

Décision n° 2022.0108/DC/SEM du 31 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KIMOZO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 31 mars 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ORPHELIA PHARMA pour la spécialité KIMOZO, reçue le 14 octobre 2021 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 22 octobre et 3 novembre 2021 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 26 octobre et 5 novembre 2021 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 29 novembre 2021 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 14 janvier 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 28 février 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 22 mars 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 23 mars 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament KIMOZO, dans les indications suivantes :

- « traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction »,
- « traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches ».

Le laboratoire ORPHELIA PHARMA s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament étaient fortement présumées dans les indications suivantes :

« en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témozolomide sous forme de gélule et atteints :

- d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.
- d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches ».

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- Les indications retenues par l'ANSM constituent des maladies graves, rares et invalidantes. Malgré les traitements disponibles, la survie globale à 5 ans est inférieure à 50%, avec 80% de rechutes survenant dans les 2 ans suivant le diagnostic. L'incidence annuelle est comprise entre 25 et 50 cas pour un million
- Il n'existe pas de traitement approprié dans ces indications, dans la mesure où la forme gélule du témozolomide n'est pas adaptée aux enfants de moins de 6 ans et à ceux plus âgés ne pouvant avaler des gélules.
- La mise en œuvre du traitement par KIMOZO peut être différée jusqu'à l'obtention des données permettant de lever les incertitudes majeures actuelles.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant compte tenu des inconnues majeures liées à la transposabilité des données chez l'enfant et de l'absence de donnée de tolérance issue des essais cliniques.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur les deux premiers points.

En revanche, sur les deux derniers points, le collège considère que

- En l'absence de traitement approprié et considérant l'efficacité et la sécurité de ce médicament fortement présumées, la mise en œuvre de ce traitement ne peut être différée.
- Ce médicament est présumé innovant. Il constitue une nouvelle modalité de prise en charge pouvant apporter un changement substantiel aux patients en termes de praticité et commodité d'emploi, par la mise à disposition d'une forme sirop chez des patients pour lequel la forme gélule n'est pas adaptée. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient et ce, malgré l'absence de donnée de tolérance issue des essais cliniques concernant l'utilisation de KIMOZO.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont remplis.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

Kimozo 40 mg/ml, suspension buvable

du laboratoire ORPHELIA PHARMA

dans les indications : « en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témozolomide sous forme de gélule et atteints :

- d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.
- d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière. La prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La secrétaire générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 31 mars 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Témozolomide
KIMOZO 40 mg/mL,****Suspension buvable****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 23 mars 2022**

- Neuroblastome chez l'enfant
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans les indications suivantes : « Kimozo est indiqué en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témozolomide sous forme de gélule et atteints :

- d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction
- d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	10
6.	Recommandation de la Commission	11
7.	Informations administratives et réglementaires	12

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de KIMOZO (témzolomide), suspension buvable, dans les indications :

- ➔ traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction,
- ➔ traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches,

en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament KIMOZO (témzolomide) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce.

L'ANSM a rendu un **avis favorable** sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament en date du 21/03/2022 **uniquement dans l'indication** : « Kimozo est indiqué en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témzolomide sous forme de gélule et atteints :

- d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.
- d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches ». Par conséquent, le présent avis porte sur cette indication restreinte par rapport à la demande du laboratoire.

KIMOZO (témzolomide) ne fait pas l'objet d'un accès compassionnel ou d'une ATU préalable dans les indications faisant l'objet de la présente demande. KIMOZO (témzolomide) ne bénéficie pas d'AMM dans d'autres indications.

2. Indications

➔ Indications concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

Traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction,

Traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches

➔ Autre(s) indication(s) ayant l'AMM non concernée(s) par la demande d'autorisation d'accès précoce

Sans objet.

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP en annexe de l'avis de l'ANSM

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de KIMOZO (témozolomide) dans les indications concernées.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le neuroblastome est une tumeur maligne solide rare touchant majoritairement les jeunes enfants. Dans 90% des cas, le neuroblastome est diagnostiqué avant l'âge de 10 ans, et l'âge médian au diagnostic est de 18 mois¹. L'incidence annuelle est comprise entre 25 et 50 cas pour un million.

