : Dabra/Tramé (n=1), Crizo +/- EGFRi (n=1), Lorlatinib (n=1)

28%

Progression (11/36)
81% (9/11) progression précoce (< 3 mois)
TCO concernées : toutes

Remarques :
Non évaluable : arrêt pour toxicité précoce (n=3)
Survie globale : non mature

Résultats (2) : efficacité

Dabrafenib – Trametinib : mutation BRAF V600E

Carcinomes différenciés de la thyroïde (n=12) :

- toutes réponses : SSP 9,2 mois (médiane) (8 RP / 2 SD / 1 PD / 1 NE)
- **RP** : SSP 7,14 mois (médiane, *dont 1 arrêt précoce pour toxicité M1*)
- **RP+SD** : SSP 11,3 mois (médiane)

Autre (n=4) : SSP 3,9 mois (médiane) (3 RP / 1 SD)

Dabrafenib – Trametinib

BRAF

Cérébral

Gangliogliome

ORL

K papillaire thyroïde

K canalaire salivaire

66% RP

Crizotinib : MET

Adénocarcinome bronchique n=10

monoT (n=2) ou en association EGFRi (Osimertinib n=6, Afatinib n=2)

- toutes réponses : SSP 8,5 mois (4 RP, 1 SD, 5 PD)
- **RP** : SSP 15,5 mois (médiane)
- **RP + SD** : SSP 13,9 mois (médiane)

40% RP

¾ en association EGFRi

Limite : différentes stratégies (monoT, EGFRi), statut Met (faux positif, faux négatif)

Résultats (3) Tolérance

- Arrêt définitif pour toxicité G3-G4 :
 - **11.1%** (4/36), toutes TCO confondues (3 /DT, 1 imatinib)
 - durée de traitement < 3 mois (8 - 63 jours)
 - ¼ en RP mais toxicité limitante

88,9 % : pas de toxicité limitante à la TCO, poursuite jusqu'à progression de la maladie.

- Focus association : Crizotinib + anti EGFR
- > Apport du suivi thérapeutique pharmacologique



Conclusion

- Hors AMM : pas que en situation d'impasse thérapeutique
- Presque la moitié des patients en réponse partielle **47%**
- Dabrafenib/Tramétinib, 68% de RP, toutes « indications »
- Conditions du succès des essais baskets
 - la tumeur dépend de la voie ciblée
 - la thérapie ciblée inhibe de manière fiable la cible

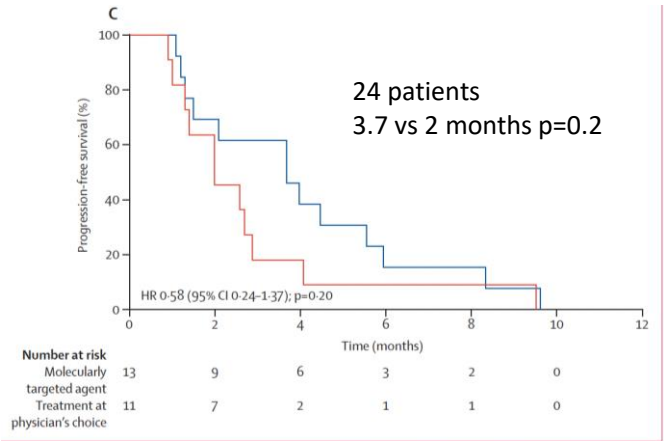


Figure 4: PFS in patients with molecular alterations in RAF/MEK pathway (C).
Le Tourneau C Lancet Oncol. 2015

Response rates to vemurafenib
 in melanomas with BRAF V600E^{mut}: 80%
 in colorectal cancer with BRAF V600E^{mut}: 5%

Prahallad A, et al. Nature 2012;483:100-3

CPC : dabrafenib/trametinib CTD

Dabra/Trame

Clinical Study To Further Evaluate The Efficacy Of Dabrafenib Plus Trametinib In Patients With Rare **BRAF V600E Mutation-Positive** Unresectable or Metastatic **Solid Tumors**. NCT05868629. Promoteur : Novartis. Ouverture fin 2023

Vemu/Cobi@

DETERMINE Trial Treatment Arm 05: Vemurafenib in Combination With Cobimetinib in Adult Patients With **BRAF Positive Cancers**. NCT05768178. England only. Recruiting

Discussion

- Echec des études « agnostique » : des traitements indépendants de la localisation tumorale mais dépendants de l'addiction oncogénique

Entrectinib / Larotrectinib / Selitrectinib (inhibiteur NTRK +++)

Agnosticisme : nom masculin,

Doctrine qui considère que l'absolu est inaccessible à l'esprit humain et qui préconise le refus de toute solution aux problèmes métaphysiques.

