

Décision n°2023.0250/DC/SEM du 29 juin 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité DABRAFENIB-TRAMETINIB

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 29 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 demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS pour la spécialité DABRAFENIB-TRAMETINIB reçue le 27 mars 2023 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 avril 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 21 juin 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 21 juin 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament DABRAFENIB NOVARTIS - TRAMETINIB NOVARTIS, dans les indications « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique » et « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie ».

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans ces indications.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de cette association dans les indications considérées étaient fortement présumées.

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

- Les indications visées dans la demande constituent des maladies graves, rares et invalidantes, dès lors que l'incidence des gliomes de bas grade est de l'ordre de 1/100 000 habitants/an et entre 3,34 et 6,09/100 000 habitants/an pour les gliomes de haut grade. Il s'agit de pathologies ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients par leur impact fonctionnel (notamment sur la vision et la motricité). Malgré l'utilisation de chimiothérapie et/ou radiothérapie, les gliomes de haut grade engagent le pronostic vital des patients.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans les indications considérées dans la mesure où la prise en charge des gliomes repose actuellement sur des chimiothérapies, utilisées hors AMM, dont les taux de réponse et les données de survie globale habituellement observés sont faibles.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié dans les indications considérées et que les maladies sont graves, rares et invalidantes.

- Ce médicament est présumé innovant dans les indications considérées étant donné la situation de derniers recours, l'usage pédiatrique, les taux de réponse et les données de survie globale habituellement observés avec les comparateurs cliniquement pertinents qui sont faibles.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

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 :

Trametinib Novartis 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable

Dabrafenib Novartis 10 mg comprimé dispersible

du laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

dans les indications : « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique » et « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie

Ces spécialités relèvent de la catégorie des médicaments soumis à prescription 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 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 29 juin 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

dabrafenib/trametinib

DABRAFENIB NOVARTIS
10mg,

Comprimés dispersibles

TRAMETINIB NOVARTIS
0,05mg/ml,

Poudre pour solution buvable

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

- Gliome
- Enfant (≥ 1 an)

Synthèse

Avis **favorable** à l'autorisation d'accès précoce dans les indications suivantes :

- « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique »
- « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que l'incidence des gliomes de bas grade est de l'ordre de 1/100 000 habitants/an et entre 3,34 et 6,09/100 000 habitants/an pour les gliomes de haut grade. Il s'agit de pathologies ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients par leur impact fonctionnel (notamment sur la vision et la motricité). Malgré l'utilisation de chimiothérapie et/ou radiothérapie, les gliomes de haut grade engagent le pronostic vital des patients.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la prise en charge des gliomes repose actuellement sur des chimiothérapies utilisées dans un cadre hors-AMM, dont les taux de réponse et les données de survie globale habituellement observés sont faibles.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié dans les indications considérées et que les maladies sont graves, rares et invalidantes.

L'association DABRAFENIB NOVARTIS 10 mg (dabrafenib), comprimés dispersibles et TRAMETINIB NOVARTIS 0,05 mg/ml (trametinib), poudre pour solution buvable, est susceptible d'être innovante dans les indications considérées étant donné la situation de derniers recours, l'usage pédiatrique, les taux de réponse et les données de survie globale habituellement observés avec les comparateurs cliniquement pertinents qui sont faibles.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	8
3.	Synthèse des données	8
3.1	Données disponibles	8
3.2	Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1	Etude CDRB436G2201	9
3.3	Profil de tolérance	17
3.3.1	Etude CDRB436G2201	17
3.4	Données d'utilisation	19
3.5	Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	20
3.6	Programme d'études	20
4.	Discussion	21
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	21
5.2	Absence de traitement approprié	22
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	22
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	22
5.5	Recommandations	22

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées*	dabrafenib (L01EC02) – trametinib (L01EE01) DABRAFENIB NOVARTIS 10 mg, comprimés dispersibles – Boite de 35 comprimés dispersibles TRAMETINIB NOVARTIS 0,05 mg/mL, poudre pour solution buvable – Boite d'un flacon de poudre pour solution buvable + un adaptateur PIBA
Laboratoire	Novartis Pharma SAS
Indications concernées par l'évaluation	Indications sollicitées par le laboratoire : – « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique » ; – « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie ». L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans les indications suivantes (21/06/2023) : – « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique » ; – « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie ».
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statuts particuliers Médicament orphelin (09/12/2020) Statut de <i>Breakthrough Therapy</i> de la FDA ATU nominative / Accès compassionnel (17/07/2018) L'association dabrafenib (poudre pour suspension buvable puis sous forme de comprimé dispersible) et trametinib (poudre pour solution buvable) était disponible dans le gliome de bas grade (grade I ou II) avec un diagnostic histologique confirmé localement, chez les patients âgés de 6 à 17 ans, présentant la mutation BRAFV600E, en rechute ou réfractaire dans le cas d'une tumeur non résécable et qui nécessite un traitement par chimiothérapie ou après chimiothérapies standards. L'association était également disponible dans le traitement des enfants et adolescents atteints d'un gliome de haut grade porteurs d'une mutation BRAF V600E.

	A la date du 15/03/2023, 35 patients atteints d'un GBG porteur d'une mutation BRAF V600E et 4 patients atteints d'un GHG porteur d'une mutation BRAF V600E ont reçu l'association dabrafenib/trametinib dans le cadre de l'accès compassionnel. A noter, le dabrafenib et/ou le trametinib (formulation pédiatrique) ont également été mis à disposition dans le cadre d'ATUn et d'AAC pour d'autres indications : – trametinib en monothérapie : gliome de bas grade avec réarrangement de BRAF (1^{ère} ATUn en octobre 2018) et la neurofibromatose de type 1 (1^{ère} ATUn en octobre 2018) ; – dabrafenib en monothérapie : Histiocytose langerhansienne (1^{ère} ATUn en mars 2019) ; – association dabrafenib/trametinib : mélanome, CBNPC et cancer de la thyroïde de l'adulte dans l'incapacité d'avaler des formes orales solides (1^{ère} ATUn en juillet 2021). A la date du 15/03/2023, 156 patients ont été traités par dabrafenib/trametinib dans des indications différentes.
Posologie dans l'indication évaluée	DABRAFENIB 10 mg, comprimés dispersibles La dose recommandée par prise de dabrafenib 10 mg, deux fois par jour est déterminée par le poids. TRAMETINIB 0,05 mg/mL, poudre pour solution buvable La dose recommandée de Trametinib 0,05 mg/mL en une prise par jour est déterminée par le poids.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une association d'un inhibiteur de la sérine-thréonine kinase B-Raf (dabrafenib) et d'un inhibiteur de MEK (trametinib).
Mécanisme d'action	Le dabrafenib est un inhibiteur des protéines kinases RAF. Les mutations oncogéniques de BRAF conduisent à une activation constitutive de la voie RAS/RAF/MEK/ERK. Le trametinib est un inhibiteur allostérique, réversible et hautement sélectif de l'activation du signal régulé par MEK 1 (<i>mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1</i>) et MEK2 et de l'activité des kinases. Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par la kinase ERK (<i>extracellular signal related kinase</i>). Dans les cancers chez l'Homme, cette voie est souvent activée par des formes mutées de BRAF qui activent MEK. Le trametinib inhibe l'activation de MEK par BRAF et inhibe l'activité de la kinase MEK. L'association dabrafenib et trametinib inhibent deux kinases de cette voie, MEK et RAF, conduisant ainsi à l'inhibition concomitante par l'association de la voie de signalisation.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Aux Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM le 16 mars 2023 aux spécialités TAFINLAR (dabrafenib) – MEKINIST (trametinib) seulement dans le traitement du gliome de bas grade. L'indication autorisée est « <i>TAFINLAR (dabrafenib) is indicated, in combination with trametinib, for the treatment of pediatric patients 1 year of age and older with low-grade glioma (LGG) with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy</i> »¹.

