



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 JANVIER 2022

sélumétinib

KOSELUGO 10 mg, gélule

KOSELUGO 25 mg, gélule

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement en monothérapie des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de la neurofibromatose de type 1 (NF1) repose sur une surveillance spécifique visant à reconnaître précocement les complications et à les traiter à mesure qu'elles surviennent. Il n'existe pas de traitement curatif.

Aujourd'hui la prise en charge des neurofibromes plexiformes (NFP) de l'enfant consiste soit en une surveillance s'ils sont asymptomatiques, soit une discussion en réunion de concertation

pluridisciplinaire d'une indication chirurgicale en cas d'évolutivité significative de la tumeur et/ou d'apparition d'une symptomatologie attribuable au NFP.

L'exérèse précoce (dans l'enfance) est préconisée par certains afin de limiter l'impact fonctionnel et esthétique surtout quand elle paraît esthétiquement raisonnable et possiblement complète. Le neurofibrome plexiforme peut récidiver au décours du temps et il est parfois nécessaire d'effectuer une ou plusieurs reprises à distance du geste initial.

Pour certains patients, l'exérèse totale des NFP n'est pas réalisable du fait de leur proximité avec des structures vitales ou de leur caractère invasif. Ce geste chirurgical peut provoquer des complications hémorragiques notamment lorsqu'il s'agit des NFP avec des lésions volumineuses et hypervascularisées.

Après une exérèse totale ou partielle, des complications surviennent chez 18 % des patients (paralysies nerveuses, douleurs, troubles de la parole). Le NFP récidive chez 55 % des patients.

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

Concernant les traitements médicamenteux, KOSELUGO (sélumétinib) est le seul médicament qui dispose d'une AMM dans le traitement des neurofibromes plexiformes inopérables. De nouvelles options thérapeutiques font actuellement l'objet d'études cliniques dans le traitement des neurofibromes plexiformes (ex : mirdametinib et cabozantinib).

Place de KOSELUGO (sélumétinib) dans la stratégie thérapeutique :

KOSELUGO (sélumétinib) est le premier représentant de la classe des inhibiteurs sélectifs des protéines kinases MEK (*mitogen activated protein kinase kinase*) 1 et 2, et le seul médicament disposant actuellement d'une AMM en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus (AMM conditionnelle). Il constitue, sur la base des résultats d'une étude non comparative de phase II suggérant un taux de réponse objective de 66 %, une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge des patients atteints de neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables dans un contexte de besoin médical non couvert.

Toutefois, les données étayant son efficacité sont entachées de faiblesses méthodologiques (car issues d'une étude non comparative, critère de jugement principal peu robuste, la non-hiérarchisation des critères secondaires pourtant d'intérêt). De plus, les données de suivi à long terme sont à ce jour limitées (uniquement données à 2 ans disponibles) et son profil de tolérance est marqué par des événements indésirables notamment gastro-intestinaux, cutanés et la nécessité d'une surveillance régulière notamment de la fonction cardiaque et oculaire.

Concernant les modalités de prise et la formulation galénique proposée, la Commission souligne que les modalités de prise de ce médicament peuvent être contraignantes car elles nécessitent que le patient soit à jeun 2 heures avant et 1 heure après la prise du médicament (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). La Commission relève que la nécessité de devoir avaler les gélules ne pouvant pas être ouvertes peut-être un facteur limitant dans la prescription de KOSELUGO (sélumétinib) selon l'âge de l'enfant. Aussi, considérant le risque d'étouffement à cause de la difficulté d'avaler des gélules entières (celles-ci, ne pouvant être ouvertes) chez certains enfants en particulier ceux âgés de < 6 ans, la Commission rappelle que le sélumétinib ne doit pas être administré aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas avaler la gélule entière (voir rubrique 4.2 du RCP). Elle porte une attention particulière sur la mise à disposition rapide d'une forme galénique adaptée aux enfants de moins de 6 ans (formulation en granules en cours de développement, serait soumise à l'EMA en 2024).

