



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 27 août 2025**

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**Examen – Pré-AMM – Première demande – KOSELUGO (CT AP-482) - ALEXION PHARMA FRANCE**

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- On va passer à KOSELUGO, avec Madame Amini-Adle.

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité, à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la Commission a souhaité auditionner le docteur Amini-Adle.

*(M<sup>me</sup> Amini-Adle rejoint la séance.)*

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- Bonjour, Madame Amini-Adle. Le dossier nous est présenté par notre cheffe de projet. On aura, ensuite, l'association Neurofibromatoses et Recklinghausen, puis l'expertise de Madame Amini-Adle.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Merci. Bonjour à tous. Vous allez donc examiner une demande d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité KOSELUGO, 10 et 25 mg en gélules. Son principe actif est le sélumétinib, un inhibiteur sélectif des protéines kinases MEK1 et 2. Sa posologie est de 25 mg par mètre carré de surface corporelle, administrée par voie orale deux fois par jour. Avec une adaptation posologique et une possibilité d'interruption et de reprise du traitement en fonction des effets indésirables.

L'ANSM a considéré le rapport bénéfice/risque positif dans l'indication suivante : en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 chez les patients adultes. Et cette indication est celle qui avait été revendiquée par le laboratoire. Une demande d'AMM a été déposée le 7 janvier 2025.

Pour rappel, la CT a donné un avis favorable au remboursement dans cette indication chez les enfants âgés de trois ans et plus, sur la base d'une étude de phase II non comparative. C'était un avis de janvier 2022. Et elle a octroyé un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.

Le laboratoire a versé au dossier une étude KOMET, qui est une étude de phase III de supériorité versus placebo, randomisée en double aveugle, sur une période de douze cycles de traitement de quatre semaines, et chez 145 adultes atteints de neurofibromatose de type 1, avec un ou des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables.

Pour l'évaluation du médicament, il a été choisi un NFP inopérable et symptomatique cible, qui était le plus cliniquement pertinent au regard des critères d'éligibilité. Le NFP devait faire plus de trois centimètres à l'IRM. Sa résection complète devait exposer un risque grave à une morbidité substantielle en raison de l'infiltration ou de la proximité avec des structures vitales. Le NFP devait avoir un caractère invasif ou hautement vascularisé. Et le risque associé à l'anesthésie générale devait être inacceptable. Les symptômes étaient cliniquement significatifs, parmi lesquels la douleur, les morbidités motrices ou la défiguration.

Une première phase randomisée en double aveugle, de douze cycles de quatre semaines, était prévue, avec deux groupes de traitement. Le sélumétinib à la dose de 25 mg par mètre carré, deux fois par jour, par voie orale. Avec une dose limitée à 50 mg deux fois par jour si la surface corporelle dépassait 1,9 mètre carré. Et un groupe placebo, avec une administration deux fois par jour. À partir du cycle 13, le sélumétinib était donné dans les deux groupes. Ce qui signifie qu'au cycle 16, au moment de l'évaluation du critère de jugement principal, les patients du groupe placebo avaient reçu quatre cycles de sélumétinib.

Il y avait des critères d'arrêt du traitement en fonction de la décision de l'investigateur ou de celle du patient, en fonction des effets indésirables, de la déviation majeure au protocole, d'une progression de la grosseur ou de la mise en place d'un autre traitement des NFP. Il y avait, également, une possibilité de réduction de doses selon des modalités décrites au protocole. Et des toxicités persistantes après deux réductions de doses, entraînaient la sortie du patient de l'étude. À noter, également, que des traitements concomitants étaient autorisés, à la discrétion de l'investigateur, notamment, des antalgiques.

Les patients inclus avaient un âge moyen de 31 ans. Les principales causes d'inopérabilité étaient la proximité ou le contact du NFP avec des structures vitales, son caractère invasif, son caractère très vascularisé. Tous les patients avaient, au moins, un symptôme lié au NFP. Les complications les plus fréquentes étaient des douleurs, pour 85 % des patients et, dans une moindre mesure, une défiguration, une diminution de l'amplitude des mouvements et des troubles moteurs.

Le critère de jugement principal était le taux de réponses objectives évalué à la fin du cycle 16, évalué par IRM par un comité de revue indépendant et défini comme le pourcentage de patients ayant une réponse complète, soit la résolution complète du NFP cible, ou une réponse partielle, soit la diminution du volume du NFP cible supérieure ou égale à 20 % par rapport à l'inclusion. Et ce, avec une confirmation par IRM de la réponse dans les trois à six mois.

