Décision n°2023.0220/DC/SEM du 15 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité KIMOZO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 15 juin 2023.

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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé 2022.0108/DC/SEM du 31 mars 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par ORPHELIA PHARMA, reçue le 3 mars 2023 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 15 mars 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 17 et 23 mars 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 24 mars 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 2 juin 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 7 juin 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1er

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 31 mars 2022 à la spécialité KIMOZO du laboratoire ORPHELIA PHARMA dans l'indication « 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 »

est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

La directrice 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 15 juin 2023

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

AVIS SUR LES MEDICAMENTS

témozolomide

KIMOZO, 40 mg/ml

Suspension buvable

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 7 juin 2023

➔ **Neuroblastome chez l'enfant**

Synthèse

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de KIMOZO (témozolomide) 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**.**

Sommaire

1. Contexte 3

2. Environnement médical 4

3. Synthèse des nouvelles données 4

3.1 Etude ORP-TMZ-1a 4

3.2 Etude ORP-TMZ-1b 5

3.3 Données d'utilisation 6

4. Discussion 6

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 7

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante 7

5.2 Absence de traitement approprié 7

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement 7

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent 7

5.5 Recommandations 8

6. Annexes 8

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) **Présentation concernée**	Témozolomide (code ATC : L01AX03) **KIMOZO 40 mg /mL, suspension buvable** Flacon de 20 mL de suspension buvable et 1 seringue graduée (5 ml) – UCD : 3400890022927
Laboratoire	ORPHELIA PHARMA (Exploitant)
Indications concernées par l'évaluation	– Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 31/03/2022[1] en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique 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. » Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 02/06/2023) : « 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 »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	KIMOZO (témozolomide) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce Le laboratoire s'est engagé à déposer une demande d'AMM auprès des autorités compétentes dans un délai maximum de 2 ans à compter de l'octroi de l'autorisation d'accès précoce.
Posologie dans l'indication évaluée	Cf. RCP en annexe de l'avis ANSM.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antinéoplasique alkylant.

[1] KIMOZO – Avis du Collège de la HAS du 31/03/2022. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/kimozo_ap27_decision_et_avisdef_ct.pdf

Mécanisme d'action	Le témozolomide (princeps et génériques) est disponible par voie orale sous la forme de gélules. KIMOZO (témozolomide) est la première présentation du témozolomide sous forme de suspension buvable.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, KIMOZO (témozolomide) ne dispose d'aucune AMM au niveau international.
Autre indications de l'AMM	« Sans objet »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 7 juin 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

Le laboratoire a déposé les nouvelles données suivantes :

- Rapport complet 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 gliobastome ou d'un gliome. Lors de l'examen initial par la Commission de la Transparence, seul un rapport synthétique avait été fourni ;
- Des informations sur une étude étude de phase 1 (ORP-TMZ-1-b), 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 ;
- Les données du rapport de synthèse de l'accès précoce de KIMOZO (témozolomide) ;
- Les données de l'accès compassionnel ;

3.1 Etude ORP-TMZ-1a

Principaux éléments méthodologiques

Il s'agit d'une étude de phase I, en ouvert, randomisée, avec *crossover*, en 2 périodes, dont l'objectif principal était d'évaluer la bioéquivalence entre KIMOZO (témozolomide, suspension buvable) et TEMODAL (témozolomide, gélules).

Les principaux critères d'inclusion étaient : patients adultes, atteints d'un glioblastome ou d'un gliome de bas grade.

Le critère de jugement principal était les paramètres pharmacocinétiques suivants : ratio des moyennes géométriques de C_{max} et de l'AUC_{0-t}, ainsi que leur IC90%.

Les patients étaient randomisés pour recevoir KIMOZO (témozolomide) puis TEMODAL (témozolomide) ou TEMODAL (témozolomide) puis KIMOZO (témozolomide), à dose unique de 200 mg/m^2, à J1 et J2 (1 dose par jour).

Principaux résultats

Au total, 36 patients ont été randomisés et inclus dans l'étude. A noter que le calcul du nombre de sujets nécessaire était fixé à 30 patients.

Six patients ont été exclus de l'étude. Les motifs d'exclusion ont été :

- non-administration des traitements (dû à une non-fonction de la voie veineuse, ne permettant pas des prélèvements fonctionnels),
- événement indésirable (EI) à type de thrombopénie de grade 2 ayant conduit à l'arrêt du traitement (et la non-administration à J2),
- erreur de posologie (500mg administré au lieu de 300 mg),
- prélèvements manquants (estimés proche de la C_{max} estimée),
- 2 patients non à jeun lors d'une des prises de traitement.