¹ Les formes pharmaceutiques concernées sont les comprimés dispersibles pour le TAFINLAR et une solution buvable pour MEKINIST.

- Calendrier d'évaluation
 - Date d'examen et d'adoption : 21 juin 2023.
- Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les tumeurs cérébrales résultent de la prolifération incontrôlée de cellules dans le cerveau ou ses enveloppes. Elles sont dites « primitives », quand elles se développent à partir de cellules existant dans le cerveau (astrocytes, oligodendrocytes ou épendymocytes) ; et « secondaires », (ou « métastases cérébrales ») quand elles résultent de cellules provenant d'un cancer développé aux dépens d'un organe (poumon, sein, rein...) et ayant métastasé au cerveau².

Les tumeurs cérébrales de l'enfant peuvent survenir à tout âge, de la petite enfance à l'adolescence avec un pic entre 0 et 10 ans. Trois grands types de tumeurs, qui regroupent à eux seuls la majorité des tumeurs cérébrales, sont à distinguer : les tumeurs embryonnaires, les tumeurs gliales (ou « gliomes ») et les épendymomes³.

Les tumeurs gliales (aussi appelées « gliomes ») se développent dans les tissus de soutien (cellules gliales) de l'encéphale ou de la moelle épinière. Il existe près d'une vingtaine d'entités différentes de gliomes chez l'enfant. Ce terme recouvre plusieurs types de tumeurs dont l'agressivité est variable, allant des tumeurs bénignes dites de « bas grade » ou tumeurs malignes dites de « haut grade ». Les gliomes qui affectent les enfants sont très différents de ceux qui touchent les adultes³.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Chaque région du cerveau a des fonctions définies et l'apparition d'une tumeur cérébrale a donc des retentissements liés à sa localisation comme des troubles moteurs, cognitifs ou comportementaux. Deux types de symptômes sont à différencier : les symptômes liés directement à la région cérébrale dans laquelle la tumeur s'est développée et, les symptômes indirects associés à une augmentation de la pression (hypertension intracrânienne) et à la compression de toutes les structures du cerveau⁴.

Les symptômes peuvent être des maux de têtes, des nausées et des vomissements, altération de la vision, problème d'équilibre, changement comportemental⁵.

Épidémiologie

Les tumeurs cérébrales sont les tumeurs solides les plus fréquentes chez l'enfant avec 500 nouveaux cas par an en France chez les moins de 18 ans³.

² Association pour la Recherche sur les Tumeurs Cérébrales (ARTC). Les tumeurs cérébrales : Définition. Disponible sur : <https://artc-asso.fr/les-tumeurs-cerebrales/definition/>

³ InCA. Les tumeurs cérébrales. Mise à jour le 7 octobre 2021. Disponible sur : <https://pediatrie.e-cancer.fr/parent/comprendre-le-cancer/les-types-de-cancers-pediatriques/les-tumeurs-cerebrales>

⁴ Institut du cerveau (ICM). Les symptômes et le diagnostic des tumeurs cérébrales. Disponible sur : <https://institutducerveau-icm.org/fr/tumeurs-cerebrales/symptomes/>

⁵ Institut Curie. Cancers de l'enfant : les tumeurs cérébrales. Date : 23/03/2017. Disponible sur : <https://curie.fr/dossier-pedagogique/cancers-de-lenfant-les-tumeurs-cerebrales>

Les gliomes diffus de bas grade représentent environ 15% de toutes les tumeurs gliales avec une incidence de l'ordre de 1/100 000 habitants/an⁶.

Les gliomes de « haut grade » sont les tumeurs malignes primitives du système nerveux central les plus fréquentes avec une incidence qui se situe entre 3,34 et 6,09/100 000 habitants/an⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge des gliomes (bas grade et haut grade) débute par la **résection chirurgicale**. En effet, lorsque l'intervention est possible, l'exérèse complète de la tumeur est envisagée comme seul traitement dans le cas des gliomes de bas grade. En cas de nécessité et dans tous les cas pour les formes de haut grade, la chirurgie peut être complétée par une radiothérapie et/ou une chimiothérapie, en fonction de l'âge du patient⁸.

Les dernières recommandations AURA 2022⁹ décrivent la prise en charge du gliome pédiatrique. Les thérapies recommandées sont majoritairement des thérapies utilisées dans le cadre de recherche clinique. En effet, à l'exception du témozolomide et de la lomustine, aucune AMM n'a été octroyée à un médicament pour le traitement du gliome dans une population pédiatrique. Il est également à noter qu'il existe maintenant une forme liquide du témozolomide adaptée à l'enfant (spécialité KIMOZO accessible en France via l'accès précoce pré-AMM) mais dans une indication différente qu'est le traitement des neuroblastomes. Dans le traitement des gliomes spécifiquement, aucune forme galénique adaptée à la population pédiatrique n'est disponible.

Pour les **gliomes de bas grade**, d'après les recommandations AURA 2022, la première ligne de traitement systémique se définit par l'administration de bevacizumab en cas d'atteinte oculaire, ou de l'association dabrafenib/tramétinib en cas de mutation BRAF V600E. D'autres alternatives sont également disponibles en première ligne pour les patients dont la tumeur ne présente pas cette mutation comme l'utilisation de la vinblastine hebdomadaire (plutôt en cas de neurofibromatose de type 1), de l'association étoposide-vincristine-carboplatine (protocole LGG2004 issu de l'étude LGG2004 ; pour les patients sans fusion de BRAF) ou du tramétinib en monothérapie (préférentiellement chez les patients avec une fusion de BRAF). Le bevacizumab peut être associé à la chimiothérapie en cas de menace visuelle ou fonctionnelle grave. Les recommandations européennes de la SIOP-E (*European Society of Paediatric Oncology*)¹⁰ indiquent qu'une chimiothérapie à base de vincristine et de carboplatine peut être envisagée chez les patients avec une résection incomplète ou en cas d'absence de résection. Une radiothérapie peut également être envisagée chez ces patients, plutôt après l'âge de 10 ans.