Concernant les résultats, la supériorité a été démontrée, avec un pourcentage de 19,7 % dans le groupe sélumétinib versus 5,4 % dans le groupe placebo. Soit une différence de 14,3 %. À noter qu'aucune réponse complète n'a été observée dans aucun des deux groupes.

J'ai ajouté des analyses complémentaires dans le groupe sélumétinib, au cycle 16, pour caractériser, un peu mieux, la réponse. Le délai médian de survenue de la réponse a été de 3,7 mois. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte au cycle 16. Et les patients restant en réponse étaient de 14 sur 14 patients pour une durée de plus de six mois, et 9 sur 14 patients pour une durée supérieure à 12 mois.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires hiérarchisés, il y en avait deux. Le premier évaluait la douleur et le deuxième la qualité de vie, avec des échelles spécifiques à la neurofibromatose. À noter que le premier critère a été évalué dans une sous-population, uniquement chez les patients qui avaient un score PAINS-PNF supérieur ou égal à 3 à l'inclusion et au moins un score moyen après l'inclusion, ce qui représentait 70 % de l'effectif. Sur ce critère de jugement, la variation de ce score PAINS-PNF s'étalait de 0 à 10. Il y avait une

variation de -2 versus -1,3, soit une différence de -0,8, avec un petit p de 0,07, donc non significatif. Ce qui a entraîné l'arrêt de l'analyse du deuxième critère hiérarchisé.

Concernant la tolérance, sur la phase randomisée en double aveugle qui permettait d'avoir des résultats versus placebo seul, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe sélumétinib par rapport au placebo étaient la dermatite acnéiforme, avec 59 % versus 10,8. Une augmentation des CPK sériques, 45,1 % versus 5,4 %. Et des troubles gastro-intestinaux, diarrhée, 42,3 % versus 12,2 %, nausées 25,4 % à versus 16,2 % et vomissements 25,4 % versus 8,1 %.

Des événements indésirables d'intérêt particulier ont été recueillis. Ils portaient sur la toxicité musculaire, cardiaque, hépatique et oculaire. Avec, principalement, une augmentation des CPK sériques, comme on l'a déjà vu précédemment. Également, un œdème périphérique, 15,5 % versus 1,4 %. Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, 7 % versus 2,7 %. Une augmentation des ASAT et ALAT, 10,3 % et 15,5 % versus 5,4 % et 6,8 %. Et, également, une vision floue, 4,2 % versus 2,7 %.

Concernant les résultats sur 24 cycles de traitement dans le groupe sélumétinib, ils étaient similaires à ceux observés à 12 cycles. Et à noter qu'il y avait au moins une interruption de traitement chez 48 % des patients et au moins une réduction de doses chez 37 % des patients.

Le RCP, validé par l'ANSM dans le cadre de l'AP, mentionne une toxicité gastro-intestinale très fréquente, avec nausées, vomissements, diarrhées, constipations. Une toxicité cutanée très fréquente avec des rash acnéiformes ou non, une sécheresse cutanée, des troubles pileux et un péri onyxis. Des troubles oculaires, également, fréquents, avec, principalement, une vision trouble. Et, moins fréquent, un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine et une rétinopathie séreuse. Également, des anomalies du bilan biologique, très fréquentes avec une augmentation CPK à la ASAT. Créatinémie, également. Et une baisse de l'albuminémie et de l'hémoglobine. Une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche très fréquente. Une augmentation de la tension artérielle, aussi, fréquente. À noter également une contraception efficace à mettre en place.

Pour le PGR, il n'y avait aucun risque important identifié devant faire l'objet d'un suivi particulier. Les risques importants potentiels sont une dysplasie pharyngée, un dysfonctionnement systolique du ventricule gauche, une occlusion de la veine rétinienne, une myopathie, des lésions hépatiques. Et pour les informations manquantes, une exposition à long terme, en particulier, la toxicité à long terme sur le développement des enfants.

Concernant le plan de développement et le PUT-RD, pour le plan de développement, seule l'étude KOMET a été fournie. Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle, réalisée dans l'indication cible de l'AP versus placebo. Ce qui était justifié en l'absence de comparateur cliniquement pertinent au moment de l'étude. À noter qu'un médicament, Ezmekly, vient de recevoir son AMM dans cette indication chez l'enfant et l'adulte, au mois de juillet. Nous avons reçu le dossier pour une demande d'inscription et une demande d'accès précoce post-AMM. Et il n'y a pas de nouvelle étude programmée dans l'indication chez l'adulte.

