

Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce association FINLEE/
SPEXOTRAS

Rapport final (n°3) – Période du 15/10/2024 au 25/04/2025
V1.0 – 17/06/2025

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 2024).

L'AAP post-AMM a pris fin le 17/03/2025 suite à la publication au JO des avis de prix et remboursement de FINLEE et SPEXOTRAS le 14/03/2025.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période concernée, le laboratoire NOVARTIS a reçu trois 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 du précédent rapport (N°2), ils n'ont pas été inclus dans l'accès précoce. Sur les 3 patients inclus lors de la période 3, aucun n'a été exposé au traitement. En considérant la période cumulée depuis le début de l'accès précoce, 47 demandes d'accès au traitement ont été acceptées et 44 patients ont été exposés au traitement.

Douze patients ont été initiés directement dans le cadre de l'AP et leur suivi va, au maximum, jusqu'à la visite à M12. 35 patients ont été initiés précédemment dans le cadre de l'accès compassionnel (suivi disponible jusqu'à M66). 12 patients (25,5%) ont définitivement arrêté le traitement à la date de ce rapport.

Population d'analyse

		Période 3 N=3	Population cumulée N=47
Patients inclus (DAT acceptées)	N	3	47
	DM	0	0
	Oui	3 (100.0%)	47 (100.0%)
Typologie des patients inclus	N	3	47
	DM	0	0
	Ancien patient AAC ayant switché en AP1	0	35 (74.5%)
	Nouveau patient AP1 ¹	0	9 (19.1%)
	Nouveau patient AP2 ²	3 (100.0%)	3 (6.4%)
Patients exposés (Prise de traitement initiée avant cut-off)	N	3	47
	DM	0	0
	Non	3 (100.0%)	3 (6.4%)
	Oui	0	44 (93.6%)
Typologie des patients exposés	N	0	44
	DM	0	0
	Ancien patient AAC ayant switché en AP1	-	35 (79.5%)
	Nouveau patient AP1	-	9 (20.5%)

Source : Table 5 du Rapport Statistique Période 3 (v1.0, 15/05/2025)

AAC = autorisation d'accès compassionnel, AP = accès précoce, DAT = Demande d'autorisation de traitement, DM = données manquantes, N = nombre de patients

¹AP1 du 28/08/23 au 12/05/2024

²AP2 du 13/05/2024 au 17/03/2025

Caractéristiques générales des patients

L'analyse des caractéristiques générales des patients et de la maladie porte sur un total de 47 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 3 N=3	Population cumulée N=47
Sexe	N	3	47
	DM	0	0
	Masculin	0	22 (46.8%)
	Féminin	3 (100.0%)	25 (53.2%)
Age (années) à la DAT	N	3	47

		Période 3 N=3	Population cumulée N=47
	DM	0	0
	Moyenne (e.t.)	12.7 (2.9)	9.5 (4.4)
	Médiane	11.5	9.5
	Q1 ; Q3	10.6 ; 16.0	6.5 ; 11.5
	Min ; Max	10.6 ; 16.0	1.0 ; 20.4 ¹
	N	3	47
	DM	0	0
	[1 ; 6[ans	0	9 (19.1%)
	[6 ; 12[ans	2 (66.7%)	28 (59.6%)
	[12 ; 18[ans	1 (33.3%)	8 (17.0%)
	18 ans et plus	0	2 (4.3%)
Poids (kg)	N	3	47
	DM	0	0
	Moyenne (e.t.)	47.7 (10.0)	38.2 (18.3)
	Médiane	44	37
	Q1 ; Q3	40 ; 59	24 ; 50
	Min ; Max	40 ; 59	7 ; 96

Source : Table 11 du Rapport Statistique Période 3 (v1.0, 15/05/2025)

AAC = autorisation d'accès compassionnel, AP = accès précoce, DAT = Demande d'autorisation de traitement, DM = données manquantes, N = nombre de patients

¹ : Le patient âgé de 20,4 ans au moment de sa DAT avait commencé le traitement pendant l'accès compassionnel quand il était mineur donc en accord avec l'AMM. Le traitement a été continué dans le cadre de l'AP comme prévu par le Résumé des Caractéristiques Produit (RCP).

En regardant l'ensemble de la période de l'accès précoce, 46.8% (n=22) des patients inclus sont de sexe masculin et 53.2% (n=25) des patients sont de sexe féminin. L'âge moyen des patients inclus est de 9,5 ans. Ces données sont similaires entre la période 2 et la période 3 de l'AP même si l'âge est légèrement plus élevé pour les inclusions lors de la période 3.