Pour les **gliomes de haut grade**, d'après les recommandations AURA 2022, l'alternative préconisée après la chirurgie est l'association témozolomide – radiothérapie. En cas de déficience constitutionnelle des gènes MMR, l'immunothérapie par un anti-PD1 ou l'association cisplatine – irinotecan plus radiothérapie peut être administrée. En cas de pseudoprogression symptomatique, le bevacizumab peut être envisagé. Après rechute ou progression, une seconde chirurgie est discutée. Les alternatives de deuxième ligne sont l'association dabrafenib/trémélimumab (en cas de mutation BRAFV600E), les thérapies ciblées (inhibiteur IDH, inhibiteur EGFR, inhibiteur NTRK, inhibiteur mTOR), la radiothérapie, l'association lomustine/bevacizumab ou l'association rapamycine/irinotécan. A noter, la lomustine a une AMM dans le traitement palliatif ou d'appoint des tumeurs cérébrales (primitives ou métastatiques),

⁶ GHU Paris. Les gliomes de bas grade. Disponible sur : <https://www.ghu-paris.fr/fr/les-gliomes-de-bas-grade>

⁷ Darlix A et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. J Neurooncol. 2017 Feb ; 131(3):525-546

⁸ Gustave Roussy. Gliomes. Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/gliomes>

⁹ AURA. Thesaurus en neuro-oncologie pédiatrique. Version 1.2 du 21/07/2022

¹⁰ Gnekow AK et al. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. Klin Padiatr. 2019 Mai. 231(3) : 107-135.

habituellement utilisée en association avec une radiothérapie et/ou la chirurgie dans le cadre d'une polychimiothérapie.

→ Traitements médicamenteux

Aucun médicament ne dispose d'AMM spécifique de la mutation BRAF V600 dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) qui nécessitent un traitement par voie systémique ; et dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

La prise en charge actuelle^{9,10} du gliome de bas grade chez les patients pédiatriques âgés de 1 an et plus repose sur l'utilisation hors-AMM de chimiothérapie et/ou radiothérapie.

La prise en charge actuelle⁹ du gliome de haut grade chez les patients pédiatriques âgés de 1 an et plus repose essentiellement sur l'utilisation du témozolomide associé à la radiothérapie. La lomustine dispose également d'une AMM dans le traitement palliatif ou d'appoint des tumeurs cérébrales primitives et secondaires, habituellement utilisé en association avec une radiothérapie et/ou la chirurgie dans le cadre d'une polychimiothérapie. Les autres thérapies utilisées sont administrées dans un cadre hors-AMM.

Actuellement, en l'absence de traitement spécifique de la mutation BRAF V600E disposant d'une AMM, la prise en charge des patients porteurs de cette mutation s'effectue avec les traitements des gliomes de haut et bas grades pédiatriques sans addiction oncogénique, c'est-à-dire avec des traitements à base de chimiothérapies (notamment l'association vincristine-carboplatine dans le traitement du gliome de bas grade).

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans le gliome de bas et haut grade chez les patients pédiatriques est actuellement insuffisamment couvert par les chimiothérapies. Par conséquent, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces, bien tolérés et adaptés à la population pédiatrique permettant la survie globale, tout en améliorant la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'association dabrafenib et trametinib repose sur une étude clinique de phase 2 (CDRB436G2201), en ouvert, réalisée chez des enfants et adolescents (1 – 17 ans) atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade ou d'un gliome pédiatrique de haut grade réfractaire. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'activité antitumorale de l'association dabrafenib-trametinib, en termes de taux de réponse objective (TRO) :

- dans une cohorte de patients atteints de gliome de haut grade,
- et dans une autre cohorte de patients atteints de gliome de bas grade, en se comparant à la bichimiothérapie carboplatine-vincristine.

Une étude d'escalade de dose de phase 1/2 (étude CTMT212X2101) a également été fournie par le laboratoire. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, et l'activité clinique du trametinib chez des patients pédiatriques atteints de cancer ou de neurofibrome plexiforme et du trametinib en association avec le dabrafenib chez des patients pédiatriques atteints de cancer BRAFV600+. Compte-tenu de l'objectif principal de l'étude, du caractère exploratoire de l'évaluation de l'efficacité, du faible effectif inclus et des critères d'inclusion non superposables à la présente demande¹¹, l'étude CTMT212X2101 ne sera pas décrite.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CDRB436G2201

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2, multicentrique, ouverte. L'étude était composée de deux cohortes :

- **Cohorte gliome de haut grade (GHG), non comparative**, dont l'objectif principal était d'évaluer l'activité antitumorale de dabrafenib en association avec le trametinib chez 41 enfants et adolescents (1-17 ans) atteints d'un gliome de haut grade muté BRAF V600 réfractaire ou en rechute.
- **Cohorte gliome de bas grade (GBG), comparative, randomisée (2 : 1)** versus la bichimiothérapie vincristine/carboplatine, dont l'objectif principal était de comparer l'activité antitumorale de l'association dabrafenib/trametinib versus carboplatine/vincristine chez 110 enfants et adolescents (1-17 ans) atteints d'un gliome de bas grade muté BRAF V600 après une chirurgie ou ne pouvant faire l'objet d'une chirurgie et devant commencer une 1^{ère} ligne de traitement systémique.

Les critères d'inclusion stipulaient :

- Âge du patient : ≥ 12 mois à < 18 ans. Les patients âgés de moins de 6 ans devaient peser au moins 7 kg au moment de l'inclusion. Les patients âgés de plus de 6 ans devaient peser au moins 10 kg au moment de l'inclusion.
- Présence confirmée localement de la mutation BRAF V600 ;
- Score de performance Karnofsky/Lansky¹² $\geq 50\%$;
- Pour la cohorte GHG : Gliome de haut grade (III ou IV) histologiquement confirmé incluant le xanthoastrocytome pléomorphe et le gangliogliome anaplasique ; en rechute, en progression ou réfractaire à une première ligne de traitement optimale composé d'une chirurgie (biopsie ou résection tumorale), d'une irradiation et/ou chimiothérapie ;
- Pour la cohorte GBG : Gliome de bas grade (I et II) histologiquement confirmé ayant progressé après une résection chirurgicale ou chez des patients ne pouvant bénéficier d'une chirurgie, et devant commencer un premier traitement systémique en raison d'un risque d'atteinte neurologique en rapport avec la progression de la maladie.

Les patients avec des antécédents de tumeurs malignes avec mutation RAS confirmée, fusion BRAF ou de diagnostic connu de neurofibromatose de type 1 (NF1) n'étaient pas inclus dans l'étude.

Traitements reçus

¹¹ Patients présentant une maladie en rechute ou réfractaire à tous les schémas thérapeutiques standard potentiellement curatifs ou ayant une maladie actuelle pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif connu, ou un traitement dont il a été prouvé qu'il prolongeait la survie avec une qualité de vie acceptable.

¹² Score de Karnofsky : indice de performance permettant d'évaluer l'état de santé général du patient et ses activités du quotidien, allant de 0 % (état décédé) à 100 % (état général normal, activité normale)

Score de Lansky : indice de performance permettant d'évaluer l'état de santé général des enfants par les parents.

Cohorte GHG

L'ensemble des patients a été traité par l'association dabrafenib/trametinib :

- Dabrafenib (comprimés dispersibles pour suspension buvable de 10 mg ; ou gélules de 50 mg ou 75 mg) :
 - Enfants < 12 ans : 5,25 mg/kg/jour divisé en 2 doses égales ;
 - Enfants ≥ 12 ans : 4,5 mg/kg/jour divisé en 2 doses égales.

Les comprimés dispersibles étaient préférés pour les enfants < 12 ans et poids > 16 kg ainsi que pour les enfants ≥ 12 ans et poids < 19 kg.

- Trametinib (comprimés de 0,5 mg ou 2 mg ; ou poudre pour solution buvable de 0,05 mg/ml) :
 - Enfants de < 6 ans : 0,032 mg/kg/jour ; en une prise par jour ;
 - Enfants ≥ 6 ans : 0,025 mg/kg/jour ; en une prise par jour.