Concernant le PUT-RD, les critères d'éligibilité et de contre-indication sont conformes à l'indication retenue pour la demande d'AP. Pour les variables d'efficacité, sont prévues la mesure du volume du NFP à l'IRM, la douleur sur une échelle visuelle et analogique de 0 à 10. Et en pro, la qualité de vie, avec un questionnaire non spécifique SF12 qui est une version abrégée du SF36.

Pour l'expertise, nous avons l'expertise du Docteur Amini-Adle, qui est en cours onco-dermatologue au centre de référence NF1 à Léon Bérard Lyon et l'association Neurofibromatose et Recklinghausen, qui est donc auditionnée.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Très bien, merci. On va peut-être faire rentrer, justement, l'association.

*(M<sup>me</sup> Baudet rejoint la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Bonjour messieurs, dames de l'association Neurofibromatose. On a eu une présentation du dossier KOSELUGO par notre cheffe de projet. Nous écouterons, ensuite nos experts, puis nous aurons une discussion ensemble. Mais, auparavant, nous aurions aimé que vous puissiez nous résumer la proposition de l'ANR, pendant cinq minutes maximum, pour, éventuellement, garder du temps pour des questions, si besoin.

**M<sup>me</sup> BAUDET.**- D'accord, avec plaisir. Bonjour à tous. Je suis Valérie Baudet, la présidente de l'association Neurofibromatose et Recklinghausen. Nous avons communiqué auprès de nos adhérents pour avoir un retour de leur vécu, déjà, avec la maladie et de ce que pourrait éventuellement leur apporter un médicament qui pourrait réduire les neurofibromes plexiformes. L'avis des personnes avec des neurofibromes plexiformes est très compliqué, très difficile, en fonction de la gravité, bien sûr. Mais il y a des difficultés à vivre avec des neurofibromes plexiformes.

*(Coupure 00 :17 :55 enregistrement 6).*

Les personnes qui sont atteintes de neurofibromatose de type 1, de NF1, et qui souffrent de neurofibromes plexiformes sont très perturbées dans leur vie quotidienne. Pour beaucoup de désagréments et, même, de handicaps, quand le neurofibrome est très important. Cela peut être très invalidant esthétiquement. Mais, aussi, quand cela touche d'autres tissus, cela peut être très dangereux à vivre et avec un pronostic très négatif. Donc, évidemment, les patients, nos adhérents sont tous en recherche de médicaments et de solutions pour limiter tous ces symptômes, qui sont vraiment très invalidants.

De plus, il y a, parmi les personnes, des personnes qui ont des enfants, qui bénéficient déjà du KOSELUGO pour les enfants, pour des neurofibromes qui ne sont pas opérables. Et il est vrai que voir les bons résultats qu'il peut y avoir chez les enfants encourage les personnes atteintes à pouvoir bénéficier d'un tel traitement. Et nous, en tant qu'association représentative de toutes ces personnes, nous sommes aussi favorables à un accès assez précoce au KOSELUGO. Étant donné que c'est un médicament, en tout cas, de ce que nous pouvons voir chez les

enfants, qui peut réduire et, en tout cas, qui limite la progression des neurofibromes plexiformes.

Il y a deux craintes de la part des personnes que nous avons contactées. D'abord, pour les enfants, il y a l'inquiétude par rapport au passage à l'âge adulte, savoir s'ils pourront continuer à bénéficier du traitement quand ils seront adultes. Et en ce qui concerne les adultes, il y a des adultes chez qui les neurofibromes, on est souvent appelés, justement, par des personnes de 40 ans, chez qui les neurofibromes, qui étaient sous surveillance, commencent à grossir, commencent à être douloureux, commencent à apparaître au niveau du visage et, esthétiquement, leur posent problème. Pour certaines personnes, cela commence à restreindre leur vie professionnelle parce que les douleurs très invalidantes les empêchent de travailler. Et s'ils pouvaient réduire la progression, limiter cette progression pour pouvoir rester dans la vie active et pouvoir avoir une vie sociale comme tout un chacun, il est vrai que c'est quelque chose qui les motive beaucoup. Et ils sont, évidemment, demandeurs d'un traitement qui pourrait parvenir à limiter tous ces handicaps.