Les symptômes dépendent de la localisation tumorale primitive et des éventuelles métastases. La tumeur primitive se développe à partir du système nerveux sympathique (50% à partir des glandes surrénales). La présentation clinique est donc très variable, et peut conduire à des douleurs abdominales, de l'hypertension artérielle, des signes oculaires, des compressions médullaires ...

En pré-traitement, la classification INRG (*International Neuroblastoma Risk Group*) permet de catégoriser la maladie en 4 groupes de risque. Les informations utilisées pour cette classification sont notamment l'extension de la maladie, l'âge, l'histologie et le profil génomique. La prise en charge thérapeutique va dépendre, notamment, du résultat de cette classification¹ :

- Neuroblastome de très bas risque et de bas risque : concernent environ 50% des diagnostics. Une surveillance, une résection chirurgicale ou une chimiothérapie limitée (jusqu'à régression des symptômes cliniques) peuvent être proposées.
- Neuroblastome de risque intermédiaire : une chimiothérapie (entre 2 et 8 cycles) est indiquée. La résection chirurgicale doit être envisagée si possible. Une radiothérapie peut également être proposée.
- Neuroblastome à haut risque : la prise en charge repose sur la séquence : chimiothérapie d'induction, résection chirurgicale, chimiothérapie myéloablatrice (haute-dose), greffe autologue de cellules souches, radiothérapie et traitement d'entretien.

Les neuroblastomes à haut risque représentent entre 30 et 40% des diagnostics^{2,3}.

La spécialité est donc destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans les 2 indications retenue par l'ANSM.

¹ Matthay KK et al. Neuroblastoma. Nat Rev Dis Primers 2016

² Cohn SL et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. J Clin Oncol 2009

³ Herd F et al. A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. Eur J Cancer 2019

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique dans le neuroblastome à haut-risque (commun aux 2 indications évaluées)

La prise en charge du neuroblastome à haut-risque repose sur la stratégie séquentielle suivante, étudiée notamment dans les essais HR-NBL1⁴ et HR-NBL2⁵ :

- Chimiothérapie d'induction : ayant notamment pour objectif de réduire la taille de la tumeur principale et des métastases ;
- Chirurgie de la tumeur primitive ;
- Consolidation : chimiothérapie à haute-dose suivie par une greffe autologue de cellules souches ;
- Radiothérapie du site de la tumeur primitive ;
- Traitement d'entretien ;

En France, l'inclusion systématique des enfants atteints d'un neuroblastome à haut-risque dans le protocole HR-NBL2 est recherchée.

Stratégie thérapeutique en cas de réponse insuffisante ou neuroblastome réfractaire à la chimiothérapie d'induction

Pour les patients ayant une réponse insuffisante ou un neuroblastome réfractaire à la chimiothérapie d'induction, les recommandations du *Children's Cancer and Leukaemia Group neuroblastoma special interest group*⁶, sont les suivantes :

- Inclusion dans l'étude VERITAS⁷, randomisée en 2 groupes, comportant notamment l'association systématique de témozolomide + irinotécan chez tous les patients ;
- Utilisation de l'iode metaiodobenzylguanidine 131 (mIBG) ;
- Utilisation d'autres protocoles de chimiothérapie, hors étude clinique, tels que témozolomide, témozolomide + irinotécan, témozolomide + topotécan ou cyclophosphamide + topotécan. Le choix du protocole dépend notamment du souhait des parents et de l'enfant, de la tolérance antérieure et de la nécessité d'hospitalisation et d'accès veineux central⁸. Le protocole topotécan + vincristine + doxorubicine n'est plus recommandé chez les patients ayant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.

A noter qu'aucune de ces molécules ne possède une AMM spécifique pour le neuroblastome réfractaire ou en réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.

Stratégie thérapeutique en cas de récurrence après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01704716>

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04221035>

⁶ CCLG neuroblastoma special interest group - Statement from CCLG Neuroblastoma SIG: Treatment and management of patients with high-risk neuroblastoma. Disponible en ligne : https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/HR_NB_-_March_2019.pdf (consulté le 04/01/2022)

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03165292>

⁸ CCLG neuroblastoma special interest group – Options for the treatment of patients with relapsed/progressive high-risk neuroblastoma. Disponible en ligne : https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Neuroblastoma_options_3.0_Nov_17.pdf (consulté le 04/01/2022)

Pour les patients ayant une récurrence après la greffe de cellules souches, les recommandations du *Children's Cancer and Leukaemia Group neuroblastoma special interest group*, sont les suivantes :

- Utilisation de protocoles de chimiothérapie, hors étude clinique, notamment témozolomide + irinotécan en cas de récurrence au niveau du système nerveux central, ou témozolomide + topotécan
- La place d'une éventuelle seconde greffe de cellules souches est à discuter au cas par cas (rechute tardive > 5 ans notamment).