Au total, les résultats ont été présentés pour 30 patients. Il s'agissait majoritairement d'hommes (75%), avec un âge médian de 54 ans (min-max : 20-79).

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 l'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 dose. Ces résultats sont similaires à ceux présentés dans l'avis initial d'accès précoce, mais sont cette fois issus du CSR complet de l'étude.

La population de tolérance était composée des 35 patients ayant reçu au moins une dose de traitement. Au total, un événement indésirable (EI) a été rapporté par 5 patients (14%). Aucun EI n'a été considéré comme grave. Il s'agissait d'EI à type de lymphopénie, thrombopénie, diarrhée, nausée ou céphalée. Aucun EI d'intérêt particulier à type de toxicité buccale n'a été rapporté. Tous les EI ont été considérés comme résolus avant la fin de l'étude.

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**.

3.2 Etude ORP-TMZ-1b

Pour rappel, il s'agit d'une 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.

Lors de l'avis initial de la Commission, aucune donnée n'était disponible concernant cette étude.

Le laboratoire a transmis les informations suivantes, sans qu'elles ne puissent être confirmées par un rapport d'étude (CSR) : le recrutement est terminé, 2 DSMB (*data safety monitoring board*) se sont tenus le 16/12/2021 et le 27/09/2022 et « ont conclu à l'absence de problèmes particuliers de sécurité dans le cadre de cette étude. En particulier, aucun risque potentiel important n'a été identifié. »

3.3 Données d'utilisation

3.3.1 Données de l'accès précoce (PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 31/03/2022 au 01/02/2023. Le 1er patient a été inclus le 14/06/2022.

Au total, 25 demandes d'accès précoces ont été reçues, et 15 patients répondant aux critères d'inclusion de l'accès précoce ont été inclus. La population considérée pour la suite de ce chapitre concerne les 15 patients inclus.

L'âge médian était de 4 ans (min-max : 1-9), et il s'agissait en majorité de sexe masculin (73%). Le délai médian depuis le diagnostic était de 6 mois (min-max : 3-36). Il s'agissait d'une maladie métastatique pour 93% des patients. Le neuroblastome était considéré comme réfractaire chez 73% des patients, et récidivant chez 27% des patients.

Au 01/02/2023, seules 2 fiches d'initiation (13%, confirmant l'administration du traitement) et 2 fiches de suivi au 1er cycle (13%) ont été reçues. Un arrêt de traitement a été rapporté.

Aucune donnée de qualité de vie n'était recueillie dans le cadre de l'accès précoce.

Aucune notification de pharmacovigilance n'a été rapportée au cours de la période.

Compte tenu du faible nombre de fiche de suivi reçue, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur l'efficacité et la tolérance des patients traités dans l'accès précoce.

3.3.2 Données de l'accès compassionnel

Une autorisation d'accès compassionnel a été accordée par l'ANSM le 25/05/2022. Cette autorisation concernait les patients âgés de 1 à 6 ans ou patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témozolomide sous forme de gélule :

- déjà sous traitement à base de témozolomide gélules et répondeurs,
- ou en initiation de traitement chez des patients atteints :
    - d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué
    - d'un gliome malin, tel qu'un glioblastome multiforme ou un astrocytome anaplasique, en rechute ou réfractaire après un traitement standard,
    - d'un médulloblastome en rechute ou réfractaire,
    - d'un sarcome d'Ewing en rechute ou réfractaire,
    - d'un rhabdomyosarcome en rechute ou réfractaire.

A noter que cette autorisation d'accès compassionnel n'est pas superposable au libellé de l'accès précoce, ce dernier ne concernant que le neuroblastome. Les données ne seront donc pas présentées.

4. Discussion

A l'appui de cette demande de renouvellement, le laboratoire a notamment fourni les données de tolérance issues de l'étude ORP-TMZ-1a, les conclusions de 2 réunions du DSMB de l'étude ORP-TMZ-1b concluant à « l'absence de problèmes particuliers de sécurité dans le cadre de cette étude » (sans compte rendu ni CSR associé) et les données de tolérance issues de l'accès précoce et d'un accès compassionnel dans d'autres indications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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 l'indication concernée.

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 31/03/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que malgré les traitements disponibles, la survie à 5 ans est inférieure à 50%, avec 80% de rechutes survenant dans les 2 ans suivants le diagnostic. L'incidence annuelle est comprise entre 25 et 50 cas pour un million.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où 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

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible/n'est pas susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, en termes 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 dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert ;

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de KIMOZO (témozolomide) dans l'indication « 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 ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

6. Annexes

© Haute Autorité de santé – juin 2023