Voilà la position de l'association, qui est évidemment favorable à un accès précoce.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Très bien. Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Je crois qu'il n'y a pas de commentaire particulier. Merci beaucoup de nous avoir éclairés sur ce vécu de patients. Bonne fin de journée, Madame. Au revoir.

**M<sup>me</sup> BAUDET.**- Je vous remercie. Merci de votre attention. Au revoir.

*(M<sup>me</sup> Baudet quitte la séance.)*

**M. Le Pr COCHAT, Président.**- C'est à vous, Madame Amini-Adle.

**M<sup>me</sup> AMINI-ADLE.**- Bonjour à tous. Je tenais à vous remercier de m'avoir proposé l'expertise de ce dossier concernant la mise en déploiement d'un traitement qui est le sélumétinib. Il s'agit d'un traitement, initialement, considéré dans des situations et des indications oncologiques et que l'on utilise dans le traitement des neurofibromes plexiformes inopérables et symptomatiques des enfants jusqu'à l'âge de 18 ans. Il s'agit d'une vraie problématique de cette population de NF1, qui touche 20 000 Français et une naissance toutes les 3 000. Il faut savoir que les neurofibromes plexiformes correspondent aux complications les plus embêtantes dans le quotidien des patients porteurs de NF1. Ces neurofibromes plexiformes, comme j'ai pu le dire à travers le rapport d'expertise, sont vraiment associés à une morbidité importante, voire une mortalité, car ces neurofibromes sont localement avancés. Ils peuvent comprimer des voies respiratoires, peuvent comprimer la moelle, entraîner tétraplégies, paraplégies et des troubles sensoriels et sont d'une énorme gravité.

Aujourd'hui, pour l'adulte, nous n'avons pas accès à quoi que ce soit en traitement. Uniquement, une situation palliative de prise en charge des douleurs, qui souvent sont très importantes, avec des traitements antalgiques forts, parfois des pompes intrathécales et, souvent, inefficaces. Ces neurofibromes sont particulièrement douloureux. Cela impacte la qualité de vie des patients de manière majeure. Nous nous retrouvons donc tout à fait

démunis dans la prise en charge de ces tumeurs chez l'adulte. Et la seule manière d'accéder, dans des situations d'extrême gravité, à ces anti-MEK est de faire une demande compassionnelle auprès de la Caisse d'assurance maladie et le Tramétinib, qui est un autre anti-MEK, n'a pas été évalué dans un essai de phase 3, mais dans des essais de phase 1 et 2 dans l'indication des neurofibromes plexiformes inopérables et symptomatiques. Donc, nous n'avons accès qu'au Tramétinib.

Pas plus tard qu'il y a une heure, je viens d'avoir un refus de traitement par Tramétinib, étant donné qu'il y a le KOSELUGO comme étant avancé dans le PNDS. Donc, on va se retrouver limité si la Caisse d'assurance maladie refuse la prise en charge par solidarité nationale de ce médicament efficace, dans des situations dramatiques pouvant engager non seulement le pronostic fonctionnel immédiat, à type de paraplégie, comme j'ai pu vous le dire, mais aussi vital.

Actuellement, dans ma propre expérience, j'ai quatre patients qui sont sous traitement. Tous les quatre ont une efficacité sous ce traitement, c'est dans la vie, je vous donne des données de notre petite cohorte, qui est la deuxième cohorte française, soit 2 000 patients qui sont traités dans des situations dramatiques. Le traitement par Tramétinib, l'anti-MEK, a été instauré et a permis à deux jeunes mamans de rester qui est valide et de garder leur enfant, puisqu'elles venaient d'accoucher et avaient un neurofibrome plexiforme cervicale inopérable avec tétraparésie et qui continuent à fonctionner. On est à plus de deux ans de traitement et des douleurs aussi irréductibles sous pompe intrathécale qui ont été soulagées au bout de deux ou trois mois.

Donc, il y a une vraie efficacité de ces traitements en vie réelle, dans des situations exceptionnelles. Mais il reste un vrai besoin de prise en charge de cette maladie rare, grave, compromettant tous ces aspects de la vie de ces patients.

