

Décision n° 2025.0200/DC/SEM du 4 septembre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KOSELUGO (sélumétinib)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 4 septembre 2025.

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 demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ALEXION PHARMA France pour la spécialité KOSELUGO (sélumétinib), reçue le 14 mars 2025 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 24 mars 2025 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 28 mars 2025 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 31 mars 2025 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS les 26 février et 4 mars 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 27 mars 2025 ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 14 mai 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 27 juin 2025 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 31 mars 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 25 août 2025 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 27 août 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **KOSELUGO (sélumétinib)**, dans l'indication « En monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes. »

Le laboratoire ALEXION PHARMA France a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que les neurofibromes plexiformes (NFP) liés à une neurofibromatose de type 1, malgré leur caractère bénin sur le plan histologique, sont des tumeurs volumineuses associées à une morbidité-mortalité importante en raison notamment des compressions loco-régionales à risque sur le plan fonctionnel (jusqu'à l'amputation d'un membre) et vital, et des douleurs pouvant nécessiter des antalgiques de palier 3. Les symptômes liés aux NFP et leur aspect inesthétique, notamment en cas d'atteinte de la face (défiguration), sont responsables d'une altération importante de la qualité de vie et des relations sociales. Par ailleurs, les NFP peuvent se transformer en tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (neurofibrosarcome), principale complication de la NF1

à l'âge adulte, engageant le pronostic vital. La prévalence de la NF1 est estimée entre 1/3 000 et 1/6 000 dans le monde.

- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où seuls des médicaments anti-MEK 1 et 2 sont utilisés hors AMM avec des données limitées dans le traitement des NFP.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge actuelle en matière d'efficacité, du fait de la démonstration de la supériorité du **KOSELUGO (sélumétinib)**, par rapport au placebo sur la réduction du volume d'un NFP cible symptomatique et inopérable chez des adultes atteints de NF1, le volume de la tumeur étant étroitement lié aux complications liées aux NFP; avec un profil de tolérance acceptable sous réserve du respect des modalités de traitement selon le résumé des caractéristiques du produit en vigueur. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

KOSELUGO (sélumétinib)
10 mg, gélule B/60 (CIP : 34009 302 301 7 6)
25 mg, gélule B/60 (CIP : 34009 302 301 8 3)

du laboratoire ALEXION PHARMA France

dans l'indication « En monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

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 4 septembre 2025.

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

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

sélumétinib

KOSELUGO 10 mg et
25 mg,

gélule

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 27 août 2025

- Neurofibromatose de type A (NF1)
- Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante :

« En monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes. »**Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique**

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- Les neurofibromes plexiformes (NFP) liés à une neurofibromatose de type 1, malgré leur caractère bénin sur le plan histologique, sont des tumeurs volumineuses associées à une morbidité-mortalité importante en raison notamment des compressions loco-régionales à risque sur le plan fonctionnel (jusqu'à l'amputation d'un membre) et vital, et des douleurs pouvant nécessiter des antalgiques de palier 3. Les symptômes liés aux NFP et leur aspect inesthétique, notamment en cas d'atteinte de la face (défiguration), sont responsables d'une altération importante de la qualité de vie et des relations sociales. Par ailleurs, les NFP peuvent se transformer en tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (neurofibrosarcome), principale complication de la NF1 à l'âge adulte, engageant le pronostic vital.
- La prévalence de la NF1 est estimée entre 1/3 000 et 1/6 000 dans le monde, son incidence à la naissance est estimée 1/2 558 et 1/33 33, sa pénétrance chez les porteurs de la mutation du gène suppresseur de tumeur 17q112, responsable de la maladie, est quasi complète dès l'enfance (95 % à 8 ans et près de 100 % à 20 ans).

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où seuls des médicaments anti-MEK 1 et 2 sont utilisés hors AMM avec des données limitées dans le traitement des NFP.


La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitements appropriés.

Ce médicament est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge actuelle en matière d'efficacité, du fait de démonstration de la supériorité du sélumétinib par rapport au placebo sur la réduction du volume d'un NFP cible symptomatique et inopérable chez des adultes atteints de NF1, le volume de la tumeur étant étroitement lié aux complications liées aux NFP ; avec un profil de tolérance acceptable sous réserve du respect des modalités de traitement selon le RCP en vigueur ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert dans le cas des NFP symptomatiques pour lesquels le recours à la chirurgie est impossible (résection complète exposant à un risque grave et à une morbidité substantielle en raison de l'infiltration ou de la proximité avec des structures vitales, caractère invasif ou hautement vascularisé du NFP, risque inacceptable associé à l'anesthésie générale).

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Rappel des données d'efficacité obtenues chez l'enfant (avis du 05/01/2022)	9
3.2.2 Etude KOMET chez l'adulte (NCT04924608)	10
3.3 Qualité de vie	14
3.4 Profil de tolérance	15
3.5 Modification du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	21
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	21
5.2 Absence de traitement approprié	21
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	21
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	21
5.5 Recommandations	22
6. Annexes	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
<p>Précisions</p>	<p>KOSELUGO 10 mg et 25 mg (sélumétinib), gélule, dispose déjà d'une AMM centralisée conditionnelle depuis 2021 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.</p> <p>Le laboratoire sollicite un accès précoce au remboursement pré-AMM dans l'extension de cette indication à la population adulte.</p> <p>En France, KOSELUGO (sélumétinib) a fait l'objet d'ATU nominatives (ATUn) puis d'une ATU de cohorte (ATUc) octroyée par l'ANSM depuis le 26 novembre 2020 et qui a débuté le 14 décembre 2020 dans l'indication : « traitement des patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, présentant une neurofibromatose de type 1 (NF1) et ayant des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables ».</p>
<p>Indication concernée par l'évaluation</p>	<p>Indication sollicitée par le laboratoire : « En monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes. »</p> <p>L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 25/08/2025) :</p>
<p>DCI (code ATC)</p> <p>Présentations concernées</p>	<p>sélumétinib (L01EE04)</p> <p>KOSELUGO 10 mg, gélule</p> <p>– Boîte de 60 (CIP : 34009 302 301 7 6)</p> <p>KOSELUGO 25 mg, gélule</p> <p>– Boîte de 60 (CIP : 34009 302 301 8 3)</p>
<p>Laboratoire</p>	<p>Laboratoire ALEXION PHARMA France SAS (Exploitant)</p>
<p>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</p>	<p>KOSELUGO (sélumétinib) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.</p> <p>Une demande d'AMM dans l'indication sollicitée pour l'AP pré-AMM a été déposée auprès des autorités compétentes le 07/01/2025.</p>
<p>Conditions et statuts</p>	<p>– Conditions de prescription et de délivrance</p> <p>Liste I</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière.</p> <p>Médicament à prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en neurologie, en oncologie ou médecins compétents en cancérologie.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>– Statut particulier</p> <p>KOSELUGO (sélumétinib) a été désigné médicament orphelin, en juillet 2018, pour le traitement de la NF1 (EU/3/18/2050).</p>
<p>Posologie dans l'indication évaluée</p>	<p>La dose recommandée de KOSELUGO (sélumatinib) est de 25 mg/m² de surface corporelle (SC), administrée par voie orale deux fois par jour (environ toutes les 12 heures).</p> <p>La posologie est adaptée en fonction de la SC (mg/m²) et arrondie au palier de 5 mg ou 10 mg le plus proche (jusqu'à une dose maximale par prise de 50</p>