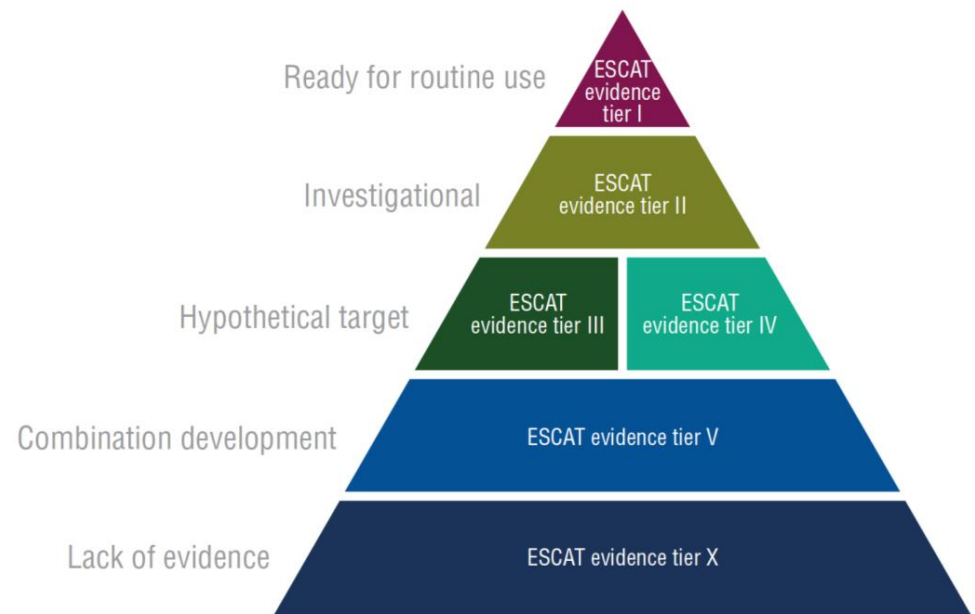
- RCP moléculaire

- Modèle ESCAT

Altérations génomiques = cibles ?

SAFIRO2-BREAST
TCO non efficace si ESCAT > II

Andre F, Nature. 2022 Oct;



GPCO



XIX^{ES}
JOURNÉES
DU GROUPE DE
PHARMACOLOGIE
CLINIQUE
ONCOLOGIQUE

Merci

L'UTILISATION HORS AMM DES THÉRAPIES CIBLÉES ORALES : QUID DES ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES

Fanny Leenhardt, Nicolas Prisque, Quentin Thomas, Alexandre Evrard, Marie Vinches, Diego Tosi

Fanny Leenhardt, Pharmacien, MCUPH



2023
16 & 17 novembre
STRASBOURG
Hôpital Hautepierre

Cohorte ICM reclassifiée selon ESCAT

| | Poumon | |
|---------------------------------------|-----------|--------------------------------|
| Everolimus | NF2 | ADK pulmonaire |
| Crizotinib (MONOTHERAPIE et EGFRi) | MET | ADK pulmonaire |
| | Cérébral | |
| Dabrafenib – Trametinib | BRAF | Gangliogliome |
| Brigatinib | ALK | Pituicytome |
| Lorlatinib | ROS1 | ADK pulmonaire |
| | Tissu mou | |
| Lorlatinib | ALK | K myofibroblastique inflammato |
| | ORL | |
| Dabrafenib – Trametinib | BRAF | K différencié thyroïde |
| Dabrafenib – Trametinib | BRAF | K canalaire salivaire |
| Olaparib | BRCA | K épidermoïde amygdalien |
| Imatinib | cKIT | K adenoïde kystique |
| | Peau | |
| Trametinib | NRAS | Mélanome |
| Imatinib | cKIT | Mélanome |

