

Décision n°2024.0224/DC/SEM du 25 juillet 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité KIMOZO (témozolomide)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 25 juillet 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°2022.0108 du 31 mars 2022 ;
Vu la décision de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0220 du 15 juin 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ORPHELIA PHARMA, reçue le 2 mai 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 7 mai 2024 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 28 juin 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 8 juillet 2024 ;
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 7 mai 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 16 juillet 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 17 juillet 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, renouvelée le 15 juin 2023 à la spécialité KIMOZO (témozolomide) 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

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 juillet 2024.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****témozolomide
KIMOZO, 40 mg/ml****Suspension buvable****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 17 juillet 2024**

1

- Neuroblastome chez l'enfant
- Secteur : hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision de renouveler ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

L'essentiel

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

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

Revendications du laboratoire

Motif de l'examen	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indications concernées	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.
Critères d'éligibilité à l'accès précoce	
Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie	Sans changement par rapport à l'évaluation initiale.
Traitement approprié	Sans changement par rapport à l'évaluation initiale.
Mise en œuvre du traitement	Sans changement par rapport à l'évaluation initiale.
Caractère présumé innovant de la spécialité	Sans changement par rapport à l'évaluation initiale.
Avis de l'ANSM	Sans changement par rapport à l'évaluation initiale.
Indication ayant une présomption de bénéfice risque positif selon l'ANSM	Sans changement par rapport à l'évaluation initiale.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Indication(s)	4
3.	Posologie et mode d'administration	5
4.	Données issues du PUT-RD	5
5.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	Erreur ! Signet non défini.
5.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	Erreur ! Signet non défini.
5.2	Existence de traitements appropriés	Erreur ! Signet non défini.
5.3	Mise en œuvre du traitement	Erreur ! Signet non défini.
5.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	Erreur ! Signet non défini.
5.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	Erreur ! Signet non défini.
6.	Conclusions de la Commission	6
7.	Recommandation de la Commission	7
8.	Informations administratives et réglementaires	7

1. Contexte

Il s'agit d'une demande de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pré-AMM de KIMOZO, 40 mg/ml, suspension buvable (témozolomide) délivrée le 31/03/2022¹ dans l'indication « KIMOZO est indiqué en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témozolomide sous forme de gélule et atteints :

- d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.
- d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Elle a été renouvelée par la HAS en date du 15/06/2023 dans la même indication.

Le laboratoire sollicite le renouvellement dans les mêmes conditions.

Le médicament KIMOZO (témozolomide) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.

L'ANSM avait rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité en date du 02/06/2023 dans l'indication « Kimozo est indiqué en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témozolomide sous forme de gélule et atteints :

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

2. Indications

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

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.

¹ Haute Autorité de Santé. Décision n°2023.0269/DC/SEM du 13 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité COLUMVI. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3448072/fr/kimozo-temozolomide-neuroblastome-chez-l-enfant

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Données issues du PUT-RD

Ce rapport de synthèse périodique n°2 couvre les données recueillies dans le cadre du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD) chez les patients inclus dans l'AP sur la période du 02/02/2023 au 15/02/2024.

Au cours de cette période, 40 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 27 patients ont été inclus dans l'AP selon les critères d'éligibilité du PUT-RD. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 16 d'entre eux.

Depuis le début de l'AP, 63 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 42 patients ont été inclus dans l'AP selon les critères d'éligibilité du PUT-RD. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 24 d'entre eux.