	<p>mg). Différents dosages de KOSELUGO (sélumatinib), gélules peuvent être combinés pour atteindre la dose souhaitée. Le traitement par KOSELUGO (sélumatinib) se poursuivra tant qu'un bénéfice clinique sera observé, jusqu'à la progression des NFP ou la survenue d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Une réduction de la dose et/ou une interruption temporaire ou définitive du traitement par sélumétinib peut être nécessaire en fonction de la sécurité et de la tolérance du patient (notamment en cas de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de toxicité oculaire tel qu'un décollement de la rétine ou une rétinopathie séreuse centrale).</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des protéines kinases MEK 1 et 2.
Mécanisme d'action	En bloquant l'activité des protéines kinases MEK 1/2, le sélumétinib inhibe la croissance anormale des lignées cellulaires activées par la voie de signalisation Ras / Raf / MEK / ERK et va ainsi bloquer la prolifération et la survie des cellules tumorales au sein desquelles cette voie de signalisation est surexprimée, et notamment dans les NFP.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, KOSELUGO (sélumétinib) ne dispose d'aucune AMM chez l'adulte dans l'indication faisant l'objet de la demande.</p> <p>En revanche, il dispose d'une AMM dans cette indication chez l'enfant dans les pays suivants : Brunei, Albanie, Kazakhstan, Afrique du Sud, Chili et Indonésie.</p>
Autres indications de l'AMM	<p>KOSELUGO (sélumétinib) a une AMM 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.</p> <p>Le maintien de l'AMM est conditionné à la soumission :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des résultats du suivi à plus long terme des études SPRINT phase I et phase II groupe 1 dans la population de l'AMM (attendus pour mai 2022) ; – des données d'une étude de sécurité post-autorisation (PASS) dans la population de l'AMM (attendues pour Q1-Q2 2028).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a évalué KOSELUGO (sélumétinib) dans l'indication « 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 » et lui a octroyé un SMR important dans cette indication et une ASMR IV dans la stratégie de traitement (Avis du 05/01/2022).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 27 août 2025. – Contributions de parties prenantes : Association Neurofibromatoses et Recklinghausen (A.N.R.) (audition) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de von Recklinghausen, est une maladie multiviscérale, génétique, de transmission autosomique dominante liée à la mutation du gène suppresseur de tumeur 17q11.2. Ce gène code pour une protéine appelée la neurofibromine qui régule la voie Ras / Raf / MEK / ERK impliquée dans la prolifération et la survie cellulaire.

Près de la moitié des mutations du gène NF1 responsables de la maladie sont des mutations transmissibles et l'autre moitié concerne des mutations *de novo*¹.

Bien que les lésions dermatologiques soient souvent au premier plan, la NF1 est une maladie touchant de multiples organes. Le diagnostic de la NF1 est avant tout clinique et repose sur les critères du NIH (*National Institutes of Health*) de 1988^{2,3}, validés chez les enfants et les adultes et mis à jour en 2021^{4,5} par un comité d'experts internationaux (cf. Tableau 2). En effet, dès 8 ans, 97 % des enfants ayant une NF1 ont au moins les 2 critères permettant d'affirmer le diagnostic⁶.

La révision de 2021 intègre notamment un nouveau critère « l'analyse moléculaire » et souligne son utilité particulièrement chez les patients ayant un phénotype inhabituel ou un tableau clinique incomplet⁶.

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la NF1 révisés en 2021 (PNDS 2021)

Situation A. En l'absence de parent atteint de NF1, le diagnostic de NF1 est posé chez un individu lorsqu'au moins deux critères sont présents parmi les suivants :
Au moins six taches café-au-lait (TCL) de plus de 5 mm de diamètre chez un enfant pré-pubère et de plus de 15 mm chez un individu pubère.
Des lentigines dans les plis axillaires et/ou inguinaux. * #
Au moins deux neurofibromes quel qu'en soit le type, ou un neurofibrome plexiforme.
Un gliome des voies optiques.
Au moins deux nodules de Lisch identifiés à l'examen à la lampe à fente, ou au moins deux anomalies choroïdiennes (CA) - définies comme des taches hyperréfectives mises en évidence en tomographie par cohérence optique (OCT) / sur les clichés en proche infra-rouge (NIR).
Une lésion osseuse identifiée parmi les suivantes : dysplasie du sphénoïde **, courbure antérolatérale du tibia ou pseudoarthrose d'un os long.
Un variant pathogène hétérozygote du gène NF1, avec une fraction allélique de 50 % dans un tissu apparemment normal tels que les globules blancs.
Situation B. Chez un enfant qui présente un parent répondant aux critères diagnostiques de NF1 spécifiés en A, la présence d'au moins un critère de A permet de poser le diagnostic de NF1.

*: Si seules sont présentes les TCL et les lentigines, le diagnostic le plus probable est celui de NF1 mais le patient peut exceptionnellement présenter une autre pathologie dont le syndrome de Legius.

: Au moins un des deux types de lésions pigmentées (TCL ou lentigines) doit être de topographie bilatérale.

** : La dysplasie d'une aile sphénoïdale ne constitue pas un critère indépendant en cas de neurofibrome plexiforme orbitaire homolatéral.

¹ EMA. EPAR KOSELUGO (selumetinib) du 22 avril 2021. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf

² Neurofibromatosis. Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988;45(5):575-8.

³ Une révision des critères diagnostiques du NIH de 1988 était nécessaire car ils se sont avérés insuffisants pour établir un diagnostic à un âge précoce.

⁴ Tadini G, Brems H, Legius E. Proposal of New Diagnostic Criteria. In: Tadini G, Legius E, Brems H, editors. Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1. Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2020. p. 309-13

⁵ Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genetics in Medicine. 2021.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La NF1 peut entraîner des atteintes dermatologiques (ex : taches café-au-lait, lentigines, neurofibromes), oculaires (nodules de Lisch), rhumatologiques et orthopédiques (dysplasie, scoliose), endocriniennes (trouble pubertaire et retard staturopondéral), cardiaques, pulmonaires (HTAP), neurologiques (épilepsie, troubles neuro-développementaux et neurocognitifs), des douleurs et peut être associée à des troubles psychologiques et psychiatriques.

Les patients ayant une NF1 ont un risque accru de développer une tumeur. Les neurofibromes plexiformes (NFP) sont parmi les tumeurs bénignes les plus communes et surviennent chez environ 20 % à 50 % des patients¹. Ce sont des lésions le plus souvent très précoces voire congénitales, de taille très variable. Ils sont généralement diagnostiqués dans la petite enfance et ont leur taux de croissance le plus rapide durant cette période. Malgré leur caractère bénin, les NFP anciennement dénommés tumeurs royales (la plus volumineuse des tumeurs) sont associés à une morbi-mortalité importante en se compliquant de compression loco-régionale, à risque fonctionnel, voire vital et de douleurs intenses, parfois irréductibles nécessitant des antalgiques de paliers 3.