Globalement, le dossier qui a été soumis par le laboratoire est complet. Il y a un certain nombre de données très faibles que j'ai remontées. Il faudrait que ce soit spécifié dans le suivi des patients, au niveau de la fiche qui a été proposée. Mais, globalement, il s'agit d'un médicament qui a été évalué avec un essai de phase trois. Il s'agit d'une maladie rare. Il n'est pas facile de monter ce type d'essai. On a des données. Elles ont été publiées. C'est versus placebo, qui est le traitement, il n'y a pas de traitement, donc on est face à une étude qui a démontré une efficacité dans cette population. Et notre retour clinique est, également, positif. Et nous sommes en situation de non-recours thérapeutique. Voilà ce que je pouvais vous dire sur ce dossier.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Très bien. Merci. C'est parfait. Y a-t-il des questions ? Jean-Christophe Lega ?

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.**- Merci beaucoup pour votre contribution. J'ai bien compris que cette demande s'inscrit dans un cadre extrêmement particulier, qui n'est pas celui de l'essai contrôleur randomisé. Mais j'ai quand même deux points à vous soumettre. Le premier est que l'on peut être déçu sur le taux de réponse complète et ce qui est, peut-être, d'ailleurs, en rapport, l'absence d'amélioration de la qualité de vie. Habituellement, il n'est pas très

difficile, sur ce type de métriques, de mettre une différence si l'effet existe, puisque le test est plus puissant. Voilà ma première question.

La deuxième, on a vu qu'il y avait une augmentation des CPK. Je voulais savoir s'il y avait des manifestations cliniques en rapport avec l'intolérance musculaire.

**M<sup>me</sup> AMINI-ADLE.**- Pour la première question, effectivement, les patients avaient été évalués et au niveau de ce critère de jugement secondaire, l'essai n'est pas revenu positif, puisque le petit p n'était pas significatif. Ils ont donné un certain nombre d'argumentaires par rapport au degré de traitement antalgique utilisé dans un groupe par rapport à l'autre. En tout état de cause, ce que nous observons chez ces patients, en tout cas pédiatriques, et dans la petite cohorte de patients de vie réelle que nous avons avec le Tramétinib, il y a une efficacité sur la douleur et c'est assez remarquable et très rapide. Effectivement, l'essai ne sort pas. Cela dit, il y a 150 patients. Ce n'est pas non plus un essai à 600 patients, la maladie est rare. Concernant les CPK, il y a, effectivement, une association à des symptômes à type de myalgie et de crampe. Et comme les patients sont plus capables de marcher, le médicament entraîne une augmentation de CPK qui, a fortiori, lorsqu'il y a une activité qui est physique, contribue à cette augmentation de CPK et qui amène à des diminutions de doses très fréquentes. Je n'ai pas réussi à maintenir un patient sous traitement à dose maximale, à cause, entre autres, de cette augmentation de CPK.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.**- Donc, il y a quand même une répercussion.

**M<sup>me</sup> AMINI-ADLE.**- Oui.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.**- Merci beaucoup.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci. Francis Bonnet ?

**M. le Professeur BONNET, membre de la CT.**- Merci. J'imagine que ce sont des situations qui sont assez hétérogènes, ne serait-ce que par la localisation des neurofibromes et certains sont peut-être, aussi, dégénérés ou pas. Je voulais savoir si, même si la réponse n'est pas forcément spectaculaire, est-elle est relativement homogène ? Ou y a-t-il des facteurs qui laissent présager que des patients vont mieux répondre que d'autres ?

**M<sup>me</sup> AMINI-ADLE.**- Non. On est encore trop dans le balbutiement de cette molécule que l'on manipule depuis, maintenant, à peu près six ans, en tout cas dans la population pédiatrique. Il n'y a pas de facteur prédictif qui nous indique que tel patient va répondre et tel autre ne va pas répondre. C'est un gros enjeu de recherche à venir. Ce que l'on peut observer de manière assez homogène dans ce traitement, qui est assez innovant dans cette indication et cette maladie qui est restée orpheline de traitement depuis son histoire, c'est cet impact sur les voies et la signalisation de la douleur. Les patients se sont très rapidement améliorés au niveau antalgique et diminuent très rapidement leur utilisation d'antalgique de paliers trois. Le neurofibrome, c'est un neurofibrome, c'est une tumeur nerveuse, il y a de la constriction. Et il y a un impact probablement indirect sur cette voie de signalisation de la douleur.