La poudre pour solution buvable était préférée pour les enfants < 6 ans et poids < 26 kg ainsi que pour les enfants ≥ 6 ans et avec un poids ≥ 10 kg et < 33 kg.

Cohorte GBG

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir le

- **Groupe dabrafenib + trametinib (D+T) :**
 - Dabrafenib (comprimés dispersibles pour suspension buvable de 10 mg ; ou gélules de 50 mg ou 75 mg) :
 - Enfants < 12 ans : 5,25 mg/kg/jour divisé en 2 doses égales ;
 - Enfants ≥ 12 ans : 4,5 mg/kg/jour divisé en 2 doses égales.
 - Les comprimés dispersibles étaient préférés pour les enfants < 12 ans et poids > 16 kg ainsi que pour les enfants ≥ 12 ans et poids < 19 kg.
 - Trametinib (comprimés de 0,5 mg ou 2 mg ; ou poudre pour solution buvable de 0,05 mg/ml):
 - Enfants de < 6 ans : 0,032 mg/kg/jour ; en une prise par jour ;
 - Enfants ≥ 6 ans : 0,025 mg/kg/jour ; en une prise par jour.
 - La poudre pour solution buvable était préférée pour les enfants < 6 ans et poids < 26 kg ainsi que pour les enfants ≥ 6 ans et avec un poids ≥ 10 kg et < 33 kg.
- **Groupe carboplatine + vincristine (C+V) :**
 - Période d'induction : vincristine (1,5 mg/m²), une fois par semaine pendant 10 semaines associée au carboplatine (175 mg/m²), une fois par semaine, aux semaines 1 à 4 puis semaines 7 à 10.
 - Après 2 semaines de repos sans chimiothérapie au minimum, une période de 8 cycles de traitement d'entretien au maximum. Chaque cycle, de 6 semaines, comprenant vincristine, une fois par semaine les 3 premières semaines et carboplatine une fois par semaine les 4 premières semaines, puis 2 semaines de repos sans chimiothérapie.

Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie selon les critères de RANO¹³ ou la perte du bénéfice clinique telle que déterminée par l'investigateur, une toxicité inacceptable, le début d'une nouvelle thérapie antinéoplasique, l'arrêt à la discrétion de l'investigateur ou du patient/tuteur légal, la perte de suivi, le décès, ou l'arrêt de l'étude par le promoteur.

¹³ Critères RANO (*Response Assessment in neuro-oncology*) : échelle permettant de qualifier l'évolution de la maladie en fonction de l'imagerie (IRM) et des caractéristiques cliniques en 4 catégories : réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou progression de la maladie. Les critères RANO sont principalement utilisés pour les tumeurs cérébrales.

Le cross-over était possible pour les patients de la cohorte GBG randomisés dans le bras chimiothérapie (carboplatine/vincristine) afin d'être traités par dabrafenib/trametinib, en cas de progression confirmée par le comité de revue indépendant selon les critères RANO.

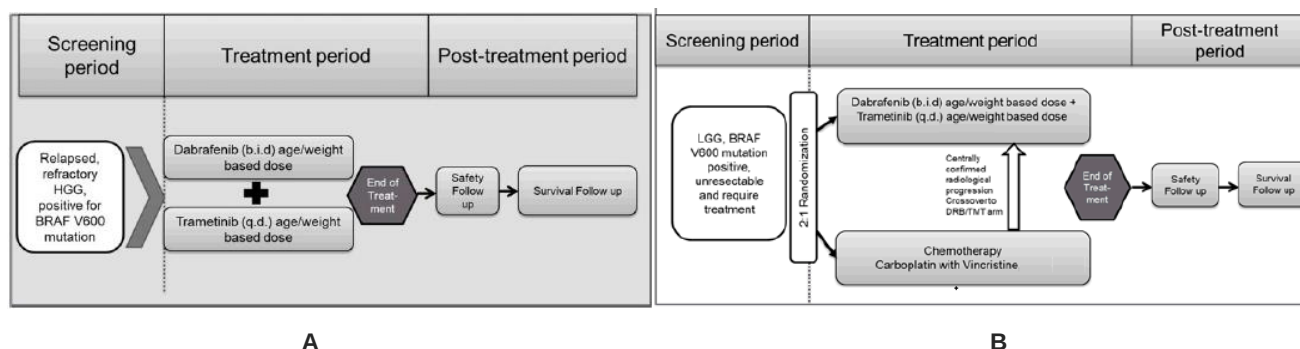


Figure 1. Schéma de l'étude CDRB436G2201 (A. Cohorte GHG et B. Cohorte GBG)

Il est à noter que les formulations galéniques en gélules (dabrafenib) et en comprimés (trametinib) ne correspondent pas aux formes galéniques de la présente demande d'accès précoce, à savoir les comprimés dispersibles et la solution buvable. Le laboratoire a fourni des données de pharmacocinétique actuellement en cours d'évaluation à l'EMA. Le laboratoire indique dans son dossier que les résultats des analyses pharmacocinétiques montrent qu'il n'existe pas de différence entraînant un risque de sur ou sous exposition entre les deux formulations.

Critères de jugement

Cohorte GHG, non comparative

Le critère de jugement principal a été le taux de réponse globale (TRO) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RANO, défini par la proportion de patients présentant la meilleure réponse globale, c'est-à-dire une réponse complète (RC) ou partielle (RP) confirmée selon les critères de RANO (population ITT).

Les critères de jugement secondaires, considérés comme exploratoires, ont été : le TRO évalué par l'investigateur selon les critères RANO, la durée de la réponse (DR), la survie sans progression (SSP), le délai de réponse, le taux de bénéfice clinique et la survie globale (population ITT).

Cohorte GBG, comparative

Le critère de jugement principal a également été le taux de réponse globale (TRO) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RANO.

Pour démontrer une différence de TRO de 30% selon l'évaluation du CRI (sur la base de l'obtention d'un TRO de 50% dans le groupe D+T et de 20% dans le groupe V+C), avec une puissance d'au moins 80%, 102 patients devaient être randomisés dans l'étude selon un ratio 2 :1.

L'analyse a été réalisée avec un test unilatéral du Chi² de Mantel Haenszel et un risque alpha unilatéral de 2,5 % dans la population en intention de traiter.

Les critères de jugement secondaires ont été : le taux de réponse globale (TRO) évalué par l'investigateur selon les critères RANO, la durée de la réponse (DR), la survie sans progression (SSP), la survie globale, le délai de réponse et le taux de bénéfice clinique.

Une approche hiérarchique a été adoptée pour contrôler le risque alpha. Ainsi, la SSP ne pouvait être testée que si l'effet sur le critère de jugement principal (TRO) était statistiquement significatif, puis la

SG si l'effet sur la SSP était également significatif. Aucun autre ajustement de la multiplicité des tests n'était prévu pour les analyses des autres critères secondaires.

Population de l'étude

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Dans la cohorte GHG, à la date du 23/08/2021, 20 patients (48,8 %) avaient arrêté le traitement dont la raison majoritaire était la progression de la maladie, parmi les 41 patients inclus.