Les neurofibromes plexiformes (NFP) de la face peuvent être associés à une héli-hypertrophie sous-jacente, une dysplasie osseuse et notamment une fente sphénoïdale. Le préjudice esthétique majeur qui en résulte et ses répercussions psycho-sociales justifient une prise en charge spécifique.

Bien que bénins histologiquement, les NFP peuvent se transformer en tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (TMGNP ou neurofibrosarcome) dont le risque doit systématiquement être évalué⁶. La TMGNP est un sarcome des tissus mous qui survient souvent chez les patients ayant des NFP et est rare dans la population générale. Elle constitue la principale complication de la NF1 à l'âge adulte et est responsable de 38 à 45 % des décès par cancer. Le risque pour un individu atteint de NF1 de développer une TMGNP au cours d'une vie est de 8 à 16 % et survient principalement entre 20 et 35 ans⁶.

D'autres tumeurs peuvent être associées à une NF1 : gliomes de bas grade avec gliomes des voies optiques chez environ 15 % des patients ayant une NF1, gliome de haut grade, cancer du sein, leucémie, phéochromocytomes ou des tumeurs endocrines digestives¹.

Ces atteintes sont corroborées par l'association de patients qui précise également le risque d'amputation lié aux NFP.

Épidémiologie

La prévalence de la NF1 est estimée entre 1/3 000 et 1/6 000 dans le monde et son incidence à la naissance est estimée 1/2 558 et 1/33 336. Elle est associée à un risque accru de cancers et une diminution de l'espérance de vie d'environ 10-15 ans par rapport à la population générale⁶.

La pénétrance⁷ est quasi complète dès l'enfance (95 % à 8 ans et près de 100 % à 20 ans), mais la NF1 est caractérisée par une variabilité de son expression clinique qu'on peut retrouver même au sein de la même famille⁶.

⁶ PNDS (protocole national de diagnostic et de soins). Neurofibromatose 1. Centre de référence labellisé NEUROFIBROMATOSES, HAS. Août 2021. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/pndsnf1finalv2.pdf> [consulté le 09/11/2021]

⁷ La pénétrance est le risque d'être malade quand on est porteur de la mutation

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la NF1 est actuellement très limitée. Il n'existe aucun traitement médicamenteux spécifique, les seuls traitements possibles sont ceux des complications⁸. La stratégie de traitement est décidée en concertation pluridisciplinaire spécialisée. Elle repose sur une surveillance spécifique visant à reconnaître précocement les complications et à les traiter à mesure qu'elles surviennent⁶. Il n'existe pas de traitement curatif. L'exérèse précoce (dans l'enfance) de NFP est dans certains cas préconisée afin de limiter l'impact fonctionnel et esthétique surtout quand elle paraît esthétiquement raisonnable et possiblement complète⁶.

L'allogreffe reste d'indication exceptionnelle dans le cadre du neurofibrome plexiforme de la face pour lequel aucune alternative chirurgicale n'est réalisable (destruction fonctionnelle totale de l'orbiculaire des lèvres notamment).

En cas de NFP symptomatique et inopérable (résection complète exposant à un risque grave et à une morbidité substantielle en raison de l'infiltration ou de la proximité avec des structures vitales, caractère invasif ou hautement vascularisé du NFP, ou risque inacceptable associé à l'anesthésie générale), seul un anti-MEK 1 et 2, le mirdamétinib (EZMEKLY), dispose d'une AMM conditionnelle octroyée très récemment, le 18 juillet 2025, sans prise en charge par la solidarité nationale à ce jour.

KOSELUGO (sélumétinib) est actuellement remboursable dans le cadre du droit commun uniquement chez l'enfant.

D'autres inhibiteurs de protéines kinases, inhibiteurs de MEK 1 et 2, sont utilisés hors AMM dans cette indication tels que le tramétinib (MEKINIST, SPEXOTRAS) ou le binimétinib (MEKTOVI).

Le cabozantinib (inhibiteur de tyrosine kinase)⁶ est en cours de développement dans le traitement des NFP liés à une NF1.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

EZMEKLY (mirtamétinib) disposant d'une AMM dans le traitement des NFP symptomatiques inopérables liés à une NF1 chez l'adulte est un comparateur cliniquement pertinent. Cependant, compte tenu de sa date d'AMM (18 juillet 2025) et en l'absence de prise en charge par la solidarité nationale, il ne peut être retenu comme un traitement approprié.

Le tramétinib (MEKINIST, SPEXOTRAS) et le binimétinib (MEKTOVI), deux anti-MEK 1 et 2 utilisés hors AMM, sont des comparateurs cliniquement pertinents. Dans la mesure où leur utilisation est marginale et que les données étayant leur efficacité sont limitées, sans recommandations préconisant leur utilisation, ils ne peuvent être considérés comme des traitements appropriés.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert.

⁸ Orphanet. La neurofibromatose 1. Novembre 2006. Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Neurofibromatose1-FRfrPub185.pdf>

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de KOSELUGO (sélumétinib) repose principalement sur l'étude KOMET, une étude clinique de phase III versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique réalisée chez des adultes atteints d'une NF1 avec un ou des NFP symptomatiques et inopérables.

Le laboratoire a également fourni une étude de phase I, non comparative, chez des patients chinois atteints de NF1 avec NFP inopérables qui ne sera pas détaillée compte tenu de son faible niveau de preuve.

Par ailleurs, le laboratoire a fait également mention de deux études externes publiées (NCT02407405⁹ et KCT0003700¹⁰), respectivement aux Etats-Unis et en Corée du Sud, concernant le traitement par sélumétinib chez les adultes atteints de NF1 et de NFP inopérables, compte tenu de leur caractère non comparatif les résultats ne seront pas détaillés.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données d'efficacité obtenues chez l'enfant (avis du 05/01/2022)

Dans la population pédiatrique, l'évaluation du sélumétinib avait reposé sur l'étude SPRINT de phase II (groupe I) ouverte, non comparative, multicentrique (4 centres uniquement aux Etats-Unis), a évalué l'efficacité et la tolérance du sélumétinib chez des **enfants âgés de 2 à 18 ans** ayant une NF1 avec un ou des **NFP symptomatiques et inopérables**.

Au total, 50 patients ont été inclus dans cette étude. L'âge médian des patients inclus était de 10,2 ans (de 3,5 à 17,4 ans) et 60 % des patients étaient de sexe masculin.

A l'inclusion, 47 patients (94 %) avaient au moins un symptôme lié à la maladie et plus de deux tiers des patients avaient un symptôme de grade ≥ 2 . Les complications les plus fréquentes étaient : défiguration (88 %), douleur (52 %) et déficit moteur (66 %). Le pourcentage des NFP évolutif était de 42 %. La majorité des patients avaient eu un traitement antérieur médical (62 %) et/ou chirurgical (56 %).

A la date de l'analyse principale (29/06/2018), 68 % (n = 34) des patients étaient toujours traités par sélumétinib et 32 % (n = 16) avaient arrêté le traitement. Les raisons d'arrêt du traitement par sélumétinib étaient : événements indésirables (n = 6), progression de la maladie (n = 3), décision de l'investigateur (n = 3), période de traitement terminée (n = 2), retrait du consentement (n = 1) et non-respect du protocole (n = 1).