Donc, non, on ne sait pas qui va répondre. Oui, on observe de manière homogène une réponse au niveau douleur. Au niveau de la taille des tumeurs, généralement, ce sont des tumeurs qui sont très volumineuses. Et la définition, même stricto sensu, du neurofibrome plexiforme est difficile. En réalité, le neurofibrome plexiforme, quand on cherche la littérature, qu'est-ce donc ? C'est la tumeur royale, la tumeur qui pend. Et, en réalité, ce n'est pas cela qui fonctionne. Ce ne sont pas ces tumeurs-là qui répondent. Ce sont des tumeurs souvent nodulaires, qui sont internes, qui sont bien limitées et qui sont compressives. C'est cela, ces neurofibromes que l'on considère comme plexiformes, avec toute cette définition pas si évidente au sein de la communauté NF1.

**M. le Professeur BONNET, membre de la CT.-** Mais vous voulez dire que la réduction de la douleur est liée à la réduction tumorale et, par exemple, à des syndromes compressifs qui sont levés. Ou sont-ce des douleurs neuropathiques qui, finalement, finissent par disparaître avec l'évolution du neurofibrome ?

**M<sup>me</sup> AMINI-ADLE.-** C'est un peu intriqué, ce sont les deux. C'est-à-dire qu'il y a une diminution du volume. Il n'y a pas de réponse complète. Franchement, je n'imagine pas de réponse complète. Et je crois que, dans l'essai en pédiatrie, il n'y a pas non plus eu de réponse complète. Ce sont des réponses le plus souvent partielles. Mais qui ne dépassent pas non plus 30 % du volume. Et quand vous avez une énorme masse qui comprime dans un espace restreint, 30 %, c'est énorme. Et cela survient, cela ne survient pas chez tout le monde, mais chez les patients chez lesquels cela survient, cela contribue à la diminution de douleur. En tout cas, même s'il n'y a pas de diminution volumétrique, il y a une diminution à la douleur. Ce n'est pas un traitement antalgique, ce sont des traitements qui sont extrêmement coûteux et on n'en est pas là, très clairement. Mais il y a un énorme impact sur la qualité de vie de ces patients. Et l'histoire est à écrire sur la durée de ces traitements, combien de temps. Ce sont des situations d'extrême complexité. On est dans une médecine de pointe, de luxe, face à une maladie orpheline, très clairement.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Une dernière question d'Hugues Blondon ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Merci. J'ai vu que le critère d'évaluation principal n'était pas le critère RESIST, mais un critère que je ne connais pas, qui est un critère volumétrique RAINS. Et je voulais savoir si cela correspondait à la pratique. Et comment, en pratique, vous évaluiez ces tumeurs dans la pratique courante. Si vous utilisez des critères volumétriques, des critères de diamètre, dans la pratique courante.

**M<sup>me</sup> AMINI-ADLE.-** Dans la pratique courante, nous utilisons des critères de diamètre et on ne rentre pas dans ces critères-là. Je suis dans un domaine d'oncologie et ce sont, effectivement, les critères RESIST, il ne s'agit pas de tumeur cancéreuse. Et les critères RESIST stricto sensu radiologiques, sans que je puisse aller dans le détail – je ne suis pas radiologue pour vous les donner, ne correspondent pas à la meilleure évaluation de ces tumeurs, qui sont mal limitées. Donc, les critères radiologiques qui ont été validés ont été utilisés dans l'essai KOMET et ont permis de comparer la taille de ces tumeurs.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** OK. Très bien. Merci beaucoup. Merci pour votre présentation, merci pour vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée, Madame. Au revoir.

**M<sup>me</sup> AMINI-ADLE.-** Merci beaucoup. Bonne fin de journée. Au revoir.

*(M<sup>me</sup> Amini-Adle quitte la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.-** On peut quand même garder quelques questions et commentaires pour le temps de délibération. Éric ?

**M. BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.-** Je me demandais s'il y avait une réduction du risque de cancer des nerfs périphériques avec ce traitement. Mais j'ai un peu regardé la littérature et, en réalité, ce n'est pas du tout la même voie. Donc, la réponse est non et ce n'est pas vraiment le sujet. Merci.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** A priori, ce ne sont pas des tumeurs qui dégénèrent, effectivement.

**M. BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.-** Elles dégénèrent, mais le médicament en question n'a pas de raison d'agir sur le facteur de dégénérescence.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** C'est cela. Patrick ?