| | |
|---------------------------------------|--|
| Motif de l'examen | Inscription |
| Indication concernée | 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. |
| SMR | IMPORTANT |
| ASMR | <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données suggérant un taux de réponse objective de 66 % ; IC_{95%} = [51,2 - 78,8] chez les patients traités par le sélumétinib dans l'étude non comparative SPRINT de phase II groupe 1 (réponse partielle confirmée sans réponse complète observée, traduisant uniquement une réduction du volume tumoral) , - du besoin médical non couvert dans la prise en charge des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables, <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'impossibilité de quantifier l'effet propre du traitement par sélumétinib en raison de la méthodologie non comparative de l'étude SPRINT de phase II groupe 1, alors qu'une étude comparative aurait pu être réalisée, - du critère de jugement principal peu robuste et de l'absence de hiérarchisation des critères secondaires qui sont pourtant majeurs dans la NF1 (diminution des symptômes ou de la douleur, amélioration de la qualité de vie). - des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, dans l'attente des données à long terme de l'étude SPRINT de phase II groupe 1, - du profil de tolérance de KOSELUGO (sélumétinib) marqué par des événements indésirables notamment gastro-intestinaux, cutanés et la nécessité d'une surveillance régulière notamment de la fonction cardiaque et oculaire, - de la non-disponibilité, à ce jour, d'une formulation galénique adaptée à l'enfant notamment de moins de 6 ans ce qui est regrettable d'autant qu'un risque important potentiel d'étouffement à cause de la difficulté d'avaler des gélules, est inclus dans le PGR, - des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire ne permettant pas de conclure sur ce critère, <p>la Commission considère que KOSELUGO (sélumétinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 chez les enfants âgés de 3 ans et plus.</p> |
| ISP | KOSELUGO (sélumétinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Place de KOSELUGO (sélumétinib) dans la stratégie thérapeutique :</p> <p>KOSELUGO (sélumétinib) est le premier représentant de la classe des inhibiteurs sélectifs des protéines kinases MEK (<i>mitogen activated protein kinase kinase</i>) 1 et 2, et le seul médicament disposant actuellement d'une AMM en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus (AMM conditionnelle). Il constitue, sur la base des résultats d'une étude non comparative de phase II suggérant un taux de réponse objective de 66 %, une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge des patients atteints de neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables dans un contexte de besoin médical non couvert.</p> <p>Toutefois, les données étayant son efficacité sont entachées de faiblesses méthodologiques (car issues d'une étude non comparative, critère de jugement principal peu robuste, la non-hiérarchisation des critères secondaires pourtant d'intérêt). De plus, les données de suivi à long terme sont à ce jour limitées (uniquement données à 2 ans disponibles) et son profil de tolérance est marqué par des événements indésirables notamment gastro-intestinaux, cutanés et la nécessité d'une surveillance régulière notamment de la fonction cardiaque et oculaire.</p> |

| | |
|--------------------------------|--|
| | <p>Concernant les modalités de prise et la formulation galénique proposée, la Commission souligne que les modalités de prise de ce médicament peuvent être contraignantes car elles nécessitent que le patient soit à jeun 2 heures avant et 1 heure après la prise du médicament (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). La Commission relève que la nécessité de devoir avaler les gélules ne pouvant pas être ouvertes peut-être un facteur limitant dans la prescription de KOSELUGO (sélumétinib) selon l'âge de l'enfant. Aussi, considérant le risque d'étouffement à cause de la difficulté d'avaler des gélules entières (celles-ci, ne pouvant être ouvertes) chez certains enfants en particulier ceux âgés de < 6 ans, la Commission rappelle que le sélumétinib ne doit pas être administré aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas avaler la gélule entière (voir rubrique 4.2 du RCP). Elle porte une attention particulière sur la mise à disposition rapide d'une forme galénique adaptée aux enfants de moins de 6 ans (formulation en granules en cours de développement, serait soumise à l'EMA en 2024).</p> |
| <p>Population cible</p> | <p>La population cible de KOSELUGO est estimée entre 310 à 620 patients.</p> |
| <p>Recommandations</p> | <p>► Conditionnement</p> <p>La nécessité de devoir avaler les gélules ne pouvant pas être ouverte peut-être un facteur limitatif dans la prescription de KOSELUGO (sélumétinib) selon l'âge de l'enfant.</p> <p>La commission regrette que la demande d'inscription ne soit pas associée à la mise à disposition immédiate d'une forme galénique adaptée à la pédiatrie notamment aux enfants de moins de 6 ans.</p> <p>► Demandes de données</p> <p>Considérant le faible recul disponible (2 ans), la Commission souhaite être destinataire des résultats du suivi à plus long terme des études SPRINT phase I et phase II groupe 1 dans la population de l'AMM (disponibles en mai 2022), des résultats de l'étude SPRINKLE (nouvelle formulation en granules, disponibles début 2024) et des résultats de l'étude de sécurité post-autorisation demandée par l'EMA (disponibles en Q1-Q2 2028).</p> <p>Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.</p> |

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités KOSELUGO (sélumétinib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités 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** ». KOSELUGO (sélumétinib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée conditionnelle dans cette indication le 17 juin 2021.

Le maintien de l'AMM est conditionné à la soumission :

- 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).

En France, KOSELUGO (sélumétinib) a fait l'objet d'ATU nominatives (ATUn) puis d'une ATU de cohorte (ATUc) autorisée 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 ». A la date de soumission du dossier, 9 patients ont bénéficié de l'ATUc dont 5 des 9 patients inclus dans l'ATUc étaient anciennement en ATUn.

KOSELUGO (sélumétinib) est le premier inhibiteur sélectif des protéines kinases MEK 1 et 2 (*mitogen activated protein kinase kinase*) qui dispose d'une AMM dans le traitement des neurofibromes plexiformes inopérables liés à la NF1.

En bloquant l'activité des protéines kinases MEK 1/2, le sélumétinib inhibe la croissance des lignées cellulaires activées par la voie de signalisation Ras / Raf / MEK / ERK (extracellular signal related kinase) et va ainsi bloquer la prolifération des cellules tumorales au sein desquelles cette voie de signalisation est surexprimée.

La nécessité de devoir avaler les gélules ne pouvant pas être ouverte peut-être un facteur limitatif dans la prescription de KOSELUGO (sélumétinib) selon l'âge de l'enfant. Une nouvelle formulation appropriée est en cours de développement et serait soumise à l'EMA en 2024.

02 INDICATION

« KOSELUGO (sélumétinib) est indiqué 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. »

03 POSOLOGIE

« Posologie

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

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 mg). Différents dosages de Koselugo, gélules peuvent être combinés pour atteindre la dose souhaitée (Tableau 1).