Le taux de réponse objective¹¹ (TRO), évalué par l'investigateur avec une analyse IRM, a été de 66 % (n = 33/50), IC_{95%} = [51,2 - 78,8]. La totalité des patients répondeurs a eu une réponse partielle (RP)

⁹ Gross A.M., et al. Selumetinib in adults with NF1 and inoperable plexiform neurofibroma: a phase 2 trial. nature medicine. 2025.

¹⁰ Kim H et al. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. Neuro Oncol. 2024 Dec 5;26(12):2352-2363.

¹¹ Le TRO (taux de réponses objectives) est défini comme la proportion de patients ayant une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC). La réponse complète étant la résolution des NFP cibles et la réponse partielle étant la diminution de la taille des NFP cibles d'au moins 20 % par rapport à l'inclusion (confirmée par IRM 3 à 6 mois après la première observation de la réponse).

confirmée (n = 33/50). Aucune réponse complète n'a été obtenue et 4 patients (8 %) ont eu une réponse partielle non confirmée.

Aucune conclusion robuste ne peut être retenue de l'analyse des critères de jugement secondaires incluant des comparaisons indirectes [au placebo de l'étude tipifarnib et à une cohorte historique du NCI (National Cancer Institute)] et de la qualité de vie compte tenu de leur caractère exploratoire (critères secondaires non hiérarchisés).

3.2.2 Etude KOMET chez l'adulte (NCT04924608)¹²

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du sélumétinib par rapport au placebo sur le TRO **chez des adultes atteints de NF1 avec un ou des NFP symptomatiques et inopérables** après 12 cycles de traitement.

Un NFP symptomatique était défini comme un NFP causant des symptômes cliniquement significatifs (les symptômes peuvent inclure, sans s'y limiter, la douleur, les morbidités motrices ou la défiguration). Les NFP devaient être mesurables (≥ 3 cm à l'IRM) et inopérables, c'est-à-dire dont la résection complète exposait potentiellement à un risque grave, à une morbidité substantielle en raison de l'infiltration ou de la proximité avec des structures vitales, du caractère invasif ou de la haute vascularisation du NFP, ou un risque inacceptable associé à l'anesthésie générale.

Les patients n'étaient pas inclus dans l'étude notamment lorsqu'ils avaient :

- un gliome des voies optiques, un gliome malin, une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques confirmée ou suspectée. Les patients atteints de gliome de bas grade (y compris gliome optique) ne nécessitant pas de thérapie systémique ou de radiothérapie étaient autorisés.
- des antécédents de malignité, à l'exception des cas traités dans un but curatif sans maladie active connue depuis au moins 5 ans avant la première dose de traitement de l'étude, et à faible risque de récurrence ;
- un antécédent de traitement par sélumétinib ou un autre inhibiteur de MEK 1 et MEK2.

Au cours de la période de sélection (jusqu'à 28 jours), un NFP cible unique devait être sélectionné par l'investigateur et défini comme le NFP le plus cliniquement pertinent (ce dernier devait être mesurable, tel que défini dans le protocole). Dans le cas où un second NFP mesurable était également considéré cliniquement pertinent, l'investigateur pouvait le sélectionner en tant que NFP non-cible (seul 1 NFP non-cible pouvait être sélectionné).

L'étude a débuté le 19/10/2021 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 05/08/2024. Elle été réalisée dans 44 centres dans 13 pays, dont 3 centres français ayant inclus 5 patients.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1), après stratification en fonction du score de douleur (PAINS-pNF < 3 ou > 3) et la localisation géographique (Europe, Chine, Japon et le reste du monde), pour recevoir :

- **Groupe sélumétinib** : 25 mg/m² deux fois par jour par voie orale (limité à 50 mg deux fois par jour si surface corporelle $\geq 1,9$ m²) lors de 12 cycles de 28 jours puis 12 cycles

¹² Gross A.M., et al. Selumetinib in adults with NF1 and inoperable plexiform neurofibroma: a phase 2 trial. nature medicine. 2025.

supplémentaires, jusqu'à ce qu'un critère d'arrêt du traitement par sélumétinib défini au protocole soit atteint ;

- **Groupe placebo** : administration deux fois par jour par voie orale lors de 12 cycles de 28 jours, puis 25 mg/m² de sélumétinib deux fois par jour par voie orale (limité à 50 mg deux fois par jour si surface corporelle $\geq 1,9$ m²) lors de 12 cycles de 28 jours, jusqu'à ce qu'un critère d'arrêt du traitement par sélumétinib défini au protocole soit atteint.

Jusqu'à 2 réductions de dose étaient autorisées selon des modalités décrites dans le protocole. Des toxicités persistantes après deux réductions de dose entraînaient la sortie du patient de l'étude.

Durant l'étude, les patients pouvaient arrêter leur traitement en fonction des critères suivants :

- décision de l'investigateur ou du patient,
- survenue d'un événement indésirable,
- déviation majeure au protocole,
- grossesse,
- progression de la maladie,
- instauration d'une thérapie ultérieure pour la NF1 avec NFP, y compris avec un autre agent expérimental.

Traitements concomitants

Des traitements considérés comme nécessaires pour la sécurité des patients et leur bien-être pouvaient être prescrits à discrétion de l'investigateur.

Médicaments comportant des restrictions d'utilisation : inducteurs modérés ou puissants de CYP3A4 ou du CYP2C19, substrats de l'OAT3, vitamine E, coumarines.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le **taux de réponse objective (TRO) à la fin du cycle 16** évalué par un comité de revue indépendant (CRI) avec une analyse IRM (selon les critères REINS) et défini comme le pourcentage de patients ayant :

- une réponse complète (RC) confirmée (c'est-à-dire une résolution du NFP cible confirmée par IRM dans les 3 à 6 mois après l'observation de la première réponse),
- OU une réponse partielle (RP) confirmée (c'est-à-dire une diminution du volume du NFP cible d'au moins 20 % par rapport à l'inclusion, confirmée par IRM dans les 3 à 6 mois après la première observation de la réponse).

Cette analyse a été réalisée dans la population en intention de traiter (ITT).

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient les suivants :

1. Variation par rapport à l'inclusion du score sur l'échelle d'évaluation de la douleur chronique liée aux NFP cibles (PAINS-pNF) au cycle 12 (chez les patients ayant un score PAINS-pNF ≥ 3 à l'inclusion et au moins un score PAINS-pNF moyen après l'inclusion),
2. Variation par rapport à l'inclusion du score PlexiQoL¹³ (*Plexiform Neurofibromas Quality of Life Measure*) au cycle 12 (chez les patients ayant un score total PlexiQoL à l'inclusion et au moins un score total PlexiQoL après l'inclusion).

¹³ **PlexiQoL (*Plexiform Neurofibromas Quality of Life Measure*)** : auto-questionnaire développé spécifiquement pour évaluer la qualité de vie des adultes atteints de NF1 associée aux NFP pour mesurer l'impact des NFP sur la capacité des patients à répondre à leurs besoins fondamentaux. Il contient 18 items dichotomiques, avec des réponses allant de 0 (« Faux ») à 1 (« Vrai »). Les scores sont additionnés pour un total maximum de 18 points, des scores plus bas indiquant une meilleure qualité de vie.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont, par conséquent, pas décrits dans cet avis.