ESCAT evidence tier
 Ready for routine use (I)
 Investigational (II)
 Hypothetical (III-IV)
 Combination development (V-X)

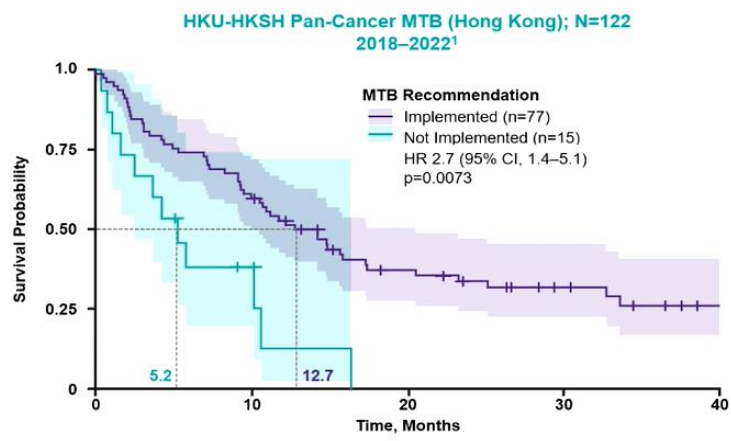
Discussion

- RCP moléculaire
 - Modèle ESCAT
- Altérations génomiques = cibles ?



- Survie Globale

Mateo J, et al. *Annals of Oncology* 2018;29(9):1895-1902. 



Potential Representation on MTB²

- Oncology
- Pathology
- Surgery
- Radiology
- Nursing
- Other specialties, according to need