Tableau 1 : Dose recommandée en fonction de la surface corporelle

| Surface corporelle (SC) ^a | Dose recommandée |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| 0,55 – 0,69 m ² | 20 mg le matin et 10 mg le soir |
| 0,70 – 0,89 m ² | 20 mg deux fois par jour |
| 0,90 – 1,09 m ² | 25 mg deux fois par jour |
| 1,10 – 1,29 m ² | 30 mg deux fois par jour |
| 1,30 – 1,49 m ² | 35 mg deux fois par jour |
| 1,50 – 1,69 m ² | 40 mg deux fois par jour |
| 1,70 – 1,89 m ² | 45 mg deux fois par jour |
| ≥ 1,90 m ² | 50 mg deux fois par jour |

^a La dose recommandée pour les patients dont la SC est inférieure à 0,55 m² n'a pas été établie.

Le traitement par Koselugo se poursuivra tant qu'un bénéfice clinique sera observé, jusqu'à la progression des NFP ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Il existe des données limitées chez les patients âgés de plus de 18 ans, par conséquent la poursuite du traitement à l'âge adulte devra se décider en fonction du rapport bénéfice/risque individuel évalué par le médecin. Toutefois, débuter un traitement par Koselugo chez l'adulte n'est pas approprié.
[...] ».

04 BESOIN MEDICAL

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.

La prévalence de la NF1 est estimée entre 1/3000 et 1/6000 dans le monde et son incidence à la naissance est estimée 1/2558 et 1/3333². 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 générale².

La pénétrance³ 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 famille².

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.

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 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]

³ La pénétrance est le risque d'être malade quand on est porteur de la mutation

Les patients ayant une NF1 ont un risque accru de développer une tumeur. Les neurofibromes plexiformes 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. Les 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) dont le risque doit systématiquement être évalué².

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 ans².

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.

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^{4,5}, validés chez les enfants et les adultes et mis à jour en 2021^{6,7} 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 diagnostic².

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 incomplet².

Tableau 2 : 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 hyperréfléctives 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 pseudarthrose 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. |

⁴ Neurofibromatosis. Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988;45(5):575-8.

⁵ 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.

⁶ 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

⁷ 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.

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.

Le traitement de la NF1 est actuellement très limité. Il n'existe aucun traitement 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 surviennent². 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 complète².

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).

Actuellement, KOSELUGO (sélumétinib) est le seul traitement qui dispose d'une AMM dans le traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables.

De nouvelles options thérapeutiques font actuellement l'objet d'études cliniques dans le traitement des neurofibromes plexiformes (ex : mirdametinib et cabozantinib)².

Le besoin médical est actuellement non couvert dans la prise en charge des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 chez les enfants à partir de 3 ans.

Il existe donc un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de KOSELUGO (sélumétinib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des NFP symptomatiques inopérables liés à la NF1 chez les enfants âgés de 3 ans et plus.

05.1 Médicaments

Il n'existe actuellement aucun médicament spécifique de cette maladie.

Des médicaments peuvent être utilisés hors AMM dans cette indication tels que le tramétinib ou le binimétinib. Dans la mesure où leur utilisation est marginale et que les données étayant leur efficacité sont limitées, sans recommandations préconisant leur utilisation, ils ne sont pas retenus comme comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication AMM évaluée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU

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

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité KOSELUGO (sélumétinib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec le libellé suivant : « *KOSELUGO is indicated for the treatment of pediatric patients 2 years of age and older with neurofibromatosis type 1 (NF1) who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN).* »

Le traitement peut être débuté dès l'âge de 2 ans aux États-Unis contre 3 ans en Europe. Hormis cela, les deux indications sont à visée thérapeutique identique.

► Prise en charge

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

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|----------------------|---|
| | Oui / Non / En cours | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | En cours | - |
| Allemagne | En cours | - |
| Pays-Bas | En cours | - |
| Belgique | En cours | - |
| Espagne | En cours | - |
| Italie | En cours | - |

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de KOSELUGO (sélumétinib) dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus repose sur 2 études cliniques :

- l'étude SPRINT de phase I, monobras, qui a permis de déterminer la dose de 25 mg/m², elle ne sera pas décrite car ne permettant pas d'apprécier l'efficacité du sélumétinib,
- l'étude SPRINT de phase II, ouverte, monobras, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sélumétinib chez les enfants âgés de 2 à 18 ans ayant une NF1 avec un ou des NFP inopérables. Deux groupes ont été étudiés :
 - groupe 1 : correspond aux patients ayant un NFP associé à au moins une morbidité à l'inclusion, indication retenue par l'AMM. Les données sont présentées dans l'avis (cf. 7.1.1 Données issues de l'étude SPRINT de phase II) ;
 - groupe 2 : correspond aux patients ayant un NFP non symptomatique à l'inclusion mais ayant le potentiel de causer une morbidité significative. Les données n'ont pas été fournies par le laboratoire et ne sont pas prises en compte dans cet avis car hors champ de l'indication AMM faisant l'objet de la présente évaluation.

A noter que l'étude SPRINT de phase II groupe 1 a inclus une comparaison indirecte (critère secondaire non hiérarchisé) au groupe placebo de l'étude tipifarnib⁹.