Taille de l'échantillon

Au total, 146 patients devaient être randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit le sélumétinib, soit un placebo (73 patients par groupe de traitement) pour détecter avec une puissance supérieure à 99 % une différence entre un TRO de 20 % dans le groupe sélumétinib et un TRO de 0 % dans le groupe placebo, selon un test exact de Fisher avec un risque alpha bilatéral de 5 %.

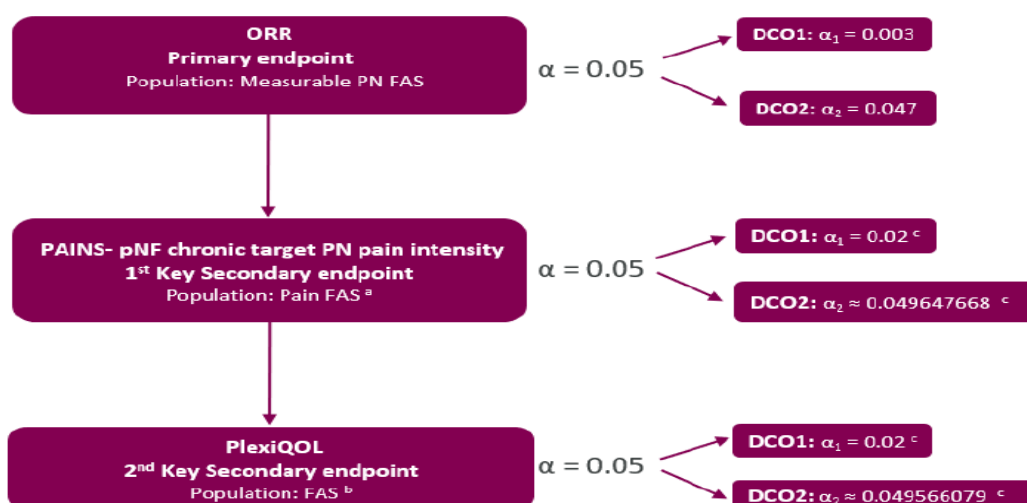
Le calcul de l'échantillon a également tenu compte des hypothèses suivantes sur le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé : 42 patients par groupe de traitement devaient être nécessaires pour atteindre une puissance de 90 % pour détecter une différence de traitement ≥ -2 sur la variation par rapport à l'inclusion du score sur l'échelle PAINS-pNF (en supposant un écart-type de 2,8) en faveur du sélumétinib avec un risque alpha bilatéral de 5 %. Afin de compenser un taux d'abandon d'environ 20 % (c'est-à-dire des patients sans au moins un score moyen de douleur post-inclusion), 106 patients avec un score PAINS-pNF ≥ 3 devaient être randomisés dans un ratio 1:1 (sélumétinib /placebo).

Méthode d'analyse des résultats

Une analyse intermédiaire (DCO1, Data *cut-off* 1) prévue au protocole devait être réalisée lorsque le 100^e patient randomisé avait complété son évaluation de fin de cycle 16. Ceci correspond à environ 68,5 % des informations attendues sur le critère de jugement principal lors de l'analyse principale (DCO2, Data *cut-off* 2). Par ailleurs, il a été estimé que les 145 patients auraient terminé le cycle 12 au moment où le 100^e patient randomisé aurait terminé le cycle 16. Ainsi, la fraction d'information pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés a été estimée à 100 % lors de l'analyse intermédiaire.

L'analyse principale (DCO2) devait être réalisée lorsque tous les patients avaient terminé le cycle 16.

Les critères secondaires majeurs ont été évalués selon une séquence hiérarchique prévue au protocole (cf. ordre hiérarchique décrit ci-dessus). Afin de préserver le risque global à 5 % (bilatéral), une procédure de gestion de la multiplicité des analyses a été mise en place pour les analyses intermédiaires (DCO1 et DCO2 dans la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).



Gestion des données manquantes

Aucune méthode de gestion des données manquantes n'était prévue au protocole, ainsi les données manquantes n'ont pas été imputées et ont été traitées comme manquantes.

Effectifs et principales caractéristiques des patients

Un total de 145 patients a été randomisé, dont 71 dans le groupe sélumétinib et 74 dans le groupe placebo.

Vingt-deux patients (15,2 %) ont arrêté l'étude avant la fin de la période randomisée : 12 patients (7 dans le groupe sélumétinib et 5 dans le groupe placebo) en raison d'événements indésirables (EI), 8 en raison d'une décision du patient (4 patients dans chaque groupe), 1 patient (groupe sélumétinib) en raison d'une progression subjective de la maladie et 1 patient perdu de vue (groupe sélumétinib).

L'âge moyen était de 31,2 ans et 51,7 % des patients étaient de sexe masculin.

Le délai moyen entre le diagnostic de la neurofibromatose et le début de l'étude était de 20,8 années ($\pm 13,2$ ans) et le délai médian entre le diagnostic des neurofibromes plexiformes inopérable et le début de l'étude était de 8,4 ans ($\pm 11,3$ ans).

A l'inclusion l'ensemble des patients avaient au moins un symptôme lié aux NFP. Les complications les plus fréquentes étaient des douleurs (87,3 % dans le groupe sélumétinib et 82,4 % dans le groupe placebo), une défiguration associée aux NFP (32,4 % et 23,0 % respectivement), une diminution de l'amplitude des mouvements (26,8 % et 25,7 % respectivement) et des troubles moteurs (19,7 % et 25,7 % respectivement).

La majorité des patients a eu un traitement antérieur chirurgical (49,7 %) et/ou médical (4,8 %).

Les principales caractéristiques de l'affection des patients étaient comparables entre les 2 groupes à l'exception :

- du volume médian des NFP cibles (91,95 ml dans le groupe sélumétinib versus 221,85 ml dans le groupe placebo).
- du pourcentage de patients avec des défigurations associées aux NFP (32,4 % dans le groupe sélumétinib versus 23,0 % dans le groupe placebo),
- du pourcentage de patients avec des NFP non-cibles (25,4 % pour sélumétinib et 40,5 % pour le placebo).

Résultats sur les critères de jugement

– Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

Pour rappel, le taux de réponse objective (TRO), évalué par un comité de revue indépendant (CRI) avec une analyse IRM était défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC). La réponse complète était définie comme la résolution des NFP cibles et la réponse partielle correspondait à la diminution de la taille des NFP cibles d'au moins 20 % par rapport à l'inclusion (confirmée par IRM 3 à 6 mois après la première observation de la réponse).

A la date de l'analyse principale DCO2 (05/08/2024), le sélumétinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le taux de réponse objective à la fin du cycle 16 : **19,7 % vs 5,4 %, soit une différence de 14,3 % entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [3,8 ; 25,8]$; $p = 0,0112$).**

A titre indicatif, aucune réponse complète n'a été obtenue dans les deux groupes et 5 patients (7,0 %) du groupe sélumétinib et 8 patients (10,8 %) du groupe placebo ont eu une réponse partielle non confirmée.