Dans la cohorte GBG, 110 patients ont été randomisés dont 73 patients dans le groupe D+T et 37 patients dans le groupe C+V. A la date du 23/08/2021, 33,6 % des patients ont arrêté le traitement dont la raison majoritaire était la progression de la maladie. Neuf patients ont changé de groupe pour passer du groupe C+V au groupe D+T.

Il est à noter que 42 patients ont été traités par les formes liquides de dabrafenib/trametinib (comprimés dispersibles pour suspension buvable et poudre pour solution buvable) et 69 patients par les formes solides (comprimés/gélules).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude CDRB436G2201

	Cohorte GHG N=41	Cohorte GBG Groupe D+T N = 73	Groupe V+C N=37
Age, années			
Médian (min-max)	13,0 (2,0 – 17,0)	10,0 (1,0 – 17,0)	8,0 (1,0 – 17,0)
1 à <6 ans	5 (12,2)	20 (27,4)	14 (37,8)
6 à <12 ans	10 (24,4)	25 (34,2)	11 (29,7)
12 à <18 ans	26 (63,4)	28 (38,4)	12 (32,4)
Sexe, n (%)			
Féminin	23 (56,1)	44 (60,3)	22 (59,5)
Masculin	18 (43,9)	29 (39,7)	15 (40,5)
Score de performance Lansky/Karnofsky – n (%)			
≥ 80	35 (85,4)	71 (97,3)	31 (93,9)
≤ 70	6 (14,6)	2 (2,7)	2 (6,1)
Traitements antérieurs			
Chirurgie	40 (97,6)	62 (84,9)	29 (78,4)
Maladie résiduelle post-chirurgie	25 (61,0)	55 (75,3)	21 (56,8)
Absence de maladie résiduelle post-chirurgie	9 (22,0)	2 (2,7)	0
Données manquantes/Inconnues/Non applicable	6 (14,6)	5 (6,8)	8 (21,6)
Radiothérapie	37 (90,2)	0	0
Chimiothérapie	33 (80,5)	1 (1,4)	0
Témozolomide	22 (53,7)	0	0
Vincristine	5 (12,2)	0	0
Cyclophosphamide	6 (14,6)	0	0
Dexaméthasone	0	1 (1,4)	0

	Cohorte GHG N=41	Cohorte GBG Groupe D+T N = 73	Groupe V+C N=37
Délai entre le diagnostic et la première progression/récurrence, mois			
Médiane (min-max)	10,9 (3,5 – 73,5)	NA	NA
Délai entre la première progression/récurrence et l'inclusion dans l'étude, mois			
Médiane (min-max)	1,7 (0,3 – 18,2)	NA	NA

Cohorte GHG, non comparative

Dans cette cohorte, l'histologie prédominante de la tumeur était le xanthoastrocytome pléomorphe anaplasique (29,3 %) et le gliome diffus de la ligne médiane (9,8 %). Cependant, 51,2 % des tumeurs ont été classifiées « Autre ». La majorité des tumeurs était de grade 3 (46,3 %) ou de grade 4 (24,4 %).

Il est à noter que 73,2% des patients avaient une déviation au protocole. Ces déviations concernaient majoritairement l'utilisation du traitement expérimental (notamment une modification de dose recommandée non suivie pour 12 patients [29,3 %]) ou d'autres types de déviations (notamment une évaluation de la tumeur manquée ou non effectuée dans les délais prévus par le protocole pour 7 patients [17,1 %]).

A l'inclusion, l'âge médian (min – max) des patients inclus était de 13 ans (2 – 17 ans) ; plus de la moitié des patients était de sexe féminin (56,1 %), et la majorité avait un score de Karnofsky/Lansky $\geq$ 80 (85,4 %).

Le délai médian (min – max) entre le diagnostic et la première progression/récurrence était de 10,9 mois (3,5 – 73,5 mois). Le délai médian (min – max) entre la première progression/récurrence et l'inclusion dans l'étude était de 1,7 mois (0,3 – 18,2 mois). Tous les patients inclus dans la cohorte GHG avaient reçu au moins une ligne précédente de traitement antinéoplasique. A l'exception d'un patient, tous les patients (97,6%) avaient précédemment bénéficié d'une chirurgie. La majorité des patients (61,0%) avaient une maladie résiduelle à la suite de la chirurgie. L'absence de maladie résiduelle a été observée chez 22,0 % des patients et la donnée était manquante/inconnue/non applicable pour 14,6 % des patients.

Au total, 90,2% des patients avaient précédemment bénéficié d'une radiothérapie (dont 48,8% en adjuvant) et 80,5% avaient reçu une chimiothérapie (dont 51,2% en adjuvant). Les chimiothérapies les plus fréquemment ($\geq$ 10%) administrées étaient le témozolomide (53,7%), le cyclophosphamide (14,6%) et la vincristine (12,2%). La meilleure réponse après le dernier traitement était une réponse complète pour 2 patients (4,9 %), une réponse partielle pour 11 patients (26,8 %), une maladie stable pour 15 patients (36,6 %) ou inconnue pour 5 patients (12,2 %). De plus, 17 patients (41,5 %) ont subi une chirurgie ou autres actes durant l'étude (majoritairement une dérivation ventriculo-péritonéale).

Cohorte GBG, comparative

Dans cette cohorte, l'histologie prédominante de la tumeur était l'astrocytome pilocytique (30,1 % dans le groupe D+T et 32,4 % dans le groupe C+V), le gangliogliome (28,8 % et 24,3 %) et le gliome de bas grade (sans autre indication ; 19,2 % et 16,2 %). La majorité des tumeurs était de grade 1 (82,2 % dans le groupe D+T et 75,7 % dans le groupe C+V) ou grade 2 (16,4 % et 18,9 %).

Il est à noter que 52,1 % des patients de groupe D+T et 45,9 % des patients du groupe C+V avaient une déviation au protocole. Ces déviations concernaient majoritairement l'utilisation du traitement expérimental (notamment une modification de dose recommandée non suivie pour 12 patients [16,4 %] du groupe D+T et 5 patients du groupe C+V [13,5 %]) ou d'autres types de déviations (notamment une évaluation de la tumeur manquée ou non effectuée dans les délais prévus par le protocole pour 8 patients [11,0 %]).

du groupe D+T et 6 patients du groupe C+V [16,2 %]). A noter, des déviations du protocole causées par la Covid-19 ont été rapportées pour 26 patients (35,6 %) du groupe D+T et 5 patients (13,5 %) du groupe C+V.

A l'inclusion, l'âge médian (min – max) des patients inclus était de 9,5 ans (1 – 17 ans). La proportion de patients âgés de 12 mois à moins de 6 ans était légèrement plus élevée dans le bras C+V que dans le bras D+T (37,8 % versus 27,4 %). Les deux tiers des patients étaient de sexe féminin (60 % dans chaque groupe), et la quasi-totalité avait un score de Karnofsky/Lansky $\geq$ 80 (97,3 % dans le groupe D+T et 94 % dans le groupe C+V).