Une autre comparaison indirecte descriptive a été réalisée afin de comparer l'évolution des NFP traités par sélumétinib dans l'étude SPRINT de phase II groupe 1 à l'évolution des NFP chez les patients de la cohorte NCI (*National Cancer Institute*) qui a étudié l'histoire naturelle de la maladie¹⁰.

Le laboratoire a également fourni des données de :

- l'ATU de cohorte (cf. 7.4.1 Données de l'ATUc).

⁹ Brigitte C. Widemann *et al.* Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas, *Neuro-Oncology*, Volume 16, Issue 5, May 2014, P 707–718,

¹⁰ Akshintala S, *et al.* Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol.* 2020 Sep 29;22(9):1368-1378.

- l'étude en vie réelle CASSIOPEA (cf. 7.4.2 Données de l'étude CASSIOPEA).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude SPRINT

| Référence | Etude SPRINT |
|--------------------------------------|---|
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT01362803 |
| Objectif principal de l'étude | Évaluer l'efficacité et la tolérance du sélumétinib chez les enfants âgés de 2 à 18 ans ayant une neurofibromatose de type 1 (NF1) avec un ou des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques et inopérables. |
| Type de l'étude | Etude de phase II, ouverte, monobras, non comparative, multicentrique, ayant étudié deux groupes : <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 : patients ayant au moins un NFP symptomatique et inopérable (indication de l'AMM) - groupe 2 : patients ayant au moins un NFP non symptomatique inopérable à l'inclusion, avec un risque de causer une morbidité significative (indication non retenue par l'AMM). |
| Date et durée de l'étude | Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 12/08/2015 – 22/08/2016. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 29/06/2018 (étude en cours, des données de suivi sont attendues pour mai 2022). Etude conduite dans 4 centres aux États-Unis. Les patients continuent à être suivis dans l'essai jusqu'à 7 ans après l'instauration du sélumétinib ou 5 ans après l'arrêt de celui-ci, en retenant le suivi le plus long. |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 2 à 18 ans ayant une SC $\geq 0,55$ m² et capables d'avaler des gélules entières. - Patients atteints d'une NF1 et ayant un NFP inopérable. - NFP symptomatique. - NFP mesurable défini comme une lésion d'au moins 3 cm (mesure IRM du NCI POB¹¹ selon les recommandations du groupe de travail REiNS¹²). - Les patients n'étaient éligibles que si la résection complète exposait potentiellement à un risque grave ou à une morbidité substantielle. - Les traitements antérieurs suivants étaient autorisés : <ul style="list-style-type: none"> o traitement myélosuppresseur ; o tipifarnib, pirféridone, peg-Interféron, sorafénib, imatinib ou toute autre thérapie ciblée, si ces traitements ont été arrêtés 4 semaines avant le traitement par sélumétinib et que les éventuels EI de grades > 1 ont été résolus ; o radiothérapie en respectant un délai d'au moins 6 semaines entre la fin de cette radiothérapie et le début du traitement par sélumétinib ; o chirurgie à condition d'avoir une bonne cicatrisation et en respectant un délai de 4 semaines avant le début de traitement par sélumétinib. - Indice de performance de Karnofsky ≥ 70 % pour les patients > 16 ans, ou de Lansky ≥ 70 % pour les enfants ≤ 16 ans. - Fonction hépatique, rénale, cardiaque et hématologique normale/adéquate. |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Grossesse ou allaitement. - Traitement en cours par radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie ou thérapie biologique. Toutefois les patients pouvaient avoir reçu ce type de traitements préalablement à leur inclusion. - Traitement chirurgical de moins de 4 semaines. - Présence d'un gliome des voies optiques, d'un gliome malin, d'une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (TMGNP) ou d'un autre cancer nécessitant une chimiothérapie ou une radiothérapie. |

¹¹ NCI POB : National Cancer Institute Pediatric Oncology Branch. Il s'agit de l'institut qui a conduit l'étude SPRINT II

¹² le groupe de travail *Response evaluation in neurofibromatosis and schwannomatosis* (REiNS) recommande de mesurer le volume des NFP par imagerie IRM, ce qui garantit la sensibilité et la reproductibilité de la mesure.

