

Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce association FINLEE/
SPEXOTRAS

Rapport n°2 – Période du 30/12/2023 au 14/10/2024

V1.0 – 20/12/2024

1- Introduction

Le 29/06/2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) pré AMM pour les médicaments :

- FINLEE / dabrafenib / comprimé dispersible / 10 mg
- SPEXOTRAS / trametinib / poudre pour solution buvable / 0,05 mg/mL

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.

L'accès précoce pré-AMM a démarré le 28/08/2023.

Dans ces indications, FINLEE 10 mg, comprimé dispersible dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis le 15/11/2023 et SPEXOTRAS 0,05 mg/ml, poudre pour solution buvable dispose d'une (AMM) en France depuis le 05/01/2024.

L'AAP pré-AMM s'est poursuivie à compter du 13 mai 2024 par une autorisation d'accès précoce post-AMM dont les indications sont restées identiques (décision du 25 avril 2025).

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période concernée, le laboratoire NOVARTIS a reçu 11 nouvelles demandes d'accès précoce pour le trametinib et le dabrafenib. Deux patients étaient en attente de validation de leur demande d'accès au traitement (DAT) à la date butoir de ce rapport, ce qui représente donc 9 patients inclus dont 5 patients issus de l'accès compassionnel et 4 patients initiés dans le cadre de l'accès précoce. Un patient n'avait pas encore été exposé à la date butoir de ce rapport, il y a donc un total de 8 patients exposés. En considérant la période cumulée depuis le début de l'accès précoce, 44 demandes d'accès au traitement ont été acceptées. 3 patients en attente de la validation de leur DAT lors de la période 1 (N°04-03, N°26-01 et N° 27-01) n'ont pas été acceptés dans l'AP.

Dix patients ont été initiés dans le cadre de l'AP et leur suivi va, au maximum, jusqu'à la visite à M12. 34 patients ont été initiés précédemment dans le cadre de l'accès compassionnel (suivi disponible jusqu'à M66). Quatre patients ont définitivement arrêté le traitement à la date de ce rapport.

Population d'analyse

		Période 2 N=11	Population cumulée N=46
Patients inclus (DAT acceptées)	N	11	46
	Données manquantes (DM)	0 (0%)	0
	Oui	9 (81.8%)	44 (95.7%)
	Non car DAT en attente	2 (18.2%)	2 (4.3%)
Typologie des patients inclus	N	9	44
	DM	0 (0%)	0
	Ancien patient AAC ayant switché en AP1	5 (55.6%)	34 (77.3%)
	Nouveau patient AP1	4 (44.4%)	10 (22.7%)
Patients exposés (Prise de traitement initiée)	N	9	44
	DM	0 (0%)	0
	Non	1 (11.1%)	1 (2.3%)
	Oui	8 (88.9%)	43 (97.7%)
Typologie des patients exposés	N	8	43
	DM	0 (0%)	0
	Ancien patient AAC ayant switché en AP1	5 (62.5%)	34 (79.1%)
	Nouveau patient AP1	3 (37.5%)	9 (20.9%)

Source : Table 5 du Rapport Statistique Période 2 (v1.1, 04/12/2024)

Caractéristiques générales des patients

L'analyse des caractéristiques générales des patients et de la maladie porte sur un total de 44 patients pédiatriques atteints d'un gliome de bas ou de haut grade et porteur d'une mutation BRAF V600E et pour lesquels une demande d'accès au traitement a été autorisée.

Caractéristiques sociodémographiques et physiques des patients

		Période 2 N=9	Population cumulée N=44
Sexe	N	9	44
	DM	0 (0%)	0
	Masculin	4 (44.4%)	22 (50.0%)
	Féminin	5 (55.6%)	22 (50.0%)
Age (années) à la DAT	N	9	44
	DM	0	0
	Moyenne (e.t.)	11.3 (5.9)	9.3 (4.4)
	Médiane	10.8	9.1
	Q1 ; Q3	9.3 ; 12.4	6.4 ; 11.3
	Min ; Max	1.0 ; 20.4	1.0 ; 20.4