– **Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (population ITT)**

La population d'analyse du 1^{er} critère de la séquence hiérarchique, soit les patients ayant un score PAINS-nFP ≥ 3 , représentait 70 % de l'effectif total.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le sélumétinib et le placebo pour ce 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé (variation par rapport à l'inclusion du score PAINS-pNF liée aux NFP cibles au cycle 12). Par conséquent, il ne pouvait être procédé à l'analyse du 2^e critère de jugement hiérarchisé (variation par rapport à l'inclusion du score PlexiQoL au cycle 12). Les résultats sur ces deux critères de jugement sont présentés à titre indicatif dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement hiérarchisés - Etude KOMET

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Sélumétinib (n = 50)	Placebo (n = 53)
1. Variation du score PAINS-pNF lié au NFP cible au cycle 12 (0 à 10)		
n	42	42
Variation (moyenne des moindres carrés)	-2,0	-1,3
IC _{95%}	[-2,6 ; -1,4]	[-1,8 ; -0,7]
p	0,07 (NS)	
2. Variation du score PlexiQoL au cycle 12 (0 à 18)		
n	42	42
Variation (moyenne des moindres carrés)	-0,4	-0,3
IC _{95%}	[-1,3 ; 0,5]	[-1,2 ; 0,6]
p	NA	

Résultats sur la consommation d'antalgiques au cycle 12 (données exploratoires)

Au cours de la phase randomisée, le pourcentage de patients ayant utilisé des antalgiques dans le groupe sélumétinib versus placebo a été de :

- Dérivés de l'acide propionique : 52,1 % vs 43,2 %
- Classe des anilides : 38,0 % versus 35,1 %
- Corticoïdes puissants (groupe III) : 25,4 % versus 1,4 %.

3.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude KOMET dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire PlexiQoL. Néanmoins, conformément au protocole, l'analyse hiérarchique a été interrompue en raison de l'absence de démonstration de supériorité sur le 1^{er} critère de jugement secondaire de la hiérarchie prédéfinie (variation du score PAINS-pNF au cycle 12). L'analyse de supériorité sur le 2^e critère concernant la qualité de vie n'a ainsi pas pu être réalisée (variation du score

PlexiQoL au cycle 12). Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. Les résultats sont donnés à titre indicatif dans le tableau 2.

3.4 Profil de tolérance

Données issues de l'étude KOMET

Résultats de tolérance au cours de la période randomisée (12 cycles = 48 semaines)

A la date de l'analyse principale DCO2 (05/08/2024), la durée médiane d'exposition au traitement était de 348,0 jours (min-max : 10-935).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 100 % dans le groupe sélumétinib et de 91,9 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 25 %) dans le groupe sélumétinib versus placebo ont été :

- dermatite acnéiforme : 59,2 % versus 10,8 % ;
- diarrhée : 42,3 % versus 12,2 % ;
- une augmentation de la créatine phosphokinase sanguine : 45,1 % versus 5,4 % ;
- nausée : 25,4 % versus 16,2 % ;
- vomissement : 25,4 % versus 8,1 % ;

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 95,8 % des patients du groupe sélumétinib et chez 56,8 % des patients du groupe placebo.

Durant la période randomisée, 43,7 % des patients du groupe sélumétinib et 31,7 % des patients du groupe placebo ont eu au moins une modification de dose (réduction, interruption ou les deux). Les interruptions en raison d'un EI ont concerné 26,8 % des cas dans le groupe sélumétinib et 10,8 % des cas dans le groupe placebo.

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été de 32,4 % dans le groupe sélumétinib et de 17,6 % dans le groupe placebo. L'EI de grade ≥ 3 le plus fréquemment (≥ 3 %) rapporté a été : une augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (7,0 % dans le groupe sélumétinib versus 1,4 % dans le groupe placebo),

Le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable grave (EIG) a été de 14,1 % dans le groupe sélumétinib et de 12,2 % dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été des infections (4,2 % dans le groupe sélumétinib versus 1,4 % dans le groupe placebo) et des tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (2,8 % versus 4,1 %).

Au total, 12,7 % (n = 9) des patients du groupe sélumétinib ont arrêté le traitement après la survenue d'un EI, dont 6 patients ayant eu un EI lié au traitement, contre 6,8 % (n = 5) des patients du groupe placebo dont 1 patient ayant eu un EI lié au traitement. Deux (2,8 %) patients du groupe sélumétinib ont interrompu leur traitement en raison d'une dermatite acnéiforme et 3 (4,1 %) patients du groupe placebo ont interrompu leur traitement en raison d'un neurofibrosarcome.

Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude à la date de l'analyse principale.

Concernant les EI d'intérêts particulier (toxicité oculaire, hépatotoxicité, toxicité musculaire et toxicité cardiaque) les plus fréquemment observés ont été dans le groupe sélumétinib versus le groupe placebo :

- une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche : 7,0 % versus 2,7 % ;

- une augmentation de la CPK¹⁴ sanguine : 45,1 % versus 5,4 % ;
- une augmentation des ASAT¹⁵/ALAT¹⁶ : 18,3 % / 15,5 % versus 5,4 % / 6,8 % ;
- un œdème périphérique : 15,5 % versus 1,4 %.

Résultats de tolérance au cours de la période sous sélumétinib après 24 cycles

Les résultats portent sur 137 patients dont 66 patients sous sélumétinib depuis le début de l'étude et 66 patients du groupe placebo qui ont été mis sous sélumétinib après le cycle 12.

A la date finale de l'étude, la durée médiane d'exposition au sélumétinib était de 348,0 jours (min-max : 10-935, l'exposition la plus longue correspondant aux patients randomisés initialement dans le groupe sélumétinib).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins une interruption de traitement a été de 47,9 % dans le groupe sélumétinib et de 30,3 % dans le groupe placebo/sélumétinib (21,1 % vs 16,7 % respectivement ont eu une interruption et 11,3 % vs 7,6 % respectivement ont eu 2 interruptions). Les causes de l'interruption étaient majoritairement la survenue d'un événement indésirable (EI) (36,6 % dans le groupe sélumétinib versus 25,8 % dans le groupe placebo/sélumétinib) et un oubli de dose (12,7 % vs 12,1 % respectivement).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 réduction de dose a été de 36,6 % dans le groupe sélumétinib et de 13,6 % dans le groupe placebo/sélumétinib (25,4 % vs 12,1 % respectivement ont eu 1 réduction de dose, et 8,5 % vs 1,5 % ont eu 2 réductions de dose) dont la principale cause était la survenue d'un EI (25,4 % vs 15,2 % respectivement).

La quasi-totalité des patients (97,1 %) a eu au moins un EI pendant la période de traitement par sélumétinib, pour 29,9 % (n = 41 patients) il s'agissait au moins d'un EI de grade ≥ 3 .

Au total, 125 patients (91,2 %) ont rapporté des EI considérés comme lié au traitement par l'investigateur. Aucun EI n'a entraîné le décès d'un patient.