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Pression artérielle non contrôlée malgré un traitement antihypertenseur, - Pathologie cardiaque : maladie coronaire héréditaire connue, insuffisance cardiaque symptomatique, cardiopathie valvulaire sévère, antécédent de fibrillation atriale. |
| <p>Schéma de l'étude</p> | <div style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="font-size: small;">Date d'inclusion du 1^{er} patient : 12 aout 2015 Date d'analyse : 29 juin 2018 (Durée médiane de traitement : 2,2 ans) Suivi : jusqu'à 5 ans supplémentaires</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; width: 20%;"> <p style="font-size: x-small;">Age: 2 - 18 ans NF1 avec NFP inopérable et responsable de morbidité Étude simple bras, de phase II, Groupe 1 N=50</p> </div> <div style="text-align: center; width: 40%;"> <p style="font-size: x-small;">Sélumétinib 25 mg/m² x 2 / jour pendant 28 jours (=1 cycle)</p> </div> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; width: 20%; background-color: #e0e0e0;"> <p style="font-size: x-small; color: white; text-align: center; background-color: #0056b3; padding: 2px;">Critère de jugement principal : Taux de réponse objective à l'IRM selon les critères REINS</p> <p style="font-size: x-small;">Critères de jugement secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réponses, complète ou partielle • Durée de la réponse • Effet sur la douleur, la défiguration, les fonctions, la qualité de vie • Évolution du NFP • Tolérance sur le long terme </div> </div> </div> <p style="text-align: center;">Figure 1 : Etude SPRINT (phase II) - groupe 1</p> |
| <p>Traitements étudiés</p> | <p>Tous les patients ont reçu le sélumétinib, par voie orale, à la dose recommandée de 25 mg/m², deux fois par jour pendant des cycles de 28 jours, sans interruption entre les cycles.</p> <p><u>Durée du traitement</u> Chez les patients ayant une maladie progressive documentée¹³, le traitement est poursuivi jusqu'à progression ou toxicité. Chez les patients n'ayant pas une maladie progressive documentée, le traitement sera poursuivi pendant 2 ans maximum si absence de réponse à l'imagerie¹⁴. Chez les patients répondeurs, le traitement est poursuivi jusqu'à progression ou toxicité.</p> |
| <p>Critère de jugement principal</p> | <p><u>Taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur avec une analyse IRM et défini comme la proportion de patients ayant une réponse partielle (RP) ou une réponse complète (RC).</u> La réponse complète étant la résolution des NFP cibles¹⁵ 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).</p> |
| <p>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés</p> | <p><u>Parmi les critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Durée de la réponse évaluée par IRM et définie comme le délai entre l'apparition de la RC ou RP jusqu'à la progression documentée de la maladie ou le décès. - Délai jusqu'à la réponse : défini comme le délai entre le début du traitement et l'évaluation IRM de la première RC ou RP confirmée. - Survie sans progression (SSP) et le délai jusqu'à progression évalués par IRM. - Evaluation de la douleur par un questionnaire d'auto-évaluation de l'intensité de la douleur (NRS-11)¹⁶. - Qualité de vie mesurée par l'échelle PedsQL (<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>)¹⁷. - Comparaison indirecte descriptive de la SSP chez les patients avec des NFP progressifs à l'inclusion de SPRINT phase II groupe 1 et du groupe placebo de l'étude tipifarnib. <p>Une analyse indirecte prévue au protocole sur la base des données de la cohorte NCI (<i>National Cancer Institute</i>) a été réalisée afin de comparer l'évolution des NFP</p> |

¹³ augmentation de la taille du NFP ≥ 20 % dans les 15 mois précédant l'inclusion

¹⁴ La réponse est définie comme une diminution de la taille des NFP d'au moins 20 %.

¹⁵ Les NFP cibles ont été sélectionnés par l'investigateur à l'inclusion et définis comme les NFP les plus pertinents cliniquement et dont la taille pouvait être évaluée par IRM

¹⁶ Le score NRS-11 varie de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur intense).

¹⁷ Le PedsQL est une échelle de qualité de vie pédiatrique qui évalue 4 domaines (physique, émotionnel, social et scolaire). Cette échelle varie de 0 à 100, un score élevé reflétant une meilleure qualité de vie.

| | |
|--|---|
| | <p>traités par sélumétinib dans l'étude SPRINT de phase II groupe 1 à l'évolution des NFP chez les patients de la cohorte NCI qui a étudié l'histoire naturelle de la maladie.</p> |
| Taille de l'échantillon | <p>La détermination de la taille de l'échantillon en considérant le taux de réponse objective (critère de jugement principal) chez les patients ayant un ou des NFP symptomatique(s) et inopérables(s) a été basée sur une cible de taux de réponse de 15 %, avec un intervalle de confiance bilatéral à 95 %.</p> <p>Un total de 50 patients devait être inclus pour avoir une puissance de 90 % de détecter une différence entre l'hypothèse nulle d'un taux de réponse de 15 % et une hypothèse alternative d'un taux de réponse de 36 % ou plus avec un seuil unilatéral de 2,5 %.</p> <p>Avec un minimum de 14 patients répondeurs sur 50, la limite inférieure de l' intervalle de confiance à 95 % (test bilatéral) serait au minimum de 16,2 % et dépasserait le taux de réponse de 15 % (différence significative).</p> |
| Méthode d'analyse des résultats | <p><u>Analyse du critère de jugement principal</u> L'analyse du taux de réponse objective avec l'IRM a été effectuée par un seul investigateur.</p> <p>La meilleure réponse objective (BOR), a été définie comme la meilleure réponse enregistrée depuis le début de traitement jusqu'à progression ou le dernier bilan IRM volumétrique évaluable en l'absence de progression, et a été classée par catégorie (RP confirmé, RP non confirmé, maladie stable ou progression de la maladie).</p> <p>La réponse a été évaluée avant les cycles 5, 9, 13, 17, 21, 25 puis tous les 6 cycles jusqu'à l'arrêt définitif du sélumétinib.</p> <p>L'évaluation de la réponse a été effectuée sur les NFP cibles uniquement, selon les critères REINS¹⁸.</p> <p>Une analyse de sensibilité a été effectuée par une lecture indépendante de l'IRM du volume des NFP cibles (lecture par un des 3 experts sélectionnés).</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires</u> Aucune gestion de la multiplicité des analyses n'a été prévue dans le protocole. Les résultats des analyses sur les critères de jugement secondaires seront présentés à visée descriptive.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Population FAS (<i>Full Analysis Set</i>) : correspond aux patients ayant reçu au moins une dose de sélumétinib. Les analyses d'efficacité ont été effectuées dans la population FAS à l'exception de la durée de réponse (effectuée uniquement chez les répondeurs). - Population de tolérance : correspond aux patients ayant reçu au moins une dose de sélumétinib. |

Résultats :

L'indication retenue par l'AMM correspond aux patients ayant un neurofibrome plexiforme (NFP) symptomatique (groupe 1 de l'étude). Les résultats seront présentés à la date de l'extraction des données pour l'analyse principale (29/06/2018) chez les patients du groupe 1 et ne seront pas présentés chez les patients du groupe 2 (indication non retenue par l'AMM).