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de KIMOZO (témozolomide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés chez les patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque :

- Réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction
- Récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches

4.2.2.1 Médicaments

Aucun médicament ne possède d'AMM spécifique dans la prise en charge du neuroblastome réfractaire ou récidivant chez les enfants âgés de 12 mois et plus.

Les protocoles suivants sont utilisés en hors AMM dans ces indications et sont recommandés par le *Children's Cancer and Leukaemia Group neuroblastoma special interest group* ; ils sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents :

- Témzolomide en monothérapie,
- Témzolomide + irinotécan,
- Témzolomide + topotécan,
- Cyclophosphamide + topotécan,

Concernant l'utilisation d'iode metaiodobenzylguanidine 131 (mIBG), bien que mentionné dans les recommandations anglaises, ce traitement n'est pas considéré comme un standard de traitement en France (**avis d'experts**) et n'est donc pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent.

À noter que DINUTUXIMAB BETA EUSA (dinutuximab bêta) possède une AMM dans le traitement « des patients âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome de haut risque, qui ont précédemment reçu une chimiothérapie d'induction et ont présenté au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que chez les patients ayant un neuroblastome récidivant ou réfractaire, avec ou sans maladie résiduelle. Avant d'initier le traitement d'un neuroblastome récidivant, il convient de stabiliser toute maladie progressant de manière active par d'autres traitements »⁹. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique (nécessité de stabilisation de la maladie par un autre traitement avant l'initiation), il n'est donc pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

⁹ Avis CT du 22/11/2017. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16367_DINUTUXIMAB_BETA_EUSA_PIC_INS_Avis3_CT16367.pdf (consulté le 11/01/2022)

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Soins de support.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à KIMOZO (témzolomide), au regard des connaissances médicales avérées, dans les indications faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Le témzolomide est recommandé dans la majorité des protocoles de chimiothérapie de prise en charge du neuroblastome réfractaire ou récidivant chez les enfants âgés de 12 mois et plus.

Le médicament princeps est le TEMODAL (témzolomide), avec des formes génériques. Il s'agit d'un médicament disponible par voie orale, sous forme de gélule. Cette forme n'est cependant pas adaptée aux jeunes enfants, et l'EMA a souligné le besoin d'une autre forme pharmaceutique pour les enfants entre 3 mois et moins de 6 ans, ou ceux plus âgés ne pouvant pas avaler de gélules¹⁰. En l'absence de forme pharmaceutique adaptée, deux solutions sont décrites en pratique (**avis d'experts**) :

- Ouverture et manipulation du contenu des gélules, pour les mélanger aux aliments afin d'administrer le produit,
- Préparation ponctuelle par les pharmacies à usage intérieur de certains établissements de santé,

En conséquence, chez les enfants de moins de 6 ans, et ceux plus âgés ne pouvant pas avaler de gélules, le TEMODAL (témzolomide) et ses génériques ne sont pas considérés comme des traitements appropriés, compte tenu de la non-accessibilité des préparations ponctuelles pour l'ensemble des patients en France, et de la perte de chance induite par l'ouverture et la manipulation des gélules, non conformes aux recommandations du RCP (**avis d'experts**).

Concernant le protocole cyclophosphamide + topotécan, il n'a pas été retrouvé de donnée suggérant une perte de chance pour les patients par rapport au témzolomide en monothérapie ou en association.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans les indications retenues par l'ANSM.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Bien que la maladie soit grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans les indications retenues par l'ANSM, compte tenu du caractère non présumé innovant du produit du fait de la précocité des données et des incertitudes majeures qui pourront être levées à court ou moyen terme, la Commission considère que la mise en œuvre du traitement par KIMOZO (témzolomide) peut être différée.