Caractéristiques de la maladie

Seuls quatre patients sur les 47 inclus (donc 8.5%) dans l'AP présentent un gliome de haut grade. Pour chaque période de l'AP, la proportion de patient présentant un gliome de bas grade était majoritaire.

Diagnostic des patients inclus

	Période 3 N=3	Population cumulée N=47
N	3	47
DM	0	0
Gliome de Bas Grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E nécessitant un traitement par voie systémique	2 (66.7%)	43 (91.5%)

	Période 3 N=3	Population cumulée N=47
Gliome de Haut Grade (GHG) porteur d'une mutation BRAF V600E préalablement traité par au moins une ligne de traitement de chimiothérapie et/ou radiothérapie	1 (33.3%)	4 (8.5%)

Source : Table 12 du Rapport Statistique Période 3 (v1.0, 15/05/2025)

DM = données manquantes, N = nombre de patients

Caractéristiques des prescripteurs

Sur les 35 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 3 N=3	Population cumulée N=35
Nombre de patients avec DAT acceptée par médecin prescripteur	N	3	35
	DM	0	0
	Moyenne (e.t.)	1.00 (0.00)	1.34 (1.00)
	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	3	35
	DM	0	0
	1	3 (100.0%)	29 (82.9%)
	2	0	4 (11.4%)
	4	0	1 (2.9%)
	6	0	1 (2.9%)
Spécialité des médecins prescripteurs actifs	N	3	35
	DM	0	0
	HEMATO-ONCO-PEDIATRIE	0	4 (11.4%)
	ONCO-PEDIATRIE	3 (100.0%)	31 (88.6%)
Type d'établissement	N	3	35
	DM	0	0
	CHU	3 (100.0%)	18 (51.4%)
	CHG	0	4 (11.4%)
	CLCC	0	13 (37.1%)
Région administrative	N	3	35
	DM	0	0
	AUVERGNE-RHONE-ALPES	1 (33.3%)	6 (17.1%)
	GRAND-EST	0	2 (5.7%)
	HAUTS-DE-FRANCE	0	4 (11.4%)

		Période 3 Population cumulée	
		N=3	N=35
	ILE-DE-FRANCE	0	7 (20.0%)
	NORMANDIE	1 (33.3%)	3 (8.6%)
	PAYS-DE-LA-LOIRE	0	1 (2.9%)
	PACA	0	3 (8.6%)
	DOM-TOM	1 (33.3%)	9 (25.7%)
Département ou territoire outre-mer	N	1	9
	DM	0	0
	Guadeloupe	0	1 (11.1%)
	Guyane	0	2 (22.2%)
	La Réunion	1 (100.0%)	4 (44.4%)
	Mayotte	0	1 (11.1%)
	Nouvelle Calédonie	0	1 (11.1%)
En France Métropolitaine (hors Monaco et DOM-TOM)	N	2	26
	DM	0	0
	AUVERGNE-RHONE-ALPES	1 (50.0%)	6 (23.1%)
	GRAND-EST	0	2 (7.7%)
	HAUTS-DE-FRANCE	0	4 (15.4%)
	ILE-DE-FRANCE	0	7 (26.9%)
	NORMANDIE	1 (50.0%)	3 (11.5%)
	PAYS-DE-LA-LOIRE	0	1 (3.8%)
	PACA	0	3 (11.5%)

Source : Table 4 du Rapport Statistique Période 3 (v1.0, 15/05/2025)

CHG = Centre hospitalier général, Centre CHU = Centre hospitalo-universitaire, CLCC = centres de lutte contre le cancer, DAT = Demande d'autorisation de traitement, DM = données manquantes, N = nombre de patients

La majorité des établissements dans lesquels un patient avait été inclus sur les périodes 1 et 2 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 3.

Les régions de France les plus représentées en nombre de prescripteurs sur l'ensemble de cet accès précoce sont les DOM-TOM (25,7%), suivies de l'Ile-de-France (20,0%), de l'Auvergne-Rhône-Alpes (17,1%) et des Hauts-de-France (11,4%) ce qui n'a pas changé par rapport à la précédente période.

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 44 patients au 17/03/2025. La durée moyenne d'exposition est de 29.32 mois pour la population totale de l'AP. Les données d'exposition sont manquantes pour deux patients (03-02 et 04-04).

