



Acces aux Agents et Stratégies Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie

Situation dans l'UE et en France



Approbation des Agents Anticancéreux en Europe

Ce qui change en 2005



Evolutions

	Actuelle	A partir de 2005
Procédure	Centralisée & Reconnaissance Mutuelle	Centralisée (2005) + Revue Accélérée + Approbation Conditionnelle
Opérateurs	(Co) rapporteur , experts, TAG-O	(Co) rapporteur , experts, SAG-O
Médicament Orphelin	Désignation (COMP)	+ Recommandation pour l'évaluation (2005)
Texte de Référence	Note for Guidance	NFG révisée
Essais	Loi nationale + Directive	European Directive & LOSP (2004-5)



Deux Nouvelles Procédures (11/2005)

- **Evaluation accélérée (210→150 j)**
 - Peut être initiée par la **CHMP** dans des cas exceptionnels
 - Pour un agent apportant une réponse à un besoin majeur de santé publique
- **Approbation conditionnelle: Art 14 (7)**
 - “Afin de répondre aux attentes légitimes des patients et de prendre en compte les progrès scientifiques et thérapeutiques rapides, procédure d’AMM **temporaire** conditionnée par des obligations **revisables annuellement**”
 - En l’absence de données complètes
 - “**AMM pour un an**”, obligations spécifiques



Nouvelle Législation Pharmaceutique (> 20 Nov 05)

Regulatory (EC) No 76/2004 du 31 Mars 2004

Quels sont les Nouveaux outils Réglementaires pour accélérer une AMM ?

→ **AMM Conditionnelle**

Que reste-t-il de la législation actuelle ?

→ **AMM sous conditions exceptionnelles**



APPROBATION CONDITIONNELLE – Art 14 (7)

- Un concept proche du **fast track approval (FDA)**
 - **Critères cliniques précoces (réponse)**
 - **Critères intermédiaires.**

- **Les données scientifiques usuelles (PFS, OS) seront disponibles secondairement**

- **Réévaluation annuelle du B/R sur la base des essais de confirmation requis**



CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES

– Art 14 (8)

- Cf Annexe 1 de Dir 2001/83, : formulation inchangée
- Dossier scientifique réduit du fait de la rareté de la maladie ou pour **raisons éthiques**
- **Depuis 1995, les critères employés sont ceux maintenant définis pour l' AMM conditionnelle.**
- En 2005, devrait s'adresser aux situations où le **niveau d' information requis pour les AMM usuelles ne sera jamais obtenu.**



Some Approaches to Better Access to Anticancer Agents: compassionate use

- Rendre un produit disponible pour des raisons compassionnelles.
 - à un groupe de patients atteints de maladie chronique ou debilitante
 - ou dont la maladie menace le pronostic vital,
 - et pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
- Le médicament doit faire l'objet
 - D'un dépôt d'AMM
 - D'études cliniques avancées
- Si un pays y fait appel, il doit prévenir l'EMEA



NFG : 5 chapitres

- **Definitions**
- **Études Phase I :**
 - ++ MTD
 - EI aigus
 - PK
- **Études Phase II : ORR/ Dose-RR**
- **Études Phase III :**
comparative/critères « durs »
 - DFS
 - OS
 - RR?
 - Marqueurs?
- **Prérequis AMM**



NFG, révision 2005

Nouveaux éléments introduits

- Cytotoxiques et Non Cytotoxiques
- Etudes chez le sujet âgé
- Geno-phenotypage des cancers
- Absence d'essai comparatif direct
- Conditions de
 - Supériorité
 - Non infériorité
- Critères
 - Censuré et à temps fixe: PFS, OS
 - RR
 - Intermédiaires
- Rôle du conseil scientifique (SAWP)



NFG, révision 2005

Cytotoxiques & Non Cytotoxiques, Essais Exploratoires

	Cytotoxiques	Non Cytotoxiques
Phase I Sujets Critères	Pts MTD,DLT,PK,PD 3-6pts/dose	Pts+VS Exposition optimale doses > requises PK,PD >?
Phase II Critères Methodes	RR Non randomisées? Fenêtre d'opportunité? ++ Mono agent	RR, critères censurés randomisées? Fenêtre d'opportunité? +Combo Exigence de la cible??



Nouvel AAC : Prérequis pour l'AMM

- **Étude(s) comparative(s) randomisée(s) de Phase III, établissant et quantifiant le bénéfice thérapeutique attendu**
 - **Comparateur :**
 - **« traitement standard »**
 - **Stratégie thérapeutique déjà employée (en l'absence de standard) incluant BSC (±traitement spécifique peu toxique)**
- **Choix du Comparateur justifié**



AAC: « situation facile »

- Agent cytotoxique ou antihormonal
- Développement « compliant » à NFG
- Résultats non ambigus:
 - Superiorité
 - Non inferiorité
 - Profil de sécurité favorable
- → Evaluation Positive (Rapporteur An co-rapporteur)
 - CHMP: avis favorable
 - Eventuellement après vote
 - Décision= QC de tout le dossier



AAC: difficultés connues → Conseil Scientifique précoce souhaitable

- ODD
- Agent ciblé
- Etude pivotale à un stade tardif
- Modification d'un standard
 - CRC
 - NSCLC 2ème ligne
- Absence d'étude randomisée.