Effectifs

Au total, 50 patients ont été inclus dans le groupe 1 (entre août 2015 et août 2016) et ont reçu au moins une dose de sélumétinib.

A la date de l'extraction des données pour l'analyse principale (29/06/2018), 34 (68 %) patients étaient toujours traités par sélumétinib et 16 patients 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 suivi était de 2 ans.

¹⁸ Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology*. 2013;81(21 Suppl 1):S33-S40.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge médian des patients inclus était 10,2 ans (intervalle 3,5 – 17,4 ans). Les patients inclus étaient âgés de 3 ans ou plus et 60 % des patients étaient de sexe masculin.

Le délai médian entre le diagnostic de la neurofibromatose et le traitement par sélumétinib était de 8 ans (intervalle 2,0 – 16,5 ans) et le délai médian entre le diagnostic des neurofibromes plexiformes et le traitement par sélumétinib était de 6,34 ans (intervalle 0,7 – 16,5 ans).

A l'inclusion, 47 patients (94 %) avaient au moins un symptôme lié aux NFP et plus de deux tiers des patients avaient un symptôme de grade ≥ 2 . Les complications les plus fréquentes étaient : défiguration (88%), douleur (52%), un déficit moteur (66%). Le pourcentage des NFP évolutif était de 42 %.

La majorité des patients a eu un traitement antérieur médical (62 %) et/ou chirurgical (56 %). L'intervention chirurgicale antérieure la plus courante visait à réduire ou réséquer le NFP dans diverses zones anatomiques. Les traitements médicamenteux antérieurs les plus communs (chez plus de 20 % des patients) étaient les interférons et l'imatinib.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude SPRINT II

| | Groupe Sélumétinib (N = 50) |
|--|--------------------------------|
| Age, ans | |
| Moyenne (écart-type) | 10,3 (3,9) |
| Médiane (min-max) | 10,2 (3,5-17,4) |
| Répartition par classe d'âge, n (%) | |
| 3 - <6 ans | 7 (14,0) |
| 6 - <9 ans | 15 (30,0) |
| 9 - <12 ans | 10 (20,0) |
| 12 - <19 ans | 18 (36,0) |
| Sexe, n (%) | |
| Masculin | 30 (60,0) |
| Taille, cm | |
| Moyenne (écart-type) | 133,8 (21,0) |
| Médiane (min-max) | 132,8 (100,3-171,2) |
| Poids, kg | |
| Moyenne (écart-type) | 34,9 (16,5) |
| Médiane (min-max) | 29,6 (15,7-88,7) |
| Surface corporelle, m² | |
| Moyenne (écart-type) | 1,13 (0,34) |
| Médiane (min-max) | 1,04 (0,67-1,93) |

| | Groupe Sélumétinib (N = 50) |
|---|--------------------------------|
| Délai entre le diagnostic de NF1 et le début de l'étude, ans | |
| N | 48 |
| Moyenne (écart-type) | 9,0 (4,2) |
| Médiane (min-max) | 8,0 (2,0-16,5) |
| Délai entre le diagnostic du premier NFP et le début de l'étude, ans | |
| N | 45 |
| Moyenne (écart-type) | 7,6 (3,8) |
| Médiane (min-max) | 6,3 (0,7-16,5) |
| Volume du NFP cible, ml | |
| Moyenne (écart-type) | 837,1 (925,0) |
| Médiane (min-max) | 487,5 (5,6-3 820,0) |
| Classification du NFP cible, n (%) | |
| NFP typique | 45 (90,0) |
| NFP nodulaire | 4 (8,0) |
| NFP nodulaire unique | 1 (2,0) |
| Statut du NFP cible, n (%) | |
| Progressif* | 21 (42,0) |
| Stable | 15 (30,0) |
| Inconnu | 14 (28,0) |
| Localisation du NFP cible, n (%) | |
| Cou/tronc | 12 (24,0) |
| Tronc/extrémité | 12 (24,0) |
| Tête | 9 (18,0) |
| Tête/cou | 8 (16,0) |
| Tronc | 5 (10,0) |
| Extrémité | 4 (8,0) |
| Morbidité associée au NFP cible, n (%) | |
| Défiguration | 44 (88,0) |
| Atteinte motrice | 33 (66,0) |
| Atteinte des voies aériennes | 16 (32,0) |
| Atteinte de l'intestin et/ou de la vessie | 10 (20,0) |
| Altération de la vision | 10 (20,0) |
| Autre atteinte | 12 (24,0) |
| Douleur associée au NFP cible, n (%) | |
| Oui | 26 (52,0) |
| Non | 22 (44,0) |
| Information manquante | 2 (4,0) |
| Traitement antérieur des NFP ou des tumeurs associées à la NF1 | |
| N | 39 (78,0) |
| Traitement médical | 31 (62,0) |
| Traitement chirurgical | 28 (56,0) |

| | Groupe Sélumétinib (N = 50) |
|---------------|--------------------------------|
| Radiothérapie | 1 (2,0) |

