



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 5 JANVIER 2022

*sélumétinib*

KOSELUGO 10 mg, gélule

KOSELUGO 25 mg, gélule

Première évaluation

### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement en monothérapie des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus.

### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge

### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de la neurofibromatose de type 1 (NF1) repose sur une surveillance spécifique visant à reconnaître précocement les complications et à les traiter à mesure qu'elles surviennent. Il n'existe pas de traitement curatif.

Aujourd'hui la prise en charge des neurofibromes plexiformes (NFP) de l'enfant consiste soit en une surveillance s'ils sont asymptomatiques, soit une discussion en réunion de concertation

pluridisciplinaire d'une indication chirurgicale en cas d'évolutivité significative de la tumeur et/ou d'apparition d'une symptomatologie attribuable au NFP.

L'exérèse précoce (dans l'enfance) est préconisée par certains afin de limiter l'impact fonctionnel et esthétique surtout quand elle paraît esthétiquement raisonnable et possiblement complète. Le neurofibrome plexiforme peut récidiver au décours du temps et il est parfois nécessaire d'effectuer une ou plusieurs reprises à distance du geste initial.

Pour certains patients, l'exérèse totale des NFP n'est pas réalisable du fait de leur proximité avec des structures vitales ou de leur caractère invasif. Ce geste chirurgical peut provoquer des complications hémorragiques notamment lorsqu'il s'agit des NFP avec des lésions volumineuses et hypervascularisées.

Après une exérèse totale ou partielle, des complications surviennent chez 18 % des patients (paralysies nerveuses, douleurs, troubles de la parole). Le NFP récidive chez 55 % des patients.

L'allogreffe reste d'indication exceptionnelle dans le cadre de neurofibrome plexiforme de la face pour lequel aucune alternative chirurgicale n'est réalisable (destruction fonctionnelle totale de l'orbiculaire des lèvres notamment).

Concernant les traitements médicamenteux, KOSELUGO (sélumétinib) est le seul médicament qui dispose d'une AMM dans le traitement des neurofibromes plexiformes inopérables. De nouvelles options thérapeutiques font actuellement l'objet d'études cliniques dans le traitement des neurofibromes plexiformes (ex : mirdametinib et cabozantinib).

#### **Place de KOSELUGO (sélumétinib) dans la stratégie thérapeutique :**

KOSELUGO (sélumétinib) est le premier représentant de la classe des inhibiteurs sélectifs des protéines kinases MEK (*mitogen activated protein kinase kinase*) 1 et 2, et le seul médicament disposant actuellement d'une AMM en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus (AMM conditionnelle). Il constitue, sur la base des résultats d'une étude non comparative de phase II suggérant un taux de réponse objective de 66 %, une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge des patients atteints de neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables dans un contexte de besoin médical non couvert.

Toutefois, les données étayant son efficacité sont entachées de faiblesses méthodologiques (car issues d'une étude non comparative, critère de jugement principal peu robuste, la non-hiérarchisation des critères secondaires pourtant d'intérêt). De plus, les données de suivi à long terme sont à ce jour limitées (uniquement données à 2 ans disponibles) et son profil de tolérance est marqué par des événements indésirables notamment gastro-intestinaux, cutanés et la nécessité d'une surveillance régulière notamment de la fonction cardiaque et oculaire.

Concernant les modalités de prise et la formulation galénique proposée, la Commission souligne que les modalités de prise de ce médicament peuvent être contraignantes car elles nécessitent que le patient soit à jeun 2 heures avant et 1 heure après la prise du médicament (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). La Commission relève que la nécessité de devoir avaler les gélules ne pouvant pas être ouvertes peut-être un facteur limitant dans la prescription de KOSELUGO (sélumétinib) selon l'âge de l'enfant. Aussi, considérant le risque d'étouffement à cause de la difficulté d'avaler des gélules entières (celles-ci, ne pouvant être ouvertes) chez certains enfants en particulier ceux âgés de < 6 ans, la Commission rappelle que le sélumétinib ne doit pas être administré aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas avaler la gélule entière (voir rubrique 4.2 du RCP). Elle porte une attention particulière sur la mise à disposition rapide d'une forme galénique adaptée aux enfants de moins de 6 ans (formulation en granules en cours de développement, serait soumise à l'EMA en 2024).

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)