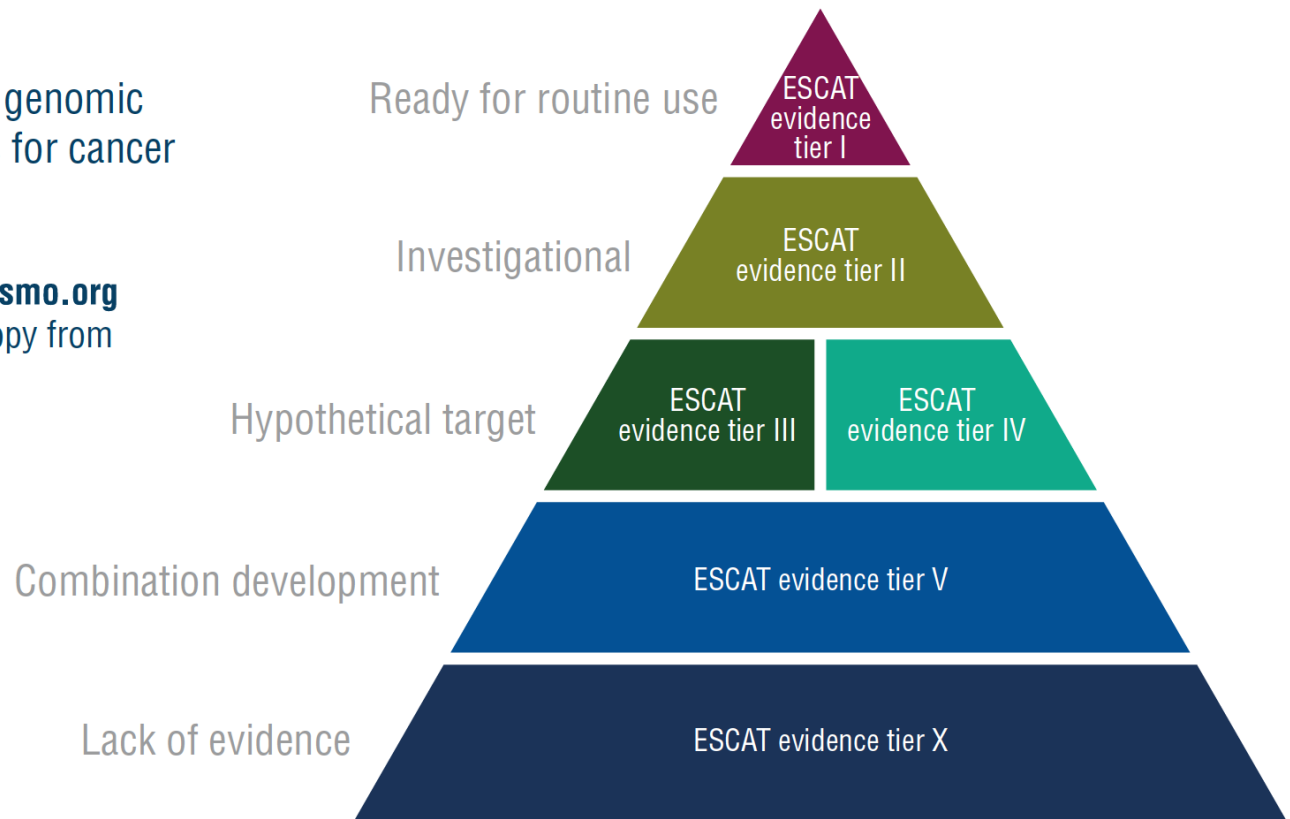
+ Pharmacologue / Pharmacien

Annexes

ESCAT: ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets

A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine.

Read the full article on [esmo.org](https://www.esmo.org) or download your pdf copy from *Annals of Oncology*.



ESCAT: ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets

| | ESCAT evidence tier | | Required level of evidence | Clinical implication |
|-------------------------|---|--|---|---|
| Ready for routine use | I Alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials | I-A | Prospective, randomised clinical trials show the alteration-drug match in a specific tumour type results in a clinically meaningful improvement of a survival end point | Access to the treatment should be considered standard of care |
| | | I-B | Prospective, non-randomised clinical trials show that the alteration-drug match in a specific tumour type, results in clinically meaningful benefit as defined by ESMO MCBS 1.1 | |
| | | I-C | Clinical trials across tumour types or basket clinical trials show clinical benefit associated with the alteration-drug match, with similar benefit observed across tumour types | |
| Investigational | II Alteration-drug match is associated with antitumour activity, but magnitude of benefit is unknown | II-A | Retrospective studies show patients with the specific alteration in a specific tumour type experience clinically meaningful benefit with matched drug compared with alteration-negative patients | Treatment to be considered “preferable” in the context of evidence collection either as a prospective registry or as a prospective clinical trial |
| | | II-B | Prospective clinical trial(s) show the alteration-drug match in a specific tumour type results in increased responsiveness when treated with a matched drug, however, no data currently available on survival end points | |
| Hypothetical target | III Alteration-drug match suspected to improve outcome based on clinical trial data in other tumour type(s) or with similar molecular alteration | III-A | Clinical benefit demonstrated in patients with the specific alteration (as tiers I and II above) but in a different tumour type. Limited/absence of clinical evidence available for the patient-specific cancer type or broadly across cancer types | Clinical trials to be discussed with patients |
| | | III-B | An alteration that has a similar predicted functional impact as an already studied tier I abnormality in the same gene or pathway, but does not have associated supportive clinical data | |
| | IV Pre-clinical evidence of actionability | IV-A | Evidence that the alteration or a functionally similar alteration influences drug sensitivity in preclinical <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> models | Treatment should “only be considered” in the context of early clinical trials. Lack of clinical data should be stressed to patients |
| IV-B | | Actionability predicted <i>in silico</i> | | |
| Combination development | V Alteration-drug match is associated with objective response, but without clinically meaningful benefit | | Prospective studies show that targeted therapy is associated with objective responses, but this does not lead to improved outcome | Clinical trials assessing drug combination strategies could be considered |
| Lack of Evidence | X Lack of evidence for actionability | | No evidence that the genomic alteration is therapeutically actionable | The finding should not be taken into account for clinical decision |

To enquire or ask questions about the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets, please send an email to education@esmo.org

Cohorte ICM reclassifiée selon ESCAT

Poumon

Everolimus

NF2

ADK pulmonaire

Crizotinib (MONOTHERAPIE)

MET

ADK pulmonaire

Cérébral

Dabrafenib – Trametinib

BRAF

Gangliogliome

Brigatinib

ALK

Pituicytome

Lorlatinib

ROS1

ADK pulmonaire

Tissu mou

Lorlatinib

ALK

K myofibroblastique inflammato

ORL

Dabrafenib – Trametinib

BRAF

K différencié thyroïde

Dabrafenib – Trametinib

BRAF

K canalaire salivaire

Olaparib

BRCA

K épidermoïde amygdalien

Imatinib

cKIT

K adenoïde kystique

Peau

Trametinib

NRAS

Mélanome

Imatinib

cKIT

Mélanome

Résultats (3) : efficacité

Durée de la réponse

Cohorte globale (n=X) :

- RP : 303 jours (médiane)
- RP + SD :
- SD

A VOIR !!!!