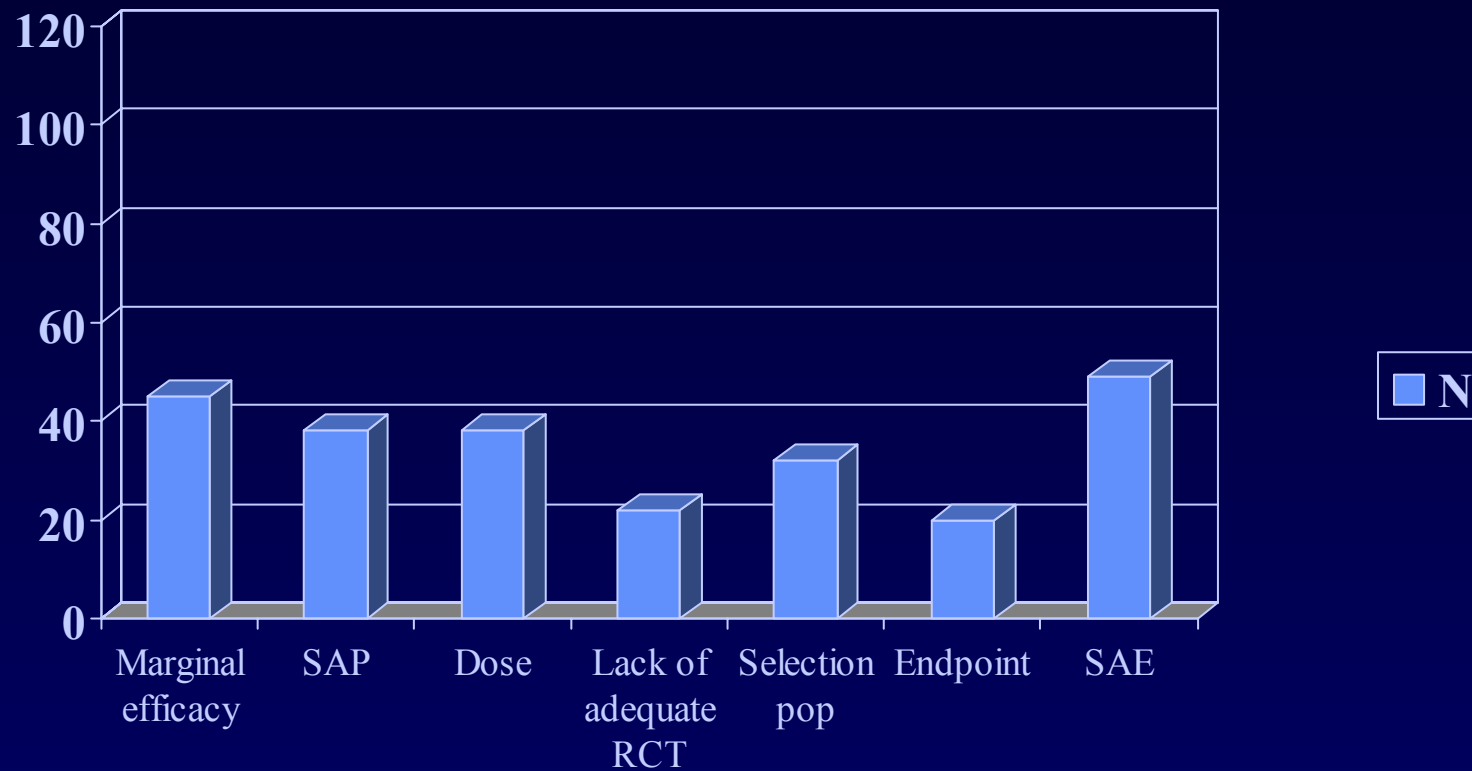


AAC: Non Cytotoxiques Non Antihormonaux

- Conseil scientifique
 - A des étapes très différentes
 - Non contraignant
- Critères PD mal validés et mal compris
- Pas d'indications des prérequis pour les variations ultérieures : trastuzumab et
 - Tous régimes possibles
 - 1ère, 2ème, nième ligne des cancers du sein métastatiques
 - → Intérêt des phase II randomisées



Centralised Procedure 2000-2002: Most frequent Major Objections





EMEA experience in oncology (95-02) Approved anticancer drugs (n=18) and indications