* NFP progressif si croissance ≥ 20 % dans les 12 à 15 mois précédant l'inclusion

► Critère de jugement principal : taux de réponse objective – Population FAS

Pour rappel, le taux de réponse objective (TRO), évalué par l'investigateur avec une analyse IRM était défini comme la proportion 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 (29 juin 2018), le taux de réponse objective (TRO), évalué par l'investigateur avec une analyse IRM, a été de 66 % (n = 33/50), IC_{95%} = [51,2 - 78,8]. Il s'agissait d'une réponse partielle confirmée¹⁹ pour les 33/50 patients. Aucun patient n'a obtenu une réponse complète. La proportion de réponse partielle non confirmée a été de 8 % (n = 4/50). (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : taux de réponse objective (critère de jugement principal) - étude SPRINT II

| Réponse objective | Population FAS (N=50) |
|---|------------------------------|
| Taux de réponse objective, confirmée, n (%) [IC 95%] | 33 (66,0) [51,2-78,8] |
| Réponse complète, n (%) | 0 |
| Réponse partielle confirmée, n (%) | 33 (66,0) |
| Réponse partielle non confirmée, n (%) | 4 (8,0) |
| Maladie stable, n (%) | 11 (22,0) |
| Progression de la maladie, n (%) | 0 |
| Non évaluable, n (%) | 2 (4,0) |

Une analyse de sensibilité a été effectuée par une lecture indépendante de l'IRM du volume des NFP cibles. Le taux de réponse objective confirmée était de 44 % (n = 22/50). Il s'agissait d'une RP confirmée pour la totalité des patients répondeurs. Aucun patient n'a eu de réponse complète.

Une analyse descriptive donc exploratoire a été effectuée pour analyser la variation du volume du NFP. Il a été suggéré que la médiane de la meilleure variation du volume du NFP par rapport à l'inclusion était de -27,85 % (intervalle : 2,2 % à -54,5 % ; n = 48/50).

A la date de l'analyse de suivi (29 mars 2019)²⁰, un total de 35 patients (70 %) a obtenu une réponse partielle confirmée et 28 patients (56 %) avaient une maladie stable.

► Critères de jugement secondaires exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- Durée de la réponse

A la date de l'analyse principale (29 juin 2018), 32 patients sur les 33 patients²¹ ayant eu une réponse partielle confirmée ont été suivis pendant au moins 12 mois à partir de la date du début de la réponse.

La médiane de la durée de réponse n'a pas été atteinte (Méthode Kaplan-Meier). A la date de l'analyse principale, le suivi médian était de 24 cycles.

¹⁹ 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)

²⁰ Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. N Engl J Med 2020; 382:1430-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1912735

²¹ Le patient restant a été suivi pendant seulement 5 mois car il a eu une réponse tardivement.

Le pourcentage de patients toujours répondants après 12 cycles et 24 cycles était de 87,9 % (n = 29/33) et 27,3 % (n=9/33) respectivement. Seulement 2 patients ayant initialement répondu, ont progressé à la date de l'analyse.

- **Délai jusqu'à la réponse**

Le délai médian entre le début du traitement et la première RC ou RP confirmée pour la majorité des patients (24/33 [72,7 %]) était de 8 cycles ; IC_{95%} = [4,0 ; 8,0].

- **Survie sans progression (SSP) et le délai jusqu'à progression évalués par IRM**

Parmi les 50 patients inclus dans le groupe, 3 patients²² ont eu une progression à la date de l'analyse principale (29 juin 2018) : 2 patients ayant eu initialement une RP confirmée et un patient avait une maladie stable comme meilleure réponse objective. La médiane de la survie sans progression n'a pas été atteinte.

- **Comparaison indirecte descriptive au groupe placebo de l'étude tipifarnib**

L'étude tipifarnib⁹ est une étude de phase II, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, ayant comparé l'efficacité du tipifarnib chez des enfants et jeunes adultes (3 à 25 ans) atteints de NF1 avec NFP progressifs.

La survie sans progression a été comparée entre les patients du groupe placebo de l'étude tipifarnib dont les NFP étaient en progression (n=29) et les patients du groupe sélumétinib de l'étude SPRINT II dont les NFP étaient progressifs à l'inclusion (n=21). Uniquement les patients ayant un NFP progressif à l'inclusion dans l'essai SPRINT phase II groupe 1 ont été inclus dans l'analyse afin d'assurer la comparabilité des populations.

Les résultats de cette comparaison indirecte sont considérés comme exploratoires et ne sont donc pas présentés compte tenu des limites suivantes :

- hétérogénéité des populations et des caractéristiques de la maladie (âge, volume de la tumeur, progression de la maladie : seulement les patients ayant des NFP progressifs étaient inclus dans l'étude tipifarnib alors que dans l'étude SPRINT II, la progression des NFP n'était pas un critère d'inclusion) ;
- seulement le sous-groupe des patients ayant des NFP progressifs dans l'étude SPRINT II (n =21) a été analysé dans cette comparaison indirecte ;
- dans l'étude tipifarnib, aucune différenciation n'a été faite entre les NFP cibles et les autres NFP, lors de l'évaluation de la progression ;

Au total, les résultats sont peu informatifs et ne permettent pas de tirer de conclusions de haut niveau de preuve.