¹⁰ EMA – Draft inventory of paediatric therapeutic needs, paediatric oncology. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/draft-inventory-paediatric-therapeutic-needs-paediatric-oncology_en.pdf (consulté le 11/01/2022)

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 21/03/2022 que l'efficacité et la sécurité de KIMOZO (témozolomide), sont fortement présumées dans la sous-indication suivante : « Kimozo est indiqué en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témozolomide sous forme de gélule et atteints :

- d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.
- d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches »

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

KIMOZO (témozolomide) représente une nouvelle option de traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque :

- réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction,
- récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches

4.5.2 Données disponibles

Le laboratoire a fourni des données issues :

- d'une étude de phase 1 (ORP-TMZ-1a), de bioéquivalence, randomisée en cross-over, entre KIMOZO (témozolomide, suspension buvable) et TEMODAL (témozolomide, gélule) **chez des adultes atteints d'un glioblastome ou d'un gliome ;**
- d'une étude observationnelle rétrospective (ROP-TMZ-4) réalisées chez des enfants atteints de neuroblastome en rechute ou réfractaire et ayant reçu du témozolomide sous forme gélule (TEMODAL (témozolomide) ou générique) ou en préparation hospitalière. **Compte-tenu de l'absence de patients traités par KIMOZO (témozolomide) dans cette étude, cette dernière ne sera pas décrite ;**
- de publications concernant l'efficacité et la tolérance du témozolomide dans le traitement du neuroblastome en rechute ou réfractaire de l'enfant. **Compte-tenu de l'absence de patients traités par KIMOZO (témozolomide) dans l'ensemble de ces études, ces dernières ne seront pas décrites ;**

4.5.2.1 Efficacité

Au cours de l'étude ORP-TMZ-1a, les patients ont été randomisés pour recevoir TEMODAL (témozolomide) 200 mg/m² J1 + KIMOZO (témozolomide) 200 mg/m² J2 ou KIMOZO (témozolomide) 200 mg/m² J1 + TEMODAL (témozolomide) 200 mg/m² J2. A noter qu'aucune période de *wash-out* n'a été prévue dans cette étude. Le critère de jugement principal a été le ratio des moyennes géométriques de C_{max} et de l'AUC_{0-t}, ainsi que leur IC90%.

Seul un rapport synthétique a été fourni concernant les résultats de cette étude, le CSR n'étant pas disponible à la date de la présente évaluation. Seuls les résultats d'efficacité concernant 30 patients

(correspondant au nombre de sujets nécessaire, défini a priori) ont été détaillés dans ce rapport. A noter que :

- l'absence de diagramme de flux, ne permettant pas de déterminer si des patients ont été remplacés (possibilité de remplacement prévue par le protocole) ;
- les caractéristiques des patients n'ont pas été décrites (population incluse et selon les groupes), ne permettant pas d'évaluer la qualité de la randomisation, ni la validité externe de cette étude ;

La bioéquivalence a été démontrée chez les 30 sujets analysés, avec un ratio des moyennes géométriques de $C_{max} = 107,62\%$ [IC90% : 98,07-118,09] et de $AUC_{0-t} = 97,18\%$ [IC90% : 95,05-99,35]. A noter que l'EMA recommandent que les IC90% de ces paramètres soient compris entre 80,00% et 125,00% pour les bioéquivalences après une seule dose¹¹.

A noter que l'étude de bioéquivalence ORP-TMZ-1a a été réalisée sur une population différente de la population cible de la demande d'accès précoce. La demande d'accès précoce concerne les enfants âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome. L'étude ORP-TMZ-1a a été réalisée chez des adultes atteints d'un glioblastome multiforme ou d'un gliome de bas-grade, nécessitant un traitement par témozolomide en monothérapie. **La transposabilité des résultats de bioéquivalence de l'étude ORP-TMZ-1a, sur la population cible de la présente demande (enfants de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome) ne peut donc pas être assurée.**

Par ailleurs, cette bioéquivalence chez 30 patients adultes n'a été démontrée que chez des patients recevant une monothérapie par témozolomide. La transposabilité des résultats, lors de l'utilisation du témozolomide en association ne peut donc pas être assurée.