		Période 2 N=9	Population cumulée N=44
	N	9	44
	DM	0	0
	[1 ; 6[ans	1	9 (20.5%)
	[6 ; 12[ans	5 (62.5%)	26 (59.1%)
	[12 ; 18[ans	1 (12.5%)	7 (15.9%)
	18 ans et plus	2 (25.0%)	2 (4.5%)
Poids (kg)	N	9	44
	DM	0	0
	Moyenne (e.t.)	38.7 (16.0)	37.6 (18.7)
	Médiane	38	36
	Q1 ; Q3	29 ; 48	23 ; 49
	Min ; Max	12 ; 66	7 ; 96

Source : Table 12 du Rapport Statistique Période 2 (v1.1, 04/12/2024)

En regardant l'ensemble de la période de l'accès précoce, la moitié des patients sont des sexe masculin (50.0%, n=22) et l'âge moyen des patients inclus est de 9,3 ans. Ces données sont similaires entre la période 1 et la période 2 de l'AP même si l'âge est légèrement plus élevé pour les inclusions lors de la période 2.

Caractéristiques de la maladie

Seuls trois patients sur les 44 inclus dans l'AP présentent un gliome de haut grade. Cette répartition reste similaire entre la période 1 et la période 2.

Diagnostic des patients inclus

	Période 2 N=9	Population cumulée N=44
N	9	44
DM	0 (0%)	0
Gliome de Bas Grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E nécessitant un traitement par voie systémique	7 (77.8%)	41 (93.2%)
Gliome de Haut Grade (GHG) porteur d'une mutation BRAF V600E préalablement traité par au moins une ligne de traitement de chimiothérapie et/ou radioth	2 (22.2%)	3 (6.8%)

Source : Table 13 du Rapport Statistique Période 2 (v1.1, 04/12/2024)

Caractéristiques des prescripteurs

Sur les 32 prescripteurs qui ont inclus au moins un patient dans l'accès précoce sur la période considérée, tous sont des pédiatres spécialisés en oncologie.

Description des médecins prescripteurs

		Période 2 N=6	Population cumulée N=32
Nombre de patients avec DAT acceptée par médecin prescripteur	N	6	32
	DM	0	0
	Moyenne (e.t.)	1.00 (0.00)	1.38 (1.04)
	Médiane	1.00	1.00
	Q1 ; Q3	1.00 ; 1.00	1.00 ; 1.00
	Min ; Max	1.00 ; 1.00	1.00 ; 6.00
	N	6	32
	DM	0	0
	1	6 (100.0%)	26 (81.3%)
	2	0	4 (12.5%)
Spécialité des médecins prescripteurs actifs	4	0	1 (3.1%)
	6	0	1 (3.1%)
	N	6	32
	DM	0	0
	HEMATO-ONCO-PEDIATRIE	0	4 (12.5%)
	ONCO-PEDIATRIE	6 (100.0%)	28 (87.5%)
Type d'établissement	N	6	32
	DM	0	0
	CHU	3 (50.0%)	15 (46.9%)
	CHG	0	4 (12.5%)
	CLCC	3 (50.0%)	13 (40.6%)
Région administrative	N	6	32
	DM	0	0
	AUVERGNE-RHONE-ALPES	1 (16.7%)	5 (15.6%)
	GRAND-EST	0	2 (6.3%)
	HAUTS-DE-FRANCE	0	4 (12.5%)
	ILE-DE-FRANCE	2 (33.3%)	7 (21.9%)
	NORMANDIE	1 (16.7%)	2 (6.3%)
	PAYS-DE-LA-LOIRE	0	1 (3.1%)
	PACA	1 (16.7%)	3 (9.4%)
	DOM-TOM	1 (16.7%)	8 (25.0%)

Source : Table 4 du Rapport Statistique Période 2 (v1.1, 04/12/2024)

La majorité des établissements dans lesquels un patient avait été inclus sur la période 1 de l'AP étaient des hôpitaux universitaires (CHU) et des centres de lutte contre le cancer (CLCC), ce qui est toujours le cas pour la période 2.