Pendant la période de traitement par sélumétinib, 18 patients (13,1 %) ont rapporté au moins un EIG dont 4 (2,9 %) considérés comme liés au sélumétinib et 10 patients (7,3 %) ont rapporté au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 13 %) ont été une dermatite acnéiforme (46,7 %, n = 64), une augmentation de la CPK sanguine (37,2 %, n = 51), une diarrhée (29,9 %, n = 41), vomissements et éruption cutanée (19,7 % chacun, n = 27), nausées et paronychie (16,8 %, n = 23), alopecie (14,6 %, n = 20), sécheresse cutanée et œdème périphérique (13,1 % chacun, n = 18).

Dans l'ensemble, 75 patients (54,7 %) ont rapporté au moins un EI d'intérêt particulier. Les plus fréquemment rapportés (≥ 10 % des patients) ont été une élévation de la CPK sérique (37,2 %, n = 51), œdème périphérique (13,1 %, n = 18), élévation de l'ASAT (12,4 %, n = 17) et une élévation de l'ALAT (10,9 %, n = 15).

Données issues du RCP validé par l'ANSM dans le cadre de l'AP

Les effets indésirables les plus fréquents mentionnés dans le RCP sont notamment :

- une toxicité gastro-intestinale (très fréquent) : nausée, vomissement, diarrhée et constipation,

¹⁴ Créatine phosphokinase

¹⁵ Aspartate aminotransférase

¹⁶ Alanine aminotransférase

- une toxicité cutanée (très fréquent) : rash acnéiforme ou non, sécheresse cutanée, troubles pileux, périonyxis),
- une toxicité oculaire : vision trouble (fréquent) ; décollement épithélium pigmentaire de la rétine/rétinopathie séreuse centrale (peu fréquent),
- des anomalies du bilan biologique (très fréquent) : ↑ CPK, ALAT/ASAT, créatininémie et ↓ albuminémie et Hb) ;
- Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (fréquent), HTA (fréquent).

Une contraception efficace doit être mise en place et contrôlée.

Données de tolérance chez l'enfant

PGR

Le résumé des risques du PGR de KOSELUGO (sélumétinib) (version 2.0, 02/12/2022) établi depuis l'évaluation du sélumétinib chez l'enfant est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Dysplasie pharyngée Dysfonctionnement systolique du ventricule gauche Occlusion de la veine rétinienne Myopathie Lésions hépatiques
Informations manquantes	Exposition à long terme (y compris les données de sécurité à long terme sur la toxicité pour le développement des enfants)

PBRER couvrant la période du 10/04/2024 au 09/10/2024 :

Le nombre cumulé de patients exposés au traitement par sélumétinib (10 et 25 mg) en post-commercialisation, sur la période concernée, est estimé entre 964 patients-années (sur la base de la dose journalière maximale estimée à 100 mg) et 3 213 patients-années (sur la base de la dose journalière minimale estimée à 30 mg), ce qui représente 4,5 % de l'exposition depuis le lancement.

L'exposition globale cumulée des patients au traitement par sélumétinib (10 et 25 mg) en post-commercialisation, depuis le lancement jusqu'au 30/09/2024, a été estimée à environ entre 25 778 patients-années (sur la base de la dose journalière maximale estimée de 100 mg) et 85 925 patients-années (sur la base de la dose journalière minimale estimée de 30 mg).

Aucun signal n'a été clos au cours de la période couverte par le PBRER. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

3.5 Modification du parcours de soins

KOSELUGO (sélumétinib) est présenté sous forme de gélule s'administrant par voie orale. L'administration de ce médicament nécessite une surveillance particulière. C'est le premier traitement médicamenteux disponible pour traiter les NFP symptomatiques et inopérables liés à une NF1 chez l'adulte. En diminuant le volume du NFP symptomatique et inopérable, ce traitement est susceptible de réduire les risques de complication, toutefois, dans les conditions de l'étude, la réduction de ce risque n'a pas été démontré sur la douleur et sur la qualité de vie.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ **Dans l'indication évaluée**

Sans objet.

→ **Dans une autre indication**

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
SPRINKLE (NCT05309668)	Essai de phase I/II, non comparatif, ouvert, dont l'objectif est d'évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité du sélumétinib sous forme granules chez des enfants âgés de ≥ 1 à < 7 ans atteints de NF1 avec NFP (N = 38 patients).	2028

4. Discussion

Le laboratoire sollicite une autorisation d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité KOSELUGO (sélumétinib), gélule, en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) **chez les patients adultes**.

Le laboratoire a déjà déposé une demande d'AMM dans cette même indication auprès de l'EMA en janvier 2025.

Pour rappel, KOSELUGO (sélumétinib) dispose déjà d'une AMM conditionnelle dans la même indication **chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus** et a fait l'objet d'une évaluation par la CT qui lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (avis du 05/01/2022).

La dose recommandée de sélumétinib chez l'adulte est de 25 mg/m² de surface corporelle (SC), administrée par voie orale deux fois par jour (environ toutes les 12 heures).

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande une seule étude de phase III (KOMET), de supériorité *versus* placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, chez des adultes atteints de NF1 avec un ou des NFP symptomatiques et inopérables. L'étude comportait une phase randomisée, en double aveugle de 48 semaines (12 cycles de traitement de 28 jours) et une phase ouverte de 48 semaines au cours de laquelle les patients des 2 groupes ont reçu le traitement par sélumétinib 25 mg/m² 2x/jour.

Un NFP symptomatique était défini comme un NFP causant des symptômes cliniquement significatifs (les symptômes peuvent inclure, sans s'y limiter, la douleur, les morbidités motrices ou la défiguration). Les NFP devaient être mesurables (au moins 3 cm à l'IRM) et inopérable (c'est-à-dire dont la résection complète exposait potentiellement à un risque grave, à une morbidité substantielle en raison de l'infiltration ou de la proximité avec des structures vitales, du caractère invasif ou de la haute vascularisation du NFP, ou un risque inacceptable associé à l'anesthésie générale).

Le critère de jugement principal de l'étude était le taux de réponse objective (TRO) à la fin du cycle 16, évalué par un comité de revue indépendant (CRI) avec une analyse volumétrique par IRM (selon les critères REiNS), et défini par le pourcentage de patients ayant une réponse complète (disparition du NFP cible) ou une réponse partielle (réduction ≥ 20 % du volume du NFP), confirmée lors d'une évaluation tumorale ultérieure réalisée dans les 3 à 6 mois. Les résultats ont été analysés dans la population ITT et les données manquantes n'ont pas été imputées, aucune méthode de gestion de ces données n'ayant été prévue au protocole.

Les résultats sur le critère de jugement principal ont montré la supériorité du sélumétinib par rapport au placebo/sélumétinib sur le taux de réponse objective (TRO) à la fin du cycle 16 : 19,7 % vs 5,4 %, soit une différence de 14,3 % entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [3,8 ; 25,8]$; $p = 0,0112$).

Concernant les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha, aucune différence significative n'ayant été mise en évidence entre le sélumétinib et le placebo pour le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé (Δ par rapport à l'inclusion du score PAINS-pNF liée aux NFP cibles au cycle 12). Par conséquent, il ne pouvait être procédé à l'analyse du 2^e critère de jugement hiérarchisé évaluant la qualité de vie (Δ par rapport à l'inclusion du score PlexiQoL au cycle 12).

