

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

Koselugo 10 mg, gélules : CIS 6 212 458 1

Koselugo 25 mg, gélules : CIS 6 672 804 5

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

**KOSELUGO 10 mg, gélules
KOSELUGO 25 mg, gélules**

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 14 mars 2025, complétée le 28 mars 2025 et le 27 juin 2025 ;

Nom du demandeur : ALEXION PHARMA FRANCE

Dénomination des médicaments :

- KOSELUGO 10 mg gélules,
- KOSELUGO 25 mg gélules,

DCI/nom de code : Sélumétinib

Indication thérapeutique revendiquée : En monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments **KOSELUGO 10 mg gélules** et **KOSELUGO 25 mg gélules** dans l'indication thérapeutique : « **En monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes** ».

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Directeur Europe et Innovation par intérim

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Les spécialités pharmaceutiques KOSELUGO 10 mg gélules et KOSELUGO 25 mg gélules (Sélumétinib) disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 17 juin 2021 dans l'indication suivante « En monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques, inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus ».

Une demande d'extension de l'AMM dans l'indication de la présente demande d'accès précoce est en cours d'évaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur de l'autorisation d'accès précoce que :

- **Au plan préclinique et de la qualité pharmaceutique :**

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- **Au plan clinique :**

La demande s'appuie sur une étude internationale multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du sélumétinib chez des participants adultes atteints de neurofibromatose de type 1 présentant des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables. Le critère principal d'évaluation de cette étude était le taux de réponse objective à la fin du cycle 16. Le taux de réponse objective était défini comme le pourcentage de patients présentant une réponse complète confirmée (disparition du NFP cible, confirmée par un examen consécutif dans les 3 à 6 mois) ou une réponse partielle confirmée (réduction du volume du NFP cible ≥ 20 %, par rapport à la valeur initiale, confirmée par un examen consécutif dans les 3 à 6 mois) à la fin du Cycle 16, tel que déterminé par l'ICR selon les critères REINS. Les critères d'évaluation secondaires clés incluaient la variation du score d'intensité de la douleur liée au neurofibrome plexiforme (PAINS-pNF) et l'évolution de la qualité de vie à l'aide du score total de l'échelle Plexiform Neurofibroma Quality of Life (PlexiQoL).

Au total, 145 patients ont été randomisés et ont reçu soit sélumétinib 25 mg/m² de surface corporelle, deux fois par jour (n=71) soit un placebo (n=74) pendant 12 cycles de 28 jours. A l'issue de cette période en double aveugle, tous les patients ont reçu sélumétinib en ouvert. Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les bras de traitement. La majorité des patients étaient des hommes (51.7%), l'âge moyen était de 29 ans (min, max : 18, 60 ans).

À la fin du cycle 16, le pourcentage de patients présentant une réponse complète ou partielle confirmée était de 19,7 % (IC à 95 % = 11,2, 30,9) dans le bras sélumétinib contre 5,4 % (IC 95 % = 1,5, 13,3) dans le bras placebo, ce qui montre une différence statistiquement significative entre les deux bras. La médiane de durée de réponse n'a pas été atteinte et 12 (85.7%) des patients étaient toujours répondeurs après 6 mois de traitement. Une réduction plus importante bien que non significative du score PAINS-pNF a été observée avec le sélumétinib (moyenne des moindres carrés -2,0 ; IC 95 % -2,6 à -1,4) par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés -1,3 ; IC 95 % -1,8 à -0,7). Il n'a pas été observé de différence significative entre le sélumétinib et le placebo pour le score total PlexiQoL ([IC à 95 %] -0,4[-1,3 à 0,5] et -0,3 [-1,2 à 0,6] respectivement).

Le profil de tolérance de sélumétinib dans l'étude KOMET menée chez des patients adultes est conforme aux données de sécurité évaluées dans l'étude SPRINT menée chez des patients pédiatriques lors de l'autorisation de mise sur le marché initiale.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments KOSELUGO 10mg gélules et KOSELUGO 25mg gélules dans l'indication thérapeutique « En monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes ».

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes.

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition dans le cadre de l'AAP des conditionnements conformes à l'AMM. La notice papier telle que validée dans le cadre de l'AAP sera adressée systématiquement au format papier au prescripteur et à la pharmacie à usage intérieur (PUI) en vue d'être remise au patient.