Conditions d'utilisations du médicament

La posologie de Kimozo au Cycle 1 (C1) était globalement conforme à celle prévue dans le RCP du produit et telle que décrite dans le PUT-RD ; c'est ainsi que les 10 patients (41,7 %) traités par l'association témozolomide et irinotécan ont pris une dose de Kimozo de 100 mg/m² /jour sur 5 jours au C1, alors que les 14 patients (58,3 %) traités par l'association témozolomide et topotécan ont pris une dose supérieure, conforme au RCP, à 150 mg/m²/jour sur 5 jours au C1, sauf un patient ayant pris une dose au C1 plus faible (150 mg/m²/jour pendant 4 jours au lieu de 5) en raison d'une toxicité hématologique lors des cycles antérieurs. Concernant les doses de Kimozo aux cycles suivants (post C1), on observe peu de modifications.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Au total, parmi les 42 patients inclus, il y avait 24 garçons et 18 filles. L'âge médian était de 4 ans [min : 1 – max : 15]. Le délai médian depuis le diagnostic initial de neuroblastome était de 4,1 mois [min : 2,9 – max : 36,2] chez les 19 patients réfractaires, de 14,2 mois [min : 8,0 – max : 133,8] chez les 21 patients en rechute, et de 4,2 mois [min : 3 – max : 5,3] chez les 2 patients ni réfractaire ni en rechute. Au moment de la demande d'accès au traitement, la maladie était métastatique chez 38 patients (90,5 %) avec des localisations principalement aux niveaux des os (73,7 %) et de la moelle osseuse (68,4 %). Le score de Lansky était bon, de 80-100% pour 40 patients (95,2 %). Concernant le traitement d'induction, 33 patients (78,6 %) ont reçu une induction COJEC constitué de cisplatine, vincristine, carboplatine, étoposide, et cyclophosphamide. 22 patients (52,4%) dont 20/21 patients en rechute ont subi une chirurgie (avec résection totale pour 16 d'entre eux). 9 patients ont préalablement reçu une chimiothérapie à base de témozolomide (6 en association au topotécan et 2 en association à l'irinotécan), avant que Kimozo ne leur soit prescrit.

Selon les données collectées, 16 patients ont été confirmés exposés au médicament Kimozo au cours de la période et 24 depuis le début de l'AP. Les 24 patients ont reçu un nombre médian de 2 cycles de traitement [min : 1 – max : 9]. L'ensemble des patients ont reçu Kimozo en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan).

Au total, une interruption temporaire de traitement, et/ou arrêt de traitement et/ou modification de posologie et/ou de durée de cycle a été rapportée chez 12 patients (50 %) au cours du suivi. Parmi ceux-ci, ce sont des interruptions temporaires de traitement, avec allongement de la durée entre 2 cycles, qui est rapporté le plus fréquemment, chez 10 patients (41,7 %). Quatorze arrêts définitifs de traitement par KimoZo ont été rapportés au cours de l'AP (dont 6 progressions de la maladie, 4 fin de traitement programmé chez 4 patients atteints d'un neuroblastome réfractaire et 2 décès liés à la progression de la maladie).

Depuis le début de l'AP, 12 centres ont participé à l'AP avec 21 médecins ayant au moins un patient inclus dans l'AP. La région la plus représentée en termes de médecins participants (9 médecins ; 42,9 %) et de patients inclus (25 patients ; 59,5 %) est l'Ile-de-France.

Données d'efficacité

Temps jusqu'à arrêt de traitement ou décès

Le temps médian jusqu'à l'arrêt de traitement était de 2,3 mois (IC95% 1,5 – 9,0).

Survie globale

Dans un contexte de données censurées, la médiane de la survie globale n'a pas été atteinte.

Données de qualité de vie

Aucun questionnaire de qualité de vie n'a été collecté au cours de l'AP.

Données de tolérance

Concernant la tolérance, un total de 17 cas de pharmacovigilance a été rapporté. Parmi eux, 14 cas étaient graves dont 2 d'évolution fatale (progression de la maladie). Ces 17 cas rapportaient 46 effets indésirables dont 14 inattendus (9 progressions de la maladie avec double codage de 3 neuroblastomes pour 3 progressions, 1 mycose génitale et 1 mycose cutanée).

A la date de ce rapport, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été notifié.

4.1 Conclusion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission

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

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).

- ➔ 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 surve-

nant dans les 2 ans suivants le diagnostic. L'incidence annuelle est comprise entre 25 et 50 cas pour un million.

- ➔ Il n'existe toujours pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut toujours pas être différée.
- ➔ KIMOZO (témozolomide), dans l'indication considérée, est toujours susceptible d'être innovant

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

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision de renouveler ou non l'autorisation d'accès précoce revient au Collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

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

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de la demande de renouvellement complète : 07 mai 2024 Date de l'avis de l'ANSM : 16 juillet 2024 Date d'examen et d'adoption : 17 juillet 2024
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	KIMOZO 40 mg /mL, suspension buvable Flacon de 20 mL de suspension buvable et 1 seringue graduée (5 ml) – UCD : 3400890022927
Exploitant et le cas échéant mandataire	ORPHELIA PHARMA (Exploitant)
AMM	KIMOZO (témozolomide) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. L'examen par l'EMA est en cours.
Classification ATC	Témozolomide (code ATC : L01AX03)

Lister les annexes

KIMOZO, 40 mg/ml, **17 juillet 2024**

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