13 patients encore en cours de ttt, en RP ou SD sur plus de 6 mois

| PFS < 3 mois | PFS < 6 mois | PFS > 6 mois |
|---|---------------------------------|--------------|
| 8 (moyenne 60 jours, mediane 49,5 jours) 100% progression | 4 50% PD 25% SD 25% RP | |
| Peu importe le nombre de ligne anterieure Peu importe l'age (moyenne 68 ans), peu importe la TCO Peu importe l'indication (thyroide, melanome, ORL, | | |

NEW HORIZONS IN THE TREATMENT OF KRAS-DRIVEN NSCLC AND GI CANCERS

Appuyez sur **Échap** pour quitter le mode plein écran

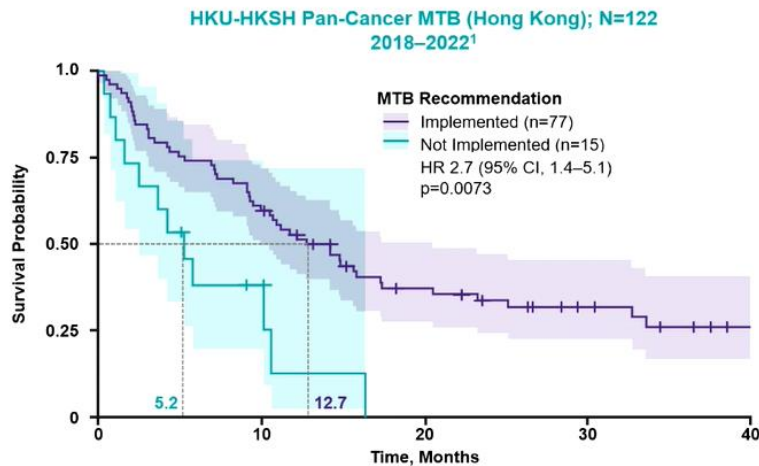
13:00 - 14:30 CHAIR: LUIS PAZ-ARES

Other Considerations for Effective and Accurate Testing Implementation: The Value of Multi-Disciplinary Tumor Boards



Keith Kerr

The key role of biomarker testing in precision medicine



Potential Representation on MTB²

- Oncology
- Pathology
- Surgery
- Radiology
- Nursing
- Other specialties, according to need