Le profil de tolérance de KOSELUGO (sélumétinib) dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes, après 24 cycles de traitement, est globalement inchangé par rapport à celui connu dans son indication pédiatrique, marqué principalement par des EI notamment cutanés (dermatite acnéiforme, 46,7 % ; éruption cutanée, 19,7 % ; alopecie, 14,6 % ; sécheresse cutanée, 13,1 %), musculaires (augmentation de la CPK sanguine, 37,2 %), gastro-intestinaux (diarrhée, 30 % ; vomissement, 19,7 % ; nausée, 16,8 % ; constipation, 9,5 %), hépatiques (élévation de l'ASAT, 12,4 %, et de l'ALAT, 10,9 %), cardiaques (réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, 7,3 % ; œdème périphérique, 13,1 %), ophtalmologiques (13,9 % : vision trouble, corps flottants) et la nécessité d'une surveillance régulière clinique et biologique.

Bien que la supériorité du sélumétinib ait été démontrée versus placebo dans l'étude de phase III KOMET, l'évaluation du sélumétinib dans l'indication sollicitée doit prendre en compte les éléments suivants :

- La taille de l'effet observé avec le sélumétinib sur le critère de jugement principal est modeste, de l'ordre de 20 % avec une différence de 14,3 % comparativement au groupe placebo (placebo pendant 12 cycles puis sélumétinib pendant 4 cycles). Contrairement à ce qui était attendu selon les hypothèses de l'étude (TRO de 20 % dans le groupe sélumétinib versus 0 % dans le groupe placebo au cycle 16), un pourcentage de répondeurs 5 % a été observé dans le groupe placebo, ne permettant pas d'atteindre la différence attendue entre les deux groupes de 20 %.
- Le critère de jugement principal est un critère de jugement composite, le taux de réponse objectives (TRO) comprenant les réponses complètes et les réponses partielles. Bien qu'une supériorité ait été démontrée sur le score composite global, aucune réponse complète n'a été obtenue dans les deux groupes et 5/71 patients (7,0 %) du groupe sélumétinib et 8/74 patients (10,8 %) du groupe placebo ont eu une réponse partielle (réduction du volume du NFP ≥ 20 %) non confirmée. Un résultat similaire a été observé chez l'enfant traité par sélumétinib, mais avec un TRO plus élevé (66%).
- L'observation d'une réduction plus importante du volume du NFP cible dans le groupe sélumétinib par rapport au groupe placebo/sélumétinib ne s'est pas traduite par un bénéfice clinique pour le patient sur la douleur et sur la qualité de vie. Il convient de noter que les patients pouvaient recevoir, à la discrétion de l'investigateur, des antalgiques ce qui peut biaiser l'analyse de ces critères de jugement.
- Il convient de noter qu'un déséquilibre entre le groupe sélumétinib et le groupe placebo a été observé à l'inclusion sur certaines caractéristiques des patients, dont le volume médian des NFP cibles (91,95 ml dans le groupe sélumétinib versus 221,85 ml dans le groupe placebo), le pourcentage de patients avec des déformations associées aux NFP (32,4 % dans le groupe sélumétinib versus 23,0 % dans le groupe placebo) et le pourcentage de patients avec des NFP non-cibles (25,4 % pour sélumétinib et 40,5 % pour le placebo), ce qui a pu influencer positivement ou négativement sur les différents résultats.
- Un nombre important de patients a arrêté l'étude prématurément (23,9 % dans le groupe sélumétinib et 18,9 % dans le groupe placebo/sélumétinib) ou arrêté le traitement (25,4 % et 20,3 %

respectivement), principalement en raison de la survenue d'un événement indésirable (14,1 % et 8,1 % respectivement) dans les 2 cas. Après 16 cycles de traitement, la totalité des patients du groupe sélumétinib a rapporté au moins un événement indésirable et la quasi-totalité des patients dans le groupe placebo/sélumétinib. Les événements indésirables considérés comme liés au traitement par l'investigateur ont été observés chez 95,8 % des patients du groupe sélumétinib et chez 56,8 % des patients du groupe placebo/sélumétinib.

En conséquence, le traitement nécessite une surveillance clinique, biologique, cardiaque et ophtalmologique et le schéma posologique prévoit la possibilité d'interrompre ou d'arrêter le traitement en fonction des effets indésirables observés et de leur sévérité.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de KOSELUGO (sélumétinib) sur la morbidité (réduction de la taille des NFP) dans le traitement, chez l'adulte, des NFP symptomatiques et inopérables liés à la NF1. L'impact supplémentaire sur la réduction des complications et de la mortalité, et sur la qualité de vie et le parcours de soins n'est, à ce jour, pas démontré.

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 KOSELUGO (sélumétinib) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que :

- Les neurofibromes plexiformes (NFP) liés à une neurofibromatose de type 1, malgré leur caractère bénin sur le plan histologique, sont des tumeurs volumineuses associées à une morbidité-mortalité importante en raison notamment des compressions loco-régionales à risque sur le plan fonctionnel (jusqu'à l'amputation d'un membre) et vital, et des douleurs pouvant nécessiter des antalgiques de palier 3. Les symptômes liés aux NFP et leur aspect inesthétique, notamment en cas d'atteinte de la face (défiguration), sont responsables d'une altération importante de la qualité de vie et des relations sociales. Par ailleurs, les NFP peuvent se transformer en tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (neurofibrosarcome), principale complication de la NF1 à l'âge adulte, engageant le pronostic vital.
- La prévalence de la NF1 est estimée entre 1/3 000 et 1/6 000 dans le monde, son incidence à la naissance est estimée 1/2 558 et 1/33 33, sa pénétrance chez les porteurs de la mutation du gène suppresseur de tumeur 17q112, responsable de la maladie, est quasi complète dès l'enfance (95 % à 8 ans et près de 100 % à 20 ans).

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où seuls des médicaments anti-MEK 1 et 2 sont utilisés hors AMM avec des données limitées dans le traitement des NFP.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque puisqu'il s'agit d'une maladie grave, rare, invalidante et pour laquelle, il n'existe pas de traitements appropriés.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est susceptible d'être innovant dans l'indication considérée car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge actuelle en matière d'efficacité, du fait de démonstration de la supériorité du sélumétinib par rapport au placebo sur la réduction du volume d'un NFP cible symptomatique et inopérable chez des adultes atteints de NF1, le volume de la

- tumeur étant étroitement lié aux complications liées aux NFP ; avec un profil de tolérance acceptable sous réserve du respect des modalités de traitement selon le RCP en vigueur ;
- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
 - et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert dans le cas des NFP symptomatiques pour lesquels le recours à la chirurgie est impossible (résection complète exposant à un risque grave et à une morbidité substantielle en raison de l'infiltration ou de la proximité avec des structures vitales, caractère invasif ou hautement vascularisé du NFP, risque inacceptable associé à l'anesthésie générale).

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de KOSELUGO 10 mg et 25 mg (sélumétinib), gélule, dans l'indication « En monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes ».

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 une durée d'autorisation de l'accès précoce d'un an.**

6. Annexes

- Avis de l'ANSM du 25/08/2025
- RCP
- Projet de PUT-RD