**M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.-** C'est plus un commentaire, parce qu'il est, quand même, très inhabituel que ces médicaments aient été approuvés en pédiatrie et que les essais chez l'adulte ne commencent qu'après l'autorisation en pédiatrie. Comment peut-on expliquer cela ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, c'est vrai. Je pense que c'est la stratégie du laboratoire. Mais l'on a déjà eu cela il n'y a pas si longtemps que cela. On a eu un autre produit pour lequel on est parti, une extension de la pédiatrie vers l'adulte. C'est sûr, cela ne fait pas longtemps, ce n'est pas vieux, je suis sûr que l'on a déjà eu cela. Il est vrai que c'est inhabituel, Patrick, je suis d'accord. Peut-être parce que la pathologie, au départ, a été plus prégnante, plus pertinente chez l'enfant, je pense. Mais je ne me rappelle plus l'autre indication, qui était du même style, comme philosophie.

**M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.-** Pourquoi ne déposent-ils pas d'emblée un dossier pour le remboursement ?

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.-** Ils n'ont pas l'AMM, je crois.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, c'est un pré-AMM.

**M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.-** Je trouve tout cela très étonnant.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Hugues ?

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.-** Juste un commentaire rapide pour dire qu'il est toujours étonnant d'avoir cette discordance majeure entre les commentaires d'un expert enthousiaste sur des effets cliniques, notamment, sur la qualité de vie et la douleur, dits et présentés comme spectaculaires, et une étude comparative qui montre l'inverse. Et cela nous met en position toujours difficile entre ces deux sons de cloche.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Pourquoi dis-tu l'inverse ? Je pense qu'il y a un effet placebo sur la douleur qui me semble démontré dans l'essai. Alors que si tu ne regardes que des patients qui ont le traitement, tu peux l'oublier. Tu ne prends pas en compte l'effet placebo lié à la prise d'un médicament que l'on considère comme efficace. Parce que, sur la douleur, si tu regardes l'article qui a été publié dans le Lancet, il y a une amélioration importante, aussi, dans le bras placebo, du score de douleur.

Et j'ai une question sur l'autre traitement dont vous avez parlé, me semble-t-il, l'Ezmekly. Considère-t-on que c'est un comparateur pertinent pour ces malades ou non ? Est-ce un traitement que l'on peut leur donner ou non, par rapport aux critères de l'AP ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Il vient juste d'avoir son AMM, il n'y a aucun remboursement, actuellement, pour ce médicament.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** OK. Mais cela veut dire que, s'il est remboursé au cours de l'année, que se passera-t-il ? Reverra-t-on ce dossier ou non ? Sera-ce juste au moment du renouvellement ? S'il n'a pas l'AMM, alors que l'autre l'a, en bref, voilà quelle était ma question.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.-** Si l'AMM est refusée, l'accès précoce est caduc.

**Un chef de projet pour la HAS.-** Pour le comparateur, si l'on vous donne une valorisation du comparateur par rapport à celui-ci, effectivement, vous pouvez le revoir au moment du renouvellement.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.-** Oui et l'AP pourrait être arrêté (*inaudible 00 :41 :14 enregistrement 6*).

**Un chef de projet pour la HAS.-** Oui, s'il s'avère que le comparateur est plus approprié.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** C'était l'objet de ma question ? Quand cela se fera-t-il ? Au moment où l'on verra le concurrent ? Sera-ce automatique ? Autrement dit, il va y avoir deux ans, cela va être au moment où l'on va juger le droit commun sur l'autre molécule.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.-** Non, de manière automatique, ce sera au renouvellement de l'AP, si l'accès précoce est accordé aujourd'hui. Et la HAS a la possibilité de s'autosaisir pour réévaluer l'un des critères si elle estime que l'un des critères n'est plus rempli en cours d'accès précoce.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** Merci.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien. Dernière intervention ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Très rapidement, je voulais revenir sur les critères d'évaluation de l'effet de KOSELUGO, qui ont été rapidement abordés. Comme cela a été décrit et à la suite des différentes discussions et du fait du caractère polymorphe des symptômes que peuvent présenter les patients et des biais potentiels limitant l'interprétation des résultats sur l'échelle de la douleur, on voulait vous proposer de, plutôt, opter pour la durée de réponse comme second critère d'évaluation de l'efficacité du traitement. Et qui serait défini comme une stabilisation ou une réduction de la NFP cible, comme le délai entre une stabilisation ou une réduction de la NFP cible et la date de progression de la maladie ou du décès du patient, quelle qu'en soit la cause.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** Vous ne deviez pas noter l'arrêt des thérapeutiques antalgiques ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, c'est vrai. Tu as raison.