Le délai médian (min – max) entre le diagnostic et l'inclusion était de 4,9 mois (0,9 – 199,9 mois) dans le groupe D+T et de 2,4 mois (0,7 – 62,2 mois) dans le groupe C+V. L'histologie prédominante de la tumeur était l'astrocytome pilocytique (30,1 % dans le groupe D+T et 32,4 % dans le groupe D+T), le gangliogliome (28,4% et 24,3%) et le gliome de bas grade (sans autre indication ; 19,2% et 16,2%). La majorité des tumeurs était de grade 1 (82,2 % dans le groupe D+T et 75,5 % dans le groupe C+V) ou de grade 2 (16,4 % dans le groupe D+T et 18,9 % dans le groupe C+V). Parmi les patients dont le tissu tumoral a permis l'analyse de la mutation par le CIR (72 patients), 49 patients du groupe D+T (67,1 %) et 20 patients du groupe C+V (54,1 %) avaient une mutation BRAF de type V600E.

La majorité des patients (84,9 % dans le groupe D+T et 78,4 % dans le groupe C+V) avaient précédemment bénéficié d'une chirurgie. La majorité des patients (75,3 % dans le groupe D+T et 56,8 % dans le groupe C+V) avaient une maladie résiduelle à la suite de la chirurgie. Deux patients (2,7 %) du groupe D+T n'avaient pas de maladie résiduelle à la suite de la chirurgie. La donnée était manquante/inconnue/non applicable pour 6,8 % des patients du groupe D+T et 21,6 % du groupe C+V. De plus, 22 patients (30,1 %) du groupe D+T et 19 patients (57,6 %) ont subi une chirurgie ou autres actes durant l'étude (majoritairement un cathétérisme veineux central [5,5 % dans le groupe D+T et 36,4 % dans le groupe C+V], une transfusion [0 % et 9,1 %], une excision de la tumeur [0 % et 6,1 %], une implantation de dispositifs médicaux [0 % et 6,1 %], une dérivation ventriculo-péritonéale [5,5 % et 6,1 %]).

Résultats sur le critère de jugement principal : taux de réponse globale (TRO) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) – population ITT

Cohorte GHG, non comparative

Avec un suivi médian (min-max) de 25,1 mois (11,4 – 41,1 mois), 23 sur les 41 patients de la population ITT, soit 56,1% [IC_{95%} : 39,7 % - 71,5 %], avaient obtenu une réponse objective. Une réponse complète a été rapportée chez 12 patients (29,3 %) et une réponse partielle chez 11 patients (26,8 %).

Tableau 2. Critère de jugement principal : TRO évalué par un CRI – Population ITT (Cohorte GHG)

	Dabrafenib/trametinib N=41
Réponse complète (RC), n (%)	12 (29,3)
Réponse partielle (RP), n (%)	11 (26,8)
Maladie stable (MS), n (%)	5 (12,2)
Progression de la maladie (PD), n (%)	10 (24,4)
Inconnue, n (%)	3 (7,3)
Taux de réponse globale (TRO : CR+PR)	

n (%)	23 (56,1)
IC _{95%}	[39,7 ; 71,5]

Cohorte GBG, comparative

Avec un suivi médian (min-max) de 18,9 mois (7,9 – 35,4 mois), une réponse objective a été obtenue chez 34 patients du groupe D+T (TRO = 46,6% ; [IC_{95%} : 34,6 % - 58,6 %]) et 4 patients du groupe C+V (TRO = 10,8 % ; [IC_{95%} : 3,0 % - 25,4 %]). Une différence significative de 35,8 % a été observée entre les deux groupes : OR = 7,19 ; IC_{95%} [2,3 ; 22,4] ; p<0,001. Une réponse complète a été rapportée chez 2 patients (2,7 %) du groupe D+T et 1 patient (2,7 %) du groupe C+V. Une réponse partielle a été rapportée chez 32 patients (43,8 %) du groupe D+T et 3 patients (8,1 %) du groupe C+V.

Tableau 3. Critère de jugement principal : TRO évalué par un CRI – Population ITT (Cohorte GBG)

	Dabrafenib/trametinib N=73	Carboplatine/vincristine N=37
Réponse complète (RC), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Réponse partielle (RP), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Maladie stable, n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progression de la maladie, n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Inconnu, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2)
Taux de réponse globale (RP+RC) n (%)	34 (46,6)	4 (10,8)
IC _{95%}	[34,8 ; 58,6]	[3,0 ; 25,4]
OR	7,19	
IC _{95%}	[2,3 ; 22,4]	
p-value	<0,001	

Des analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment une analyse utilisant une autre population d'analyse (définie par les patients dont la présence de la mutation BRAF V600E a été déterminée de façon centralisée ; le GHG a été confirmé de façon centralisée, l'évaluation de la tumeur a été faite de manière adéquate à l'initiation, qui ont a priori fait l'objet d'une évaluation de suivi à 8 semaines après l'initiation du traitement à l'étude). Des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse principale ont été observés dans ces analyses de sensibilité.

Résultats sur les critères de jugement secondaire

Cohorte GHG, non comparative

Les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires.

Tableau 4. Résultats sur les critères de jugement secondaires de l'étude CDRB436G2201 (Cohorte GHG)

Critère de jugement	Dabrafenib/trametinib N=41
Taux de réponse globale évalué par l'investigateur	

Critère de jugement	Dabrafenib/trametinib N=41
n (%)	24 (58,5 %)
IC _{95%} [42,1 ; 73,7]	
Durée de la réponse	
Médiane [IC _{95%}], évaluée par un CRI	22,2 mois [7,6 ; NA]
Médiane [IC _{95%}], évaluée par l'investigateur	26,6 mois [14,9 ; NA]
Délai de la réponse	
Médiane (min – max), évaluée par un CRI	1,9 mois (1,0 -10,9)
Médiane (min – max), évaluée par l'investigateur	1,7 mois (0,9 – 5,6)
Survie sans progression	
Médiane [IC _{95%}], évaluée par un CRI	9,0 mois [5,3 ; 24]
Médiane [IC _{95%}], évaluée par l'investigateur	17,1 mois [12,5 ; NA]
Survie globale	
Médiane [IC _{95%}]	32,8 mois [19,2 ; NA]

A noter, 5 patients ont reçu des traitements antinéoplasiques après le traitement. Un patient du groupe D+T a reçu ultérieurement du bévacicumab et de l'irinotécan, et 4 patients du groupe C+V ont reçu ultérieurement du sulfate de vinblastine (2 patients), de la vinblastine (1 patient), du bévacicumab puis D+T (1 patient).

Cohorte GBG, comparative

La signification statistique ayant été atteinte pour le TRO, le critère de jugement secondaire, la survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, a également été testée à un risque alpha unilatéral de 0,025. **L'association dabrafenib/trametinib a démontré sa supériorité par rapport à l'association carboplatine/vincristine sur la survie sans progression : HR = 0,31 ; IC_{95%} [0,17 ; 0,55] ; p < 0,001. La médiane de SSP était de 20,1 mois dans le groupe D+T et de 7,4 mois dans le groupe C+V, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 12,7 mois.**

Compte-tenu des résultats statistiquement significatifs pour la SSP, la survie globale (SG) a également été testée avec un risque alpha unilatéral de 0,025. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes, avec aucun décès dans le groupe D+T et un seul décès dans le groupe C+V.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif :

Tableau 5. Résultats sur les critères de jugement secondaires de l'étude CDRB436G2201 (Cohorte GBG)

Critère de jugement	Dabrafenib/trametinib N=73	Carboplatine/vincristine N=37
Taux de réponse globale évalué par l'investigateur		
n (%)	40 (54,8%)	5 (13,5%)
IC _{95%} [42,7 ; 66,5]	[4,5 ; 28,8]	
OR [IC _{95%}]	7,76 [2,7 ; 22,2]	