Les régions de France les plus représentées en nombre de prescripteurs sur l'ensemble de cet accès précoce sont les DOM-TOM (25.0%), suivies de l'Île-de-France (21.9%), de l'Auvergne-Rhône-Alpes (15,6%) et des Hauts-de-France (12.5%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de l'accès précoce ont été décrites sur la population des patients exposés, soit 43 patients au 14/10/2024. La durée moyenne d'exposition est de 29.32 mois pour la population totale de l'AP et 27.92 mois pour les patients inclus lors de la période 2. Les données d'exposition sont manquantes pour deux patients (03-02 et 04-04).

Des modifications de traitement ont été observées chez 14 des 43 patients exposés au traitement. Pour 10 patients le traitement a été interrompu, pour 4 patients le traitement a été définitivement arrêté et pour 4 autres patients la posologie a été modifiée.

Modification des traitements depuis l'initiation sur l'ensemble du suivi

		Population cumulée N=43
Modification des traitements depuis l'initiation	N	43
	DM	0
	Non	29 (67.4%)
	Oui	14 (32.6%)
Nombre de modifications des traitements par patient depuis l'initiation	N	43
	DM	0
	0	29 (67.4%)
	1	9 (20.9%)
	2	5 (11.6%)
Interruption des traitements depuis l'initiation	N	43
	DM	0
	Non	33 (76.7%)
	Oui	10 (23.3%)
Nombre d'interruption des traitements par patient depuis l'initiation	N	43
	DM	0
	0	33 (76.7%)
	1	8 (18.6%)
	2	2 (4.7%)
Modification des posologies des traitements depuis l'initiation	N	43
	DM	0
	Non	39 (90.7%)
	Oui	4 (9.3%)

		Population cumulée N=43
Nombre de modifications des posologies des traitements par patient depuis l'initiation	N	43
	DM	0
	0	39 (90.7%)
	1	4 (9.3%)
Arrêt des traitements depuis l'initiation	N	43
	DM	0
	Non	39 (90.7%)
	Oui	4 (9.3%)

Source : Table 84 du Rapport Statistique Période 2 (v1.1, 04/12/2024)

Quatre patients sur les 43 patients exposés ont définitivement arrêté leur traitement (N° 02-02, 04-04, 22-01 et 30-01). Ils présentent une médiane de durée de traitement de 6.42 mois. Le patient 04-04 a arrêté son traitement à cause de la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement. Le patient 22-01 (après 28 jours de traitement) a arrêté définitivement son traitement le 28/11/2023 pour la raison suivante : « Souhait de revenir à l'ancienne formulation ». Deux autres patients ont arrêté leur traitement pour progression de la maladie (02-02 et 30-01). Le patient 02-02 a interrompu son traitement le 03/10/2023, puis a repris son traitement le 06/10/2023 avant d'arrêter définitivement le 13/12/2023 pour raison de progression de la maladie. Cet événement indésirable a fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance et était décrit dans le précédent rapport. Le patient 30-01 a arrêté son traitement après 1409 jours de traitement (4 ans).

Pour ce qui est de la posologie à l'initiation, il n'est possible de l'étudier que chez les patients ayant été initiés dans le cadre de l'accès précoce ce qui représente huit patients dont un seul présente une posologie non-conforme à l'initiation. La non-conformité est liée au choix du prescripteur de suivre le dosage prévu pour un adulte plutôt qu'un enfant pour ce patient de 16 ans et pesant 53kg. Toutefois c'est bien la forme pédiatrique du dabrafenib et du trametinib qui a été prescrite. Il est à noter que dans le cadre de l'AP2 et de l'AMM, les posologies pour les patients de plus de 51kg sont devenues les suivantes : dabrafenib 150mg, 2 fois par jour et trametinib 2mg, 1 fois par jour. Ainsi ce patient ne présente pas de non-conformité quand les nouvelles posologies sont prises en compte.

C. Données d'efficacité

Les données d'efficacité ne sont considérées que pour les patients exposés ayant été initiés dans le cadre de l'AP (N=9) sauf pour les données sur l'évolution des signes cliniques qui sont analysées pour tous les patients exposés (N=43).

Aucun cas de décès n'a été observé chez les patients initiés dans le cadre de l'AP depuis le début de l'AP (29/06/2023 – 14/10/2024).

Survie globale des patients exposés

		Période 2 N=3	Période cumulée N=9
Survie globale	N	3	8

		Période 2 N=3	Période cumulée N=9
DM	n	0	1 *
Censures	n (%)	3 (100.0%)	8 (100.0%)
Décès	n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Censures : patients toujours en vie (aux dernières nouvelles)

* patient N°03-02 : fiche d'initiation du traitement non complétée

Source : Table 113 du Rapport Statistique Période 2 (v1.1, 04/12/2024)

Chez les patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'accès précoce, aucun patient n'a été traité par corticothérapie (données manquantes pour un patient qui n'a pas de fiche d'initiation remplie) et aucune modification majeure entre la demande d'accès précoce et la visite d'initiation n'a été déclarée (données manquantes pour un patient).

Sur les 31 patients pour lesquels au moins deux évaluations des signes cliniques ont été documentées, deux patients ont présenté une aggravation des signes cliniques. 9 patients ont présenté au moins une amélioration des signes cliniques et les 20 autres sont restés stables.

Évolution générale des signes cliniques au cours du suivi disponible

		Période 2 N=26	Population cumulée N=31
Les signes cliniques se sont améliorés au moins une fois*	N	26	31
	DM	0	0
	Non	20 (76.9%)	22 (71.0%)
	Oui *	6 (3.1%)	9 (29.0%)
Suite à l'amélioration des signes cliniques	N	4	5
	DM	2	4
	Encore améliorés ensuite	3 (75.0%)	3 (60.0%)
	Stabilisés ensuite	1 (25.0%)	2 (40.0%)
	Aggravés ensuite	0	0
Les signes cliniques sont restés stables à N toutes les visites	N	26	31
	DM	0	0
	Non	7 (26.9%)	11 (35.5%)
	Oui	19 (73.1%)	20 (64.5%)
Les signes cliniques se sont dégradés au moins une fois**	N	26	31
	DM	0	0
	Non	25 (96.2%)	29 (93.5%)
	Oui ***	1 (3.8%)	2 (6.5%)
Suite à la dégradation des signes cliniques	N	0	0
	DM	1	2
	Améliorés ensuite	-	-

d. Données de qualité de vie

Les données de qualité de vie ont été décrites sur la population des patients exposés, ayant initié leur traitement dans le cadre de l'AP, ce qui correspond à neuf patients. Cependant, les données de qualité de vie ne sont disponibles, au moment du cut-off (14/10/2024), que pour 3 patients.

Au vu du nombre très faible de données pour les analyses de qualité de vie, il n'est pas possible de discuter des résultats obtenus. Toutefois, la concordance des réponses entre les questionnaires parents et patients a été analysée et montre que les réponses sont en majorité non concordantes ce qui souligne l'importance de mesurer la qualité de vie à travers plusieurs méthodes pour obtenir une vision plus précise de la situation du patient.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Pendant la période de ce rapport, sept cas ont été rapportés et enregistrés dans la base de pharmacovigilance de Novartis entre le 30/12/2023 et le 14/10/2024. Parmi eux, deux cas téléchargés d'Eudravigilance, compatibles avec le programme de l'AP, sont considérés, de fait, comme reliés au traitement : un cas grave et un cas non grave. Seul, le cas grave a entraîné un arrêt des traitements dabrafenib et trametinib (patient 04-04).

Les cinq autres cas rapportés, considérés comme non reliés, sont des cas non graves.

Nombre de cas rapportés reliés au dabrafenib et trametinib sur la période du rapport

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas d'évolution fatale
2	1	0

En cumul, neuf cas dont trois reliés au dabrafenib et trametinib ont été rapportés dans le cadre de l'AP et enregistrés dans la base de pharmacovigilance de Novartis entre le 29/06/2023 et le 14/10/2024, correspondant à six événements indésirables (cinq événements considérés comme reliés aux traitements et un avec une causalité non rapportée (« médicament inefficace »). Les autres cas, considérés comme non reliés, sont non graves.