Des modifications de traitement ont été observées chez 17 des 44 patients exposés au traitement. Pour dix patients le traitement a été interrompu et pour sept autres patients la posologie a été modifiée.

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

		Population cumulée N=44
Modification des traitements depuis l'initiation	N	44
	DM	0
	Non	27 (61.4%)
	Oui	17 (38.6%)
Nombre de modifications des traitements par patient depuis l'initiation	N	44
	DM	0
	0	27 (61.4%)
	1	11 (25.0%)
	2	4 (9.1%)
	3	2 (4.5%)
Interruption des traitements depuis l'initiation	N	44
	DM	0
	Non	34 (77.3%)
	Oui	10 (22.7%)
Nombre d'interruption des traitements par patient depuis l'initiation	N	44
	DM	0
	0	34 (77.3%)
	1	7 (15.9%)
	2	3 (6.8%)
Modification des posologies des traitements depuis l'initiation	N	44
	DM	0
	Non	37 (84.1%)
	Oui	7 (15.9%)
Nombre de modifications des posologies des traitements par patient depuis l'initiation	N	44
	DM	0
	0	37 (84.1%)
	1	5 (11.4%)
	2	2 (4.5%)

Source : Table 93 du Rapport Statistique Période 3 (v1.0, 15/05/2025)

DM = données manquantes, N = nombre de patients

12 patients sur les 44 patients exposés ont définitivement arrêté leur traitement (N° 01-02, 01-04, 01-05, 01-06, 02-02, 04-04, 05-01, 10-05, 14-01, 20-01, 22-01 et 30-01). Ils présentent une médiane de durée de traitement de 20,75 mois.

Deux patients ont arrêté leur traitement à cause de la survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement. Le patient 04-04 a arrêté son traitement à cause de la toxicité du

traitement. Cet événement indésirable a fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance et était décrit dans le rapport n°2. Le patient 01-02 a arrêté son traitement suite à la survenue d'effets indésirables suspectés d'être liés au traitement. Ces effets indésirables ont fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance et sont décrits dans le rapport n°3.

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 susceptible d'être lié à l'inefficacité du traitement. Cet événement indésirable a fait l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance et était décrit dans le rapport n°1. Le patient N°30-01 a arrêté définitivement son traitement pour progression de la maladie (indiqué dans la fiche d'arrêt) environ 48 mois après l'initiation du traitement mais aucun suivi n'a été renseigné.

Deux patients ont souhaité arrêter le traitement (patient n°10-05 et n°14-01) et deux autres pour d'autres raisons. Comme décrit dans le rapport n°1, 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 ». Le patient 01-06 a arrêté son traitement dans le cadre de l'AP mais continue en réalité le traitement en passant par une pharmacie de ville.

Quatre patients ont arrêté leur traitement car ils ont atteint la fin de leur traitement comme défini dans le RCP¹ (n°01-04, n°01-05, n°05-01 et n°20-01).

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 (cette donnée n'étant pas collectée dans l'AC). 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=44).

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 – 17/03/2025).

¹ Les conditions prévues dans le RCP pour l'arrêt du traitement sont les suivantes : « Le traitement [...] doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Il existe des données limitées chez les patients âgés de plus de 18 ans atteints de gliome, par conséquent la poursuite du traitement à l'âge adulte devra être décidée en fonction du rapport bénéfice/risque individuel évalué par le médecin. »

Survie globale des patients exposés

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

Source : Table 129 du Rapport Statistique Période 3 (v1.0, 15/05/2025)

Censures : patients toujours en vie (aux dernières nouvelles)

* patient N°01-06 : fiche d'initiation du traitement non complétée

DM = données manquantes, N = nombre de patients

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 qui n'a pas de fiche d'initiation remplie).

Sur les 40 patients pour lesquels au moins deux évaluations des signes cliniques ont été documentées, deux patients ont présenté une aggravation des signes cliniques. 15 patients ont présenté au moins une amélioration des signes cliniques.