**M. le Professeur BONNET, membre de la CT.-** Ils ne doivent jamais les arrêter, à mon avis.

**M. le Pr LEGA, membre de la CT.-** Même si cela est marginal (*inaudible 00 :43 :31 enregistrement 6*).

**M. le Pr COCHAT, Président.-** En tout cas, il serait dommage de rater cet élément, je suis d'accord avec toi, Jean-Christophe. Je pense qu'il faudrait rajouter cela, c'est vrai. Surtout, on est en pré-AMM, donc c'est important.

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Habituellement, cela préconise deux critères d'évaluation de l'efficacité. Et de ce que j'ai pu comprendre, tous les patients ne sont pas forcément concernés par ces traitements antalgiques et les douleurs.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Si. L'experte a dit qu'ils en prenaient quasiment tout. Elle n'a pas donné de chiffre, mais elle a dit qu'ils en prenaient quasiment tout.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Et il y a 70 % des malades qui avaient un score de douleur supérieur ou égal à trois, dans l'essai.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Mais elle a aussi dit que l'effet était partiel, je rejoins ce que disait Francis. Il est probablement impossible d'arrêter les antalgiques.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui.

**M. le Pr CLANET, Vice-Président.-** Il y a aussi beaucoup de douleurs provoquées ou spontanées au contact, etc. Donc, ce n'est pas simple.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Si, je suis complètement d'accord avec Jean-Christophe, c'est un critère. Je n'ai pas tiqué d'emblée, mais, même si cela fait un critère de plus, ce n'est pas grave. Cela en fera trois, c'est cela ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- *(Inaudible 00 :44 :44 enregistrement 6).*

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- On peut mettre la consommation d'antalgique.

**M. le Professeur BONNET, membre de la CT.**- Oui, c'est cela, la consommation d'antalgique et sa réduction.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Voilà. Et l'on verra s'il y a une réduction ou pas.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.**- Et les paliers, parce que savoir s'il faut diminuer le palier trois, par exemple.

**Une intervenante.**- Oui.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, mais cela va compliquer les choses. Tout ce qui complique, je me méfie. Je me méfie parce que l'on risque de perdre en information après. Autant je suis d'accord pour mettre la consommation d'antalgiques, autant les paliers, c'est vrai, dans l'absolu, c'est évidemment intéressant, mais cela va complexifier le dossier.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Et la HAS est dans une dynamique de simplification.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Oui, exactement.

**M. le Professeur BONNET, membre de la CT.**- Mais consommation d'antalgique, en termes de recueil, que cela veut-il dire exactement ? Comment l'interprète-t-on, en réalité ?

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Soit c'est le nombre d'antalgiques, soit c'est le nombre de prises.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Cela veut dire que je prends 400 mg de Tramadol et je n'en prends plus que 100 ou 200, etc. Mais c'est un recueil complexe.

**M. le Dr BLONDON, membre de la CT.**- *(Inaudible 00 :45 :47 enregistrement 6).*

**Une intervenante.**- Oui, c'est ce que j'allais dire. C'est comment tu l'évalues dans le temps, parce que cela va évoluer, la prise d'antalgique.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Il faut que l'on y réfléchisse. Je pense qu'il faut maintenir l'idée de le mettre et, ensuite, on va réfléchir à cela. On ne va pas le faire maintenant parce que l'on aura 50 avis différents. Mais, à mon avis, l'idée est vraiment pertinente. D'accord ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** D'accord. Ce que l'on retient, c'est que l'on rajoutera un troisième critère exceptionnellement pour suivre la consommation d'antalgiques. Et ce sera une comparaison par rapport à la visite précédente.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui.

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** On va vous faire une proposition dans ce sens. Merci.

**M. Le Pr COCHAT, Président.-** D'accord. Merci à toi. On va voter. C'est donc un AP pré-AMM, qui avait eu une acceptation chez l'enfant, qui n'avait pas été trop discutée. On a quand même l'impression que, même si le critère de jugement n'est pas clinique directement, il est difficile d'avoir autre chose que de l'imagerie dans ce contexte-là. Et l'on vous propose de valider cet accès précoce. Mais chacun va pouvoir s'exprimer.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.-** Vous étiez 21 votants. Pour le premier critère, 21 voix pour. Pour le deuxième critère, 21 voix pour. Pour le troisième critère, 20 voix pour et 1 voix contre. Et pour le quatrième critère, 20 voix pour et 1 voix contre.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien. Donc l'accès précoce est validé, du moins proposé positif au collège.