Nombre de cas rapportés reliés au dabrafenib et trametinib sur la période cumulée

Nombre total de cas	Nombre total de cas graves	Nombre total de cas d'évolution fatale
3	2	0

Situations particulières avec ou sans EI

Un cas d'utilisation hors AMM (cas NVSC2024FR077430) a été rapporté pendant cette seconde période pour le trametinib (forme comprimé). Il s'agit de l'utilisation d'une forme posologique incorrecte : une utilisation en comprimés au lieu de la solution buvable. Cette utilisation hors AMM n'a pas entraîné d'EI.

Signaux de pharmacovigilance

Pendant la période considérée par les derniers PSUR du tramétinib et du dabrafénib (30/05/2023 au 29/05/2024), trois signaux de pharmacovigilance (neuropathie périphérique, syndrome de lyse tumorale et dermatose aiguë fébrile à neutrophiles aussi appelée syndrome de Sweet) ont été clos et confirmés comme des risques identifiés mais non importants. Un signal de potentialisation de la toxicité aux rayonnements a été réfuté et clos. Additionnellement, le syndrome de Guillain Barré a été validé comme un signal de pharmacovigilance et confirmé comme un risque identifié mais non important en date du 27/06/2024.

Basé sur la revue cumulative des cas d'uvéites pouvant évoquer un syndrome Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), Novartis a décidé le 27 juin 2024 d'étendre l'alerte liée aux uvéites présentes dans le Core Data Sheet pour inclure également l'information que les uvéites binoculaires peuvent suggérer un syndrome VKH chez les patients traités par dabrafénib, ce qui peut nécessiter un traitement systémique par corticostéroïdes. Novartis propose de continuer le suivi du risques identifiés d'uvéites dans les prochains PSURs.

Aucune action n'a été mise en œuvre pour des raisons de sécurité sur la période considérée (du 30/05/2023 au 29/05/2024 pour le tramétinib et du 27/08/2022 au 29/05/2024 pour le dabrafénib). Les signaux décrits ci-dessus ne remettent pas en cause le rapport bénéfice-risque de tramétinib et dabrafénib dans les indications de l'AP ou de son AMM.

3- Conclusion

Un total de 11 demandes d'accès précoce a été enregistré entre le 30/12/2023 et le 14/10/2024 dont 9 ont été acceptées. 8 de ces 9 patients ont été exposés au traitement. La population de patients inclus est représentative de la population attendue et respecte les critères d'inclusion de l'accès précoce. L'âge médian des patients inclus sur la période 2 est de 10,8 ans et sur l'ensemble de l'AP de 9,1 ans. La majorité des patients de la période 1 et de la période 2 sont atteints d'un gliome de bas grade (93.2%).

La majorité des patients de l'accès précoce ont été initiés dans le cadre de l'accès compassionnel (34 patients sur 44 patients inclus). Une majorité de patients inclus vivent dans les DOM-TOM (25.0%) et l'Ile-de-France (21.9%). La plupart des centres participants sont des hôpitaux universitaires (46,9 %), suivis des centres de lutte contre le cancer (40.6%).

Peu de patients ont été initiés dans le cadre de l'accès précoce et peu de patients ont complété les questionnaires de qualité de vie (uniquement 3 sur 8), ce qui rend difficile l'analyse des données de corticothérapie et de qualité de vie qui sont uniquement analysée sur cette sous-population. Toutefois, il est à noter qu'aucun décès n'a été observé dans le cadre de cet accès précoce et qu'uniquement quatre patients ont arrêté leur traitement dont un pour une raison d'effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (patient 04-04).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié lors de l'évaluation des données de pharmacovigilance enregistrées pendant la période du rapport. Les données de pharmacovigilance recueillies sont en accord avec le profil de sécurité connu du dabrafénib et tramétinib dans l'indication de l'accès précoce et tel que décrit dans le RCP Européen de cette indication.