Critère de jugement	Dabrafenib/trametinib N=73	Carboplatine/vincristine N=37
Survie sans progression		
n (%)	30 (41,1%)	22 (59,5%)
HR [IC _{95%}]	0,31 [0,17 ; 0,55]	
Médiane [IC _{95%}], évaluée par un CRI	20,1 mois [12,8 ; NA]	7,4 mois [3,6 ; 11,8]
Survie globale		
n (%)	0	1 (2,7%)
HR [IC _{95%}]	NA	
Médiane [IC _{95%}], évaluée par un CRI	NA	NA
Durée de la réponse		
Médiane [IC _{95%}], évaluée par un CRI	20,3 mois [12,0 ; NA] N=34	NA N=4
Médiane [IC _{95%}], évaluée par l'investigateur	NA	NA
Délai de la réponse		
Médiane (min – max), évaluée par un CRI	3,6 mois (1,6 – 13,0)	3,8 mois (3,7 – 5,3)
Médiane (min – max), évaluée par l'investigateur	2,8 mois (1,4 – 20,4)	3,8 mois (1,7 – 6,4)

A noter, des traitements antinéoplasiques post-traitement ont été administrés à 4 patients (9,8 %), notamment le dabrafenib et le trametinib (2 patients [4,9 %] chacun), ainsi que la chloroquine, le sirolimus, le cyclophosphamide, le témozolomide et le panobinostat (1 patient [2,4 %] chacun).

Concernant les 9 patients ayant changé du groupe C+V au groupe D+T, le taux de réponse global évalué par le CRI était de 33,3 % (IC_{95%} [7,5 ; 70,1]) et de 66,7 % (IC_{95%} [29,9 ; 92,5]) selon l'évaluation de l'investigateur.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans la cohorte GBG de l'étude CDRB436A2201 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire *PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2*¹⁴. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude CDRB436G2201

Cohorte GHG, non comparative

¹⁴ *PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2* : questionnaire composé de 3 scores notés de manière indépendante : un score de santé global, un score de fatigue et un score de douleur. Une augmentation du score de santé global indique un meilleur bien être général (santé physique, mentale et sociale) tandis qu'une élévation des scores de douleur et de fatigue indique une aggravation de ces symptômes.

Au total, les 41 patients inclus ont été suivis au cours de l'étude pendant un délai médian (min – max) de 25,1 mois (11,7 – 41,1 mois).

L'ensemble des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les **EI les plus fréquemment rapportés** étaient la fièvre (51,2 %), les céphalées (34,1 %), la sécheresse cutanée (31,7 %), les vomissements (29,3 %), la diarrhée (24,4 %) et les éruptions cutanées (22,0 %).

Des **EI de grades ≥ 3** ont été observés chez 28 patients (68,3 %). Les plus fréquemment signalés étaient les céphalées (9,8 %), les vomissements (4,9 %), la détérioration de l'état de santé général, (4,9 %), l'augmentation de la pression intracrânienne (4,9 %), la crise d'épilepsie (4,9 %) et la diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles (4,9 %).

Des **EI graves (EIG)** ont été rapportés chez 25 patients (61 %). Les plus fréquemment rapportés étaient les céphalées et la fièvre (7,3 %, chacun).

Deux patients (4,9 %) ont arrêté le traitement en raison d'un EI (éruptions cutanées).

Au total, **14 décès (34,1%) sont survenus, dont 12 en raison de la progression de la maladie.**

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés sont décrits dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Evénements indésirables d'intérêt particulier – Cohorte GHG

	Cohorte GHG	
	N=41	
	n (%)	
	<i>Tous grades</i>	<i>Grades ≥ 3</i>
Affections de la peau	34 (82,9)	1 (2,4)
Fièvre	21 (51,2)	2 (4,9)
Événements hémorragiques	12 (29,3)	2 (4,9)
Neutropénie	12 (29,3)	3 (7,3)
Affections oculaires	6 (14,6)	0
Hypersensibilité	5 (12,2)	0
Événements cardiaques	4 (9,8)	1 (2,4)
Affections hépatiques	3 (7,3)	1 (2,4)
Hypertension	3 (7,3)	1 (2,4)
Hyperglycémie	1 (2,4)	0
Pancréatite	1 (2,4)	1 (2,4)

Cohorte GBG, comparative

La durée médiane du suivi (min – max) était de 18,9 mois (7,9 - 35,4 mois).

L'ensemble des patients des deux groupes ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les **EI les plus fréquemment rapportés** étaient la fièvre (68,5 % dans le groupe D+T et 18,2 % dans le groupe C+V), l'anémie (15,1 % et 60,6 %), les vomissements (34,2 % et 48,5 %), la diminution du nombre de neutrophiles (13,7 % et 48,5 %), les céphalées (46,6 % et 27,3 %), les nausées (24,7 % et 45,5 %), la constipation (12,3 % et 36,4 %), la diminution du nombre de globules blancs (11,0 % et 36,4 %), la fatigue (31,5 % et 30,3 %), la neutropénie (13,7 % et 30,3 %) et la diminution des plaquettes (5,5 % et 30,3 %).

Des **EI de grades ≥ 3** ont été observés chez 34 patients (46,6 %) du groupe D+T et 31 patients (91,1 %) du groupe C+V. Les plus fréquemment signalés étaient l'anémie (0 % dans le groupe D+T et 24,2

% dans le groupe C+V), la neutropénie (9,6 % et 30,3 %) et la diminution des neutrophiles (5,5 % et 48,5 %).

Des **EI graves** (EIG) ont été rapportés chez 29 patients (39,7 %) du groupe D+T et 13 patients (39,4 %) du le groupe C+V. Les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre (13,7 % dans le groupe D+T et 18,2 % dans le groupe C+V), les vomissements (4,1 % et 0), l'apnée, l'hydrocéphalie, les convulsions, l'amygdalite et l'infection des voies urinaires (2,7 % et 0 ; chacun).

Trois patients (4,1 %) dans le groupe D+T et 6 patients (18,2 %) dans le groupe C+V ont arrêté le traitement en raison d'un EI.

Au total, **un seul décès** lié à la maladie a été rapporté dans le groupe C+V. Ce patient est décédé au cours de la phase de cross-over.

Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés sont décrits dans le Tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7. Événements indésirables d'intérêt particulier – Cohorte GBG

	Groupe D+T N=73 n (%)		Groupe C+V N=33 n (%)	
	<i>Tous grades</i>	<i>Grades ≥ 3</i>	<i>Tous grades</i>	<i>Grades ≥ 3</i>
Événements hémorragiques	20 (27,4)	0	4 (12,1)	0
Événements cardiaques	3 (4,1)	1 (1,4)	0	0
Affections hépatiques	15 (20,5)	5 (6,8)	10 (30,3)	4 (12,1)
Hyperglycémie	2 (2,7)	0	2 (6,1)	0
Hypersensibilité	11 (15,1)	0	8 (24,2)	2 (6,1)
Hypertension	0	0	1 (3,0)	1 (3,0)
Neutropénie	18 (24,7)	10 (13,7)	27 (81,8)	25 (75,8)
Affections oculaires	7 (9,6)	0	1 (3,0)	0
Pancréatite	3 (4,1)	1 (1,4)	0	0
Pneumopathie et maladie pulmonaire interstitielle	1 (1,4)	0	0	0
Fièvre	50 (68,5)	6 (8,2)	7 (21,2)	1 (3,0)
Affections de la peau	53 (72,6)	2 (2,7)	11 (33,3)	1 (3,0)
Uvéite	2 (2,7)	0	0	0
Thromboembolie veineuse	1 (1,4)	0	1 (3,0)	0

L'effet indésirable « prise de poids » a été identifié lors des études CDRB436G2201 et CTMT212X2101. Cet effet indésirable sera mentionné dans le RCP des deux spécialités DABRAFENIB 10mg et TRAMETINIB 0,05mg/ml.

3.4 Données d'utilisation

L'association dabrafenib (poudre pour suspension buvable puis sous forme de comprimé dispersible) et trametinib (poudre pour solution buvable) était disponible dans le gliome de bas grade (I ou II) avec un diagnostic histologique confirmé localement, chez les patients âgés de 6 à 17 ans, présentant la mutation BRAFV600E, en rechute ou réfractaire dans le cas d'une tumeur non résécable et qui nécessite un traitement par chimiothérapie ou après chimiothérapies standards. L'association était également

disponible dans le traitement des enfants et adolescents atteints d'un gliome de haut grade porteurs d'une mutation BRAF V600E.

A la date du 15/03/2023, 35 patients atteints d'un GBG porteur d'une mutation BRAF V600E et 4 patients atteints d'un GHG porteur d'une mutation BRAF V600E ont reçu l'association dabrafénib/tramétinib dans le cadre de l'accès compassionnel.

Parmi ces patients, une seule observation de pharmacovigilance a été rapportée. Il s'agissait d'une baisse de l'acuité visuelle avec altération du champ visuel chez une patiente âgée de 7 ans ayant un GBG présentant une mutation BRAF V600, traitée par l'association dabrafénib/tramétinib, levothyroxine et mélatonine depuis 9 mois.

A noter, le dabrafénib et/ou le tramétinib (formulation pédiatrique) ont également été mis à disposition dans le cadre d'ATUn et d'AAC pour d'autres indications :

- Tramétinib en monothérapie : gliome de bas grade avec réarrangement de BRAF (1^{ère} ATUn en octobre 2018) et la neurofibromatose de type 1 (1^{ère} ATUn en octobre 2018) ;
- Dabrafénib en monothérapie : Histiocytose langerhansienne (1^{ère} ATUn en mars 2019) ;
- Association dabrafénib/tramétinib : mélanome, CBNPC et cancer de la thyroïde de l'adulte dans l'incapacité d'avaler des formes orales solides (1^{ère} ATUn en juillet 2021).

A la date du 15/03/2023, 156 patients ont été traités par dabrafénib/tramétinib dans des indications différentes.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

L'association dabrafénib-tramétinib est administrée par voie orale, sans nourriture, au moins une heure avant, ou deux heures après un repas.

Le tramétinib est administré à l'aide d'une seringue orale réutilisable, approximativement à heure fixe chaque jour. La dose unique quotidienne de tramétinib sous forme de solution buvable doit être prise tous les jours au même moment que la dose du matin ou du soir de dabrafénib 10 mg.

Si le patient est incapable d'avaler et qu'il a une sonde nasogastrique, la solution buvable de tramétinib et la suspension de comprimés de dabrafénib peut être administré via la sonde. La sonde doit être rincée à l'eau après l'administration de dabrafénib et du tramétinib.

Compte-tenu de l'administration de l'association dabrafénib-tramétinib par voie orale et de la difficulté de mettre en route une chimiothérapie chez les enfants en bas âge (notamment chez le nouveau-né) qui nécessiterait la pause d'une voie veineuse centrale non dénuée d'un risque infectieux sévère, il est attendu une amélioration des conditions de soins par rapport à la chimiothérapie.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

➔ Dans d'autres indications

Une étude (CDRB436G2401) est en cours, ayant pour objectif d'évaluer l'effet à long terme du dabrafénib et/ou du tramétinib chez des patients pédiatriques.

4. Discussion

L'association dabrafenib et trametinib a été évaluée dans une étude de phase 2 (CDRB436A2201), en ouvert, menée dans deux cohortes différentes :

- une cohorte non comparative de 41 enfants et adolescents (1-17 ans) atteints d'un gliome de haut grade muté BRAF V600 réfractaire ou en rechute.
- une cohorte comparative, versus la bichimiothérapie vincristine/carboplatine, de 110 enfants et adolescents (1-17 ans) atteints d'un gliome de bas grade muté BRAF V600 après une chirurgie ou ne pouvant faire l'objet d'une chirurgie et devant commencer une 1^{ère} ligne de traitement systémique.

Au total, cette association a suggéré une efficacité :

- dans le gliome de haut grade muté BRAF V600 réfractaire ou en rechute, avec un taux de réponse globale (critère de jugement principal) de 56,1 % [IC_{95%} : 39,7 % - 71,5 %] ;
- dans le gliome de bas grade muté BRAF V600 après une chirurgie ou ne pouvant faire l'objet d'une chirurgie et devant commencer une 1^{ère} ligne de traitement systémique par rapport à l'association carboplatine/vincristine : taux de réponse globale (critère de jugement principal) de 46,6% ; [IC_{95%} : 34,6 % - 58,6 %] dans le groupe dabrafenib/trametinib et de 10,8 % ; [IC_{95%} : 3,0 % - 25,4 %] dans le groupe carboplatine/vincristine, soit un OR = 7,19 ; [IC_{95%} : 2,3 - 22 %]

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude a été réalisée en ouvert. Un biais d'évaluation sur le recueil de données subjectives est possible. Néanmoins, il est à noter que les résultats sur le critère de jugement principal ont été évalués par un comité de revu indépendant (CRI).
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie.
- l'absence de données comparatives dans le gliome de haut grade.
- un profil de tolérance notamment marqué par les EI de type cutané et la fièvre.

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 l'association DABRAFENIB NOVARTIS (dabrafenib) -TRAMETINIB NOVARTIS (trametinib) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que l'incidence des gliomes de bas grade est de l'ordre de 1/100 000 habitants/an et entre 3,34 et 6,09/100 000 habitants/an pour les gliomes de haut grade. Il s'agit de pathologies ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients par leur impact fonctionnel (notamment sur la vision et la motricité). Malgré l'utilisation de chimiothérapie et/ou radiothérapie, les gliomes de haut grade engagent le pronostic vital des patients.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la prise en charge des gliomes repose actuellement sur des chimiothérapies utilisées dans un cadre hors-AMM, dont les taux de réponse et les données de survie globale habituellement observés sont faibles.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il n'existe pas de traitement approprié dans les indications considérées et que les maladies sont graves, rares et invalidantes.

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

Ce médicament est susceptible d'être innovant dans les indications considérées étant donné la situation de derniers recours, l'usage pédiatrique, les taux de réponse et les données de survie globale habituellement observés avec les comparateurs cliniquement pertinents qui sont faibles.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de l'association DABRAFENIB NOVARTIS 10 mg (dabrafenib), comprimés dispersibles et TRAMETINIB NOVARTIS 0,05 mg/ml (trametinib), poudre pour solution buvable dans les indications :

- « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique »
- « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie ».

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 une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

, 21 juin 2023

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