4.5.2.2 Tolérance

Aucune donnée de tolérance n'a été transmise dans le rapport synthétique de l'étude ORP-TMZ-1a. **Par conséquent, il n'existe aucune donnée de tolérance issue des essais cliniques concernant l'utilisation de KIMOZO (témozolomide) à l'appui de ce dossier.**

4.5.3 Plan de développement

Le plan de développement de KIMOZO (témozolomide) est basé sur deux études recommandées par le CHMP, décrites ci-après : une étude de phase 1 de bioéquivalence et de pharmacocinétique chez l'adulte (ORP-TMZ-1a, décrite ci-dessus), et une étude de pharmacocinétique chez l'enfant (ORP-TMZ-1b).

Etude ORP-TMZ-1b¹² : étude de phase 1, monobras, évaluant les paramètres pharmacocinétiques d'une seule dose de KIMOZO (témozolomide) chez 40 enfants âgés de 12 mois et plus, nécessitant un traitement par témozolomide. Il s'agit donc d'une population plus large que la demande d'accès précoce, puisque non limitée aux patients atteints d'un neuroblastome. Cette étude est actuellement en cours. **Aucune donnée relative à cette étude n'a été déposée à l'appui de la présente demande. Les paramètres pharmacocinétique de KIMOZO (témozolomide) chez l'enfant ne peuvent donc pas être évalués.**

¹¹ EMA – Guideline on the investigation of bioequivalence. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf (consulté le 01/03/2022)

¹² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04610736>

4.5.4 Conclusion

KIMOZO (témozolomide) constitue une nouvelle modalité de prise en charge pouvant apporter un changement substantiel aux patients en termes de praticité et commodité d'emploi, par la mise à disposition d'une forme sirop, chez des patients pour lequel la forme gélule n'est pas adaptée (enfant de moins de 6 ans ou en incapacité d'avaler des gélules).

La bioéquivalence de KIMOZO (témozolomide, suspension buvable) par rapport au TEMODAL (témozolomide, gélule) a été démontrée chez 30 adultes atteints d'un glioblastome ou d'un gliome. Cependant, l'absence de données descriptives concernant ces 30 patients ne permet pas d'évaluer la validité externe de cette étude. **De plus, la transposabilité de ces résultats de bioéquivalence, obtenus dans une population d'adulte atteints d'un glioblastome ou d'un gliome ne peut pas être assurée** dans une population d'enfant âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome, **et constitue pour la Commission de la Transparence une inconnue importante.**

Par ailleurs, l'absence de donnée de tolérance issue des essais cliniques concernant l'utilisation de KIMOZO (témozolomide) entraîne une inconnue importante relative à sa tolérance.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes de praticité ou de commodité d'emploi
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☐ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard de l'ensemble de ces éléments, KIMOZO (témozolomide) ne remplit pas le critère de présomption d'innovation.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ Les indications retenues par l'ANSM constituent une maladie grave, rare et invalidante. Malgré les traitements disponibles, la survie globale à 5 ans est inférieure à 50%, avec 80% de rechutes survenant dans les 2 ans suivant le diagnostic. L'incidence annuelle est comprise entre 25 et 50 cas pour un million.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue par l'ANSM, dans la mesure où la forme gélule du témozolomide (TEMODAL et génériques) n'est pas adaptée aux enfants de moins de 6 ans et ceux plus âgés ne pouvant avaler des gélules. L'ouverture et la manipulation des gélules, ou les préparations ponctuelles disponibles de manière hétérogène sur le territoire n'étant pas considérés comme des traitements appropriés.

- ➔ La mise en œuvre du traitement par KIMOZO (témozolomide) peut être différée jusqu'à l'obtention des données permettant de lever les incertitudes majeures actuelles.
- ➔ Ce médicament n'est pas présumé innovant compte tenu des inconnues majeures liées à la transposabilité des données chez l'enfant et de l'absence de donnée de tolérance issue des essais cliniques.

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de KIMOZO (témozolomide) dans l'indication « Kimozo est indiqué en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témozolomide sous forme de gélule et atteints :

- d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.
- d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches ».

6. Recommandation de la Commission

Sans objet.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 29/11/2021 Date de l'avis de l'ANSM : 21/03/2022 Date d'examen et d'adoption : 23/03/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	KIMOZO 40 mg/ml, suspension buvable Flacon de 30 ml
Demandeur	ORPHELIA PHARMA
Classification ATC	L01AX03

KIMOZO 40 mg/mL, 23 mars 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr