

Décision n°2024.0117/DC/SEM du 25 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité **FINLEE (dabrafenib) - SPEXOTRAS (trametinib)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 25 avril 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 n°2023.0250 du 29 juin 2023 de la spécialité **DABRAFENIB - TRAMETINIB** ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **FINLEE (dabrafenib)** le 15 novembre 2023 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **SPEXOTRAS (trametinib)** le 5 janvier 2024 ;
Vu les demandes de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentées par le laboratoire **NOVARTIS PHARMA SAS** reçues le 7 décembre 2023 pour la spécialité **FINLEE** et le 10 janvier 2024 pour la spécialité **SPEXOTRAS** ;
Vu les accusés d'enregistrement de demande complète notifiés le 5 janvier pour la spécialité **FINLEE** et le 19 janvier 2024 pour la spécialité **SPEXOTRAS** au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 24 avril 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 29 juin 2023 aux spécialités **FINLEE (dabrafenib) et SPEXOTRAS (trametinib)** du laboratoire **NOVARTIS PHARMA SAS** utilisées en association 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 25 avril 2024.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****dabrafénib, tramétinib****FINLEE 10 mg,
SPEXOTRAS 0,05 mg/mL,****comprimés dispersibles, poudre pour solution buvable****Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce****Adopté par la Commission de la transparence le 24 avril 2024**

1

- Gliome
- Enfant ≥ 1 an

Synthèse

Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de FINLEE (dabrafénib) et de SPEXOTRAS (tramétinib) 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 et ;
- Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade (GHG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
4.	Discussion	6
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	6
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	6
5.2	Absence de traitement approprié	6
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	6
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.5	Recommandations	7

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	dabrafénib (L01EC02) – tramétinib (L01EE01) FINLEE 10 mg, comprimés dispersibles – Boîte de 210 comprimés (CIP : 34009 302 811 9 2) SPEXOTRAS 0,05 mg/mL, poudre pour solution buvable – Flacon de 90 mL (CIP : 34009 302 841 5 5)
Laboratoire	NOVARTIS PHARMA SAS
Indications concernées par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 29/06/2023¹ en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique 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 » – 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 revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. Le laboratoire a déposé une demande d'inscription dans l'indication considérée, sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 5123-2 du présent code et au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale le 14/12/2023 pour la spécialité FINLEE et le 19/01/2024 pour la spécialité SPEXOTRAS.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Dates initiales (procédures centralisées) : 15/11/2023 (FINLEE) et 05/01/2024 (SPEXOTRAS)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Statuts particuliers – Médicament orphelin (09/12/2020 pour dabrafénib et pour tramétinib) – ATU nominative / accès compassionnel (depuis juillet 2018) – Accès précoce depuis le 29/06/2023
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée par prise deux fois par jour de FINLEE est déterminée selon le poids. La dose recommandée en une prise par jour de SPEXOTRAS est déterminée selon le poids également.

¹ 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 disponible sur [Microsoft Word - DC 2023 0250 SEM DABRAFENIB TRAMETINIB AAP PRE AMM AP210 CD 20230629 VD \(has-sante.fr\)](#)

	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Tramétinib est un inhibiteur de protéine kinase MEK et dabrafénib est un inhibiteur de la sérine-thréonine kinase B-Raf (BRAF).
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : - Pour l'Europe : évaluation de la prise en charge non encore débutée - Pour les Etats-Unis : prise en charge des gliomes de bas grade mutés BRAF V600E chez des patients âgés de 1 an et plus et nécessitant un traitement par voie systémique. La FDA a autorisé de manière conditionnelle l'utilisation dans l'indication plus large « traitement de tumeurs solides porteuses de la mutation BRAF V600E non résécable ou au stade métastatique ayant progressé après un traitement antérieur et en l'absence d'une autre option thérapeutique satisfaisante ».
Autre(s) indication(s) de l'AMM	Sans objet
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 24 avril 2024. – 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

3.1 Nouvelles données cliniques

Le laboratoire a déposé une demande d'inscription dans l'indication considérée, qui est actuellement en cours d'évaluation par la Commission. Le laboratoire a déposé, en plus des données déjà évaluées en juin 2023, des comparaisons indirectes qui seront présentées dans l'avis de demande d'inscription pour le droit commun.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 29/06/2023 au 29/12/2023. L'accès précoce a effectivement débuté le 28/08/2023. Plusieurs patients étaient déjà sous traitement depuis l'accès compassionnel.

Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande: 38 patients (35 patients inclus dont 29 depuis l'accès compassionnel) – la fiche d'initiation : 34 patients (considérés comme exposés au traitement) – au moins une fiche de suivi : 11 patients
Durée médiane d'exposition au traitement	12,09 mois
Nombre de patients toujours sous traitement	Au 23/04/2024 : 38 patients

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 35 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge moyen était de 8,8 ans, 51,4% étaient de sexe masculin. Au total, 34 patients étaient atteints d'un gliome de bas grade porteur de la mutation BRAF V600E.

A la date du 23/04/2024, 38 patients (dont 3 atteints d'un gliome de haut grade) étaient toujours suivis dans le cadre de l'accès précoce.

Pour les 34 patients atteints d'un gliome de bas grade, le motif d'instauration de traitement le plus fréquent était la progression radiologique (61,8%) suivi de la progression clinique (50%). Environ un quart des patients présentait comme motif d'initiation des troubles de l'acuité visuelle (29,4%) ou des symptômes neurologiques (23,5%). Aucun patient n'a présenté de syndrome diencephalique.

Le patient atteint d'un gliome de haut grade a été précédemment traité par vinblastine, et rapportait des signes neurologiques, un syndrome diencephalique et des effets de pression de la masse tumorale au moment de la demande d'accès à dabrafénib-tramétinib.

Les prescripteurs étaient des onco-pédiatres ou des hémato-onco-pédiatres pour la totalité, exerçant pour environ la moitié en CHU (46,2 %) ou en centre de lutte contre le cancer (38,5%). Quasiment un tiers des demandes émanaient des DOM-TOM (26,9%).

Conditions d'utilisation du médicament

Les posologies de ces deux traitements sont fonction du poids du patient ; elles ont toutes été respectées à l'exception d'un patient âgé de 16 ans pour lequel une posologie adulte a été choisie par le prescripteur.

A la date du 29/12/2023, 2 patients ont arrêté le traitement ; dans un cas, le patient souhaitait revenir à l'ancienne formulation du traitement, et l'autre pour progression de la maladie.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient l'évaluation de l'amélioration clinique/corticothérapie, le temps jusqu'à arrêt du traitement et le statut vital des patients.

Sur les 34 patients considérés comme exposés au traitement, aucun n'est décédé sur la période considérée.

Concernant l'évolution des signes cliniques, sur les 10 patients pour lesquels une visite de suivi et une évaluation des signes cliniques ont été documentées, une seule aggravation des signes cliniques a été observée. Trois patients ont présenté au moins une amélioration des signes cliniques. L'état des 6 autres patients est resté stable.

Les données de qualité de vie étaient uniquement demandées pour les patients ayant débuté le traitement en accès précoce (n=5). Elles ne sont disponibles que pour 2 patients, aucun questionnaire n'a été complété lors du suivi à M2. Elles ne seront pas décrites.

Profil de tolérance

Deux cas rapportés sur la période (dont un seul considéré comme grave et relié au dabrafénib et tramétinib) ont été rapportés dans le cadre de l'AP correspondant à 4 événements indésirables [EI] (3

événements rapportés comme reliés aux traitements et un avec une causalité non rapportée (« médicament inefficace »)). Les 3 EI étaient la progression de la maladie (n=2) et une inflammation des muqueuses.

Le laboratoire a indiqué que sur la période du 01 au 31 janvier 2024, un nouveau signal de tolérance était à noter : un cas notifié comme « syndrome de Sweet/dermatose aiguë fébrile à neutrophiles ». Ce signal a été validé comme un risque pour l'association à base de dabrafénib et tramétinib le 22 février 2024, et la mise à jour des documents type RCP est en cours.

4. Discussion

Sans objet.

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 FINLEE (dabrafénib) et SPEXOTRAS (tramétinib) 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 29/06/2023).

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

L'association FINLEE 10 mg (dabrafénib), comprimés dispersibles et SPEXOTRAS 0,05 mg/ml (tramétinib), 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.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de FINLEE (dabrafénib) et SPEXOTRAS (tramétinib) 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 (GHG) 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 le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.