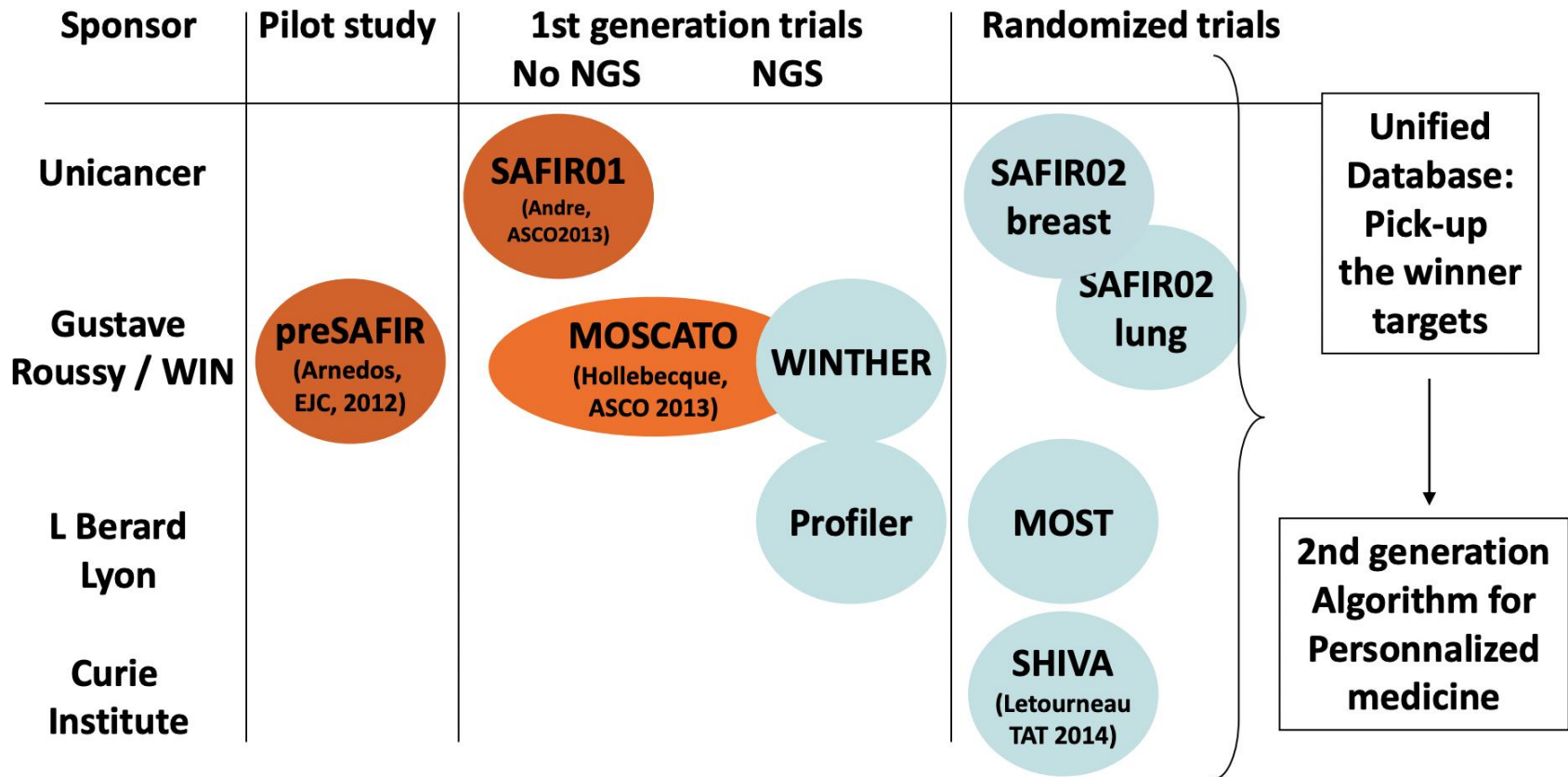


1. El-Holabi A, et al. Lancet Reg Health West Pac 2023. 2. El-Saghir NS, et al. ASCO Educ Book 2014





Ongoing precision medicine programs in France: 9 trials (high throughput genomics)



Overall : >3 000 planned patients (all tumor types), >1 000 already included
Breast Cancer: > 1 000 planned, >90 already treated with targeted therapies

https://www.acadpharm.org/dos_public/SORIA_PrecisionMedecine-AcademiePharmacieV2.pdf

<https://europepmc.org/article/pmc/6453774>

<https://oncologypro.esmo.org/content/download/396422/7708688/1/Tips-Tricks-Basket-Trials.pdf>

- Shiva : [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00188-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00188-6/fulltext)
- Hors AMM cancérologie

<https://pharmaceutiques.com/actualites/en-vue/asco-2022-sacha-un-registre-pour-les-prescriptions-hors-amm-aux-jeunes-patients-cancereux/>

Retour novartis D/T thyroïde

- Voici les infos que j'ai recueillies :
-
- Suite aux résultats de l'étude ROAR (phase 2 dans les cancers rares Braf mutés) , Tafinlar/Mekinist a l'AMM aux US dans le cancer anaplasique de la thyroïde BRAF muté .
- Pas de **demande d'AMM dans cette indication en Europe** et pas de développement clinique en cours dans cette indication. Il n'y a donc **pas d'accès précoce dans cette** indication .
-
- Un des accès compassionnel possible pour des produits enregistrés et commercialisés, est le **Cadre de Prescription Compassionnel** (ex-RTU), qui doit être **sollicitée auprès de l'ANSM par l'INCA ou les centres de référence/ centres de compétence** en charge de la pathologie concernée lorsque le traitement concerne une maladie rare.
- Le laboratoire pharmaceutique titulaire ou exploitant des médicaments ne peut pas être à l'initiative de la demande de CPC .