INN	Brandname	Indication(s)
Alemtuzumab	Mabcampath	Leukaemia
Alitretinoin	Panretin	KS
Arsenic trioxide	Trisenox	Leukaemia
Bexarotene	Targetin	Lymphoma
Capecitabine	Xeloda	CRC, MBC
Cytarabine	Depocyte	Lymphoma
Docetaxel	Taxotere	MBC (2), NSCLC
Doxorubicin HCL	Caelyx	KS, MBC (2), Ovary
Doxorubicin HCL	Myocet	MBC
Imatinib mesilate	Glivec	Leukaemia (2), GIST
Paclitaxel	Paxene	KS
Rituximab	Mabthera	Lymphoma (2)
Tasonermin	Beromun	STS
Temoporfin	Foscan	HNSCC
Temozolomide	Temodal	Glioma (2)
Topotecan	Hycamtin	Ovary
Toremifene	Fareston	MBC
Trastuzumab	Herceptin	MBC (2)



EMA experience in oncology (95-02, N=29) Types of applications

Type of application		No.
1 st line treatment	No	17 (59%)
	Yes	12 (41%)
Existing established treatment	No	14 (48%)
	Yes	15 (52%)
Phase III RCT	No	13 (45%)
	Yes	16 (55%)
Primary endpoint	OS	2 (7%)
	PFS	10 (34%)
	RR	17 (59%)



EMA experience in oncology (95-02, N=29) Endpoints of main clinical studies

	Primary endpoint	Phase II	Phase III RCT
No established treatment	RR ^a	11	1 ^c
	PFS	2	
Established treatment	RR ^b		5
	PFS		8
	OS		2

^a outstanding activity (n=6)
rarity (n=4)
high medical need in restricted indication (n=2)

^b supported by PFS/OS/QL data (n=5)

^c topical treatment of cutaneous lesions in AIDS-KS
(vehicle-controlled, double-blind)



SAG et interactions avec la CHMP

- La CHMP crée un noyau (9)
 - Ce groupe élit son président et vice-président
- Le registre des experts est maintenu
 - Le SAG peut choisir des experts dans ce registre (ou en dehors)
 - En fonction des besoins soulevés par les questions de la CHMP
- La CHMP identifie le besoin d'un avis du SAG
 - Fournit au SAG une liste de questions
- Le SAG se réunit pour apporter une réponse à ces questions.



Assurer l'égalité de chances d'accès aux innovations: avant l'AMM

- MA (ATU) ne résume pas les options thérapeutiques validées
- Mais plus grand nombre d'organismes
 - HAS
 - Assurance maladie
 - ARH
 - Sociétés savantes



Assurer l'égalité de chances d'accès aux innovations: après l'AMM

- L'ATU n'est plus applicable
- Initiative de l'InCA: PTT
 - Conjointe InCA, AFSSAPS, HAS
 - + Groupe d'experts ad hoc
- Est-ce applicable à toutes les situations
 - Lourdeur du process
 - Mis en œuvre pour un bénéfice majeur



3 études de prescription

- OMIT Bretagne-Pays de Loire; AP-HP; FNCLCC
- Agents : docetaxel, gemcitabine, irinotecan, oxaliplatinum, paclitaxel, rituximab, trastuzumab
- Constatations
 - 60% des prescriptions en accord avec RCP, 30% « acceptables », 10% inacceptable



Discordances RCP pratique clinique

- Désaccord AFSSAPS & CHMP
- Variations connues en attentes
- Résultats (associations, voir indications) ne conduisant pas à une variation
- Changement notable des pratiques déplaçant B/R d'un agent et d'associations (FU/LV bolus vs. Infusionnel...)
- Agent employé à un stade + tardif qu'indiqué (vinorelbine, gemcitabine et cancer du sein)



Proposals to Establish Guidance: frequent indications

Valid Indication	To be discussed (experts)	Invalid Indication
Positive French Assesement	Presented phase III (access to final study report)	Contraindication
Published phase III	Multiple convergent phase II	Negative Phase III
Metanalysis of data	Use at a later stage	Combo with a contra-indicated agent
	Use in special populations	Absence of data



Proposals to Establish Guidance: rare indications

Valid Indication	To be discussed (experts)	Invalid Indication
Positive French Assesement	Presented phase III (access to final study report)	Contraindication
Published phase III	Use at a later stage	Negative Phase III
Metanalysis of data	Use in special populations	Combo with a contra-indicated agent
Multiple convergent phase II	Case reports	Absence of data



Proposals to Establish Guidance: Methods

- Rules established by a centralized organization
 - Prequisite
 - Experts, COI
 - Authorized communication with AFSSAPS
- Guidance established by working groups
(Regional, learned societies, national)
- The central organization reviews the guidance