Évolution générale des signes cliniques au cours du suivi disponible

		Population cumulée N=40
Les signes cliniques se sont améliorés au moins une fois*	N	40
	DM	0
	Non	25 (62.5%)
	Oui	15 (37.5%)
Suite à l'amélioration des signes cliniques	N	10
	DM	5
	Encore améliorés ensuite	7 (70.0%)
	Stabilisés ensuite	3 (30.0%)
	Aggravés ensuite	0
Les signes cliniques sont restés stables à toutes les visites disponibles	N	40
	DM	0
	Non	17 (42.5%)
	Oui	23 (57.5%)
Les signes cliniques se sont dégradés au moins une fois	N	40
	DM	0
	Non	38 (95.0%)
	Oui	2 (5.0%)

		Population cumulée N=40
Suite à la dégradation des signes cliniques	N	0
	DM	2
	Stabilisés ensuite	1 (50.0%)
	Stabilisés puis aggravés	1 (50.0%)

Source : Table 128 du Rapport Statistique Période 3 (v1.0, 15/05/2025)

DM = données manquantes, N = nombre de patients

*Un patient peut avoir observé une amélioration et une dégradation lors des différentes visites de suivi.

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 (17/03/2025), que pour quatre 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'intérêt 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, six cas ont été rapportés et enregistrés dans la base de pharmacovigilance de Novartis entre le 15/10/2023 et le 14/03/2025. Parmi eux, trois cas sont considérés comme reliés au(x) traitement(s) : deux cas issus d'Eudravigilance (déclarations spontanées) et un cas rapporté directement à Novartis. Ces trois cas considérés comme reliés consistent en deux cas graves et un cas non grave, comprenant chacun deux événements considérés comme reliés au dabrafenib et trametinib. Seul, un cas non grave a entraîné un arrêt des traitements dabrafenib et trametinib (patient 01-02).

Les trois autres cas rapportés, considérés comme non reliés, sont des cas graves et sont décrits dans le rapport.

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
3	2	0

En cumul, treize (13) cas dont six 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 14/03/2025.

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
6	4	0

Situations particulières avec ou sans EI

Il n'y a pas de cas rapportant une situation particulière pendant cette troisième période pour le dabrafenib et le trametinib.

Un seul cas d'utilisation hors AMM a été rapporté depuis le début de l'AP. Cela concernait l'utilisation d'une forme posologique incorrecte du trametinib. Ce cas (cas NVSC2024FR077430) a été décrit dans le précédent rapport (n°2).

Signaux de pharmacovigilance

Les données internationales de pharmacovigilance les plus récentes pour les deux molécules sont celles déjà présentées dans les PSURs couvrant les périodes du 30 mai 2023 au 29 mai 2024 pour le trametinib et du 27 août 2022 au 30 mai 2024 pour le dabrafenib. Ces données ont été présentées dans le précédent rapport de l'AP (Rapport n°2). Il n'y a pas eu de nouveaux PSURs soumis aux autorités depuis ce précédent rapport.

3- Conclusion

Trois demandes d'accès précoce ont été enregistrées entre le 15/10/2024 et le 17/03/2025 et ont été acceptées. Il n'y a plus de demande d'autorisation en attente. Aucun de ces trois nouveaux patients n'a 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 3 est de 11,5 ans et sur l'ensemble de l'AP de 9,5 ans. La majorité des patients sur l'ensemble de l'AP étaient atteints d'un gliome de bas grade (91,5%).

La majorité des patients de l'accès précoce ont été initiés dans le cadre de l'accès compassionnel (35 patients sur 47 patients inclus). Une majorité de patients inclus vivent dans les DOM-TOM (25,7%) et l'Île-de-France (20,0%). La plupart des centres participants sont des hôpitaux universitaires (51,4 %), suivis des centres de lutte contre le cancer (37,1%).

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 quatre sur neuf), ce qui rend difficile l'analyse des données de corticothérapie et de qualité de vie qui sont uniquement analysées sur cette sous-population. Toutefois, il est à noter qu'aucun décès n'a été observé dans le cadre de cet accès précoce. Douze patients ont définitivement arrêté le traitement dans le cadre du suivi dont quatre patients car ils sont arrivés à la fin du traitement tel que défini dans le RCP². Deux

² Les conditions prévues dans le RCP pour l'arrêt du traitement sont les suivantes : « Le traitement [...] doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Il existe des données limitées chez les patients âgés de plus de 18 ans atteints de gliome, par conséquent la poursuite du traitement à l'âge adulte devra être décidée en fonction du rapport bénéfice/risque individuel évalué par le médecin. »

patients ont arrêté leur traitement pour des raisons d'effets indésirables suspectés d'être liés au traitement (patient 04-04 et patient 01-02).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié lors de l'évaluation des données de pharmacovigilance enregistrées pendant la période et en cumul du rapport. Les données de pharmacovigilance recueillies sont en accord avec le profil de sécurité connu du dabrafenib et trametinib dans les indications de l'accès précoce et tel que décrit dans le RCP Européen des deux molécules.