- **Comparaison indirecte descriptive aux données de la cohorte NCI (National Cancer Institute)**

L'étude du NCI (*National Cancer Institute*) est une étude observationnelle prospective qui a étudié l'histoire naturelle de la maladie chez les enfants et les adultes âgés de ≤ 35 ans, ayant une neurofibromatose de type 1.

Une comparaison indirecte descriptive a été réalisée afin de comparer l'évolution des NFP traités par sélumétinib dans l'étude SPRINT II à l'évolution des NFP dans la cohorte NCI.

La portée de ces résultats est néanmoins limitée compte-tenu du caractère descriptif de cette comparaison indirecte et de l'hétérogénéité des populations et des caractéristiques de la maladie (critères d'inclusion, volume de la tumeur, traitements antérieurs (médical ou chirurgical) ...).

Au total, les résultats sont peu informatifs et ne permettent pas de tirer de conclusions de haut niveau de preuve.

07.2 Qualité de vie

²² Les 3 patients avaient une NF1 progressive à l'inclusion

La qualité de vie a été analysée dans l'étude SPRINT II à l'aide de plusieurs questionnaires notamment le PedsQL²³ (*Pediatric Quality of Life Inventory*), le questionnaire d'auto-évaluation de l'intensité de la douleur (NRS-11)²⁴ et l'échelle PII (*Pain Interference Index*)²⁵ qui a évalué l'impact de la douleur sur les activités quotidiennes. Ces critères d'évaluation de la qualité de vie étaient secondaires non hiérarchisés (exploratoires).

En raison des limites méthodologiques identifiées (étude non comparative, absence du double aveugle, absence de gestion de l'inflation du risque α), aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude SPRINT II

A la date de l'analyse principale (29 juin 2018), la durée médiane de traitement était d'environ 2,2 ans (min-max : 28 jours – 2,9 ans).

La majorité des patients (98 %) a eu au moins un évènement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés étaient : gastro-intestinaux [vomissements (82 %), diarrhées (70 %), nausées (66 %)], cutanées [peau sèche (60 %), dermatite acnéiforme (50 %) et prurit (46 %)]. Une augmentation asymptomatique de la créatine phosphokinase (CPK) a été également rapportée (76 %).

Au total, 36 % des patients (n = 18/50) ont eu un évènement cardiaque (dont 11 cas de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche). Aucun cas d'atteinte cardiaque grave n'a été rapporté.

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été de 62 % (n = 31). Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ont été : diarrhées (16 %), fièvre (8 %) et hypoxie (8 %).

La fréquence des EIG a été de 24 % (n = 12). Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient des infections (12 %) et des troubles gastro-intestinaux (6 %).

Aucun cas d'atteinte oculaire sévère n'a été constaté.

Au total, 12 % (n = 6) des patients ont arrêté le traitement après la survenue d'un EI dont 5 patients ayant eu un EI lié au traitement. Il s'agissait des EI suivants : augmentation de la créatinine, prise de poids, diarrhée, paronychie, tumeur maligne de la gaine du nerf périphérique, insuffisance rénale aiguë et ulcère de la peau.

Un cas de tumeur maligne des gaines nerveuse périphérique a été rapporté comme EIG et n'a pas été considéré lié au traitement par l'investigateur. Le traitement par sélumétinib a été arrêté chez ce patient. Après une intervention chirurgicale et radiothérapie, cet EI a été résolu et le traitement par sélumétinib a été repris par le patient.

Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude à la date de l'analyse principale (29 juin 2018).

Les données de tolérance de SPRINT phase II groupe 1 ont été actualisées au 29 mars 2019 dans le cadre de la procédure FDA²⁰. Après un suivi médian de 2,8 ans, les EI rapportés étaient similaires à ceux de l'analyse principale avec une majorité d'EI non graves. Un cas supplémentaire de tumeur maligne de la gaine du nerf périphérique a été rapporté et n'a pas été jugé lié au traitement par l'investigateur (étude monobras).

²³ Le PedsQL est une échelle de qualité de vie pédiatrique qui évalue 4 domaines (physique, émotionnel, social et scolaire). Cette échelle varie de 0 à 100, un score élevé reflétant une meilleure qualité de vie.

²⁴ Le « numbered rating scale 11 » (NRS-11) est une échelle visuelle analogique de la douleur à 11 points. Zéro signifie l'absence de douleur et 10, signifie une douleur extrême.

²⁵ Le PII comprend 6 questions cotées sur 6 chacune portant sur ce qui s'est passé les 2 semaines précédentes. Le résultat final du PII est la moyenne des réponses aux 6 questions. Plus le score est proche de 0, plus faible est l'impact de la douleur sur les activités du patient pédiatrique.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de KOSELUGO (sélumétinib) (version 0.4 du 3 septembre 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | - Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche - Dysplasie épiphysaire - Toxicité oculaire |
| Risques importants potentiels | - Myopathie - Hépatotoxicité - Etouffement à cause de la difficulté d'avaler des gélules |
| Informations manquantes | - Exposition à long terme (incluant la tolérance à long terme) |

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 10 avril 2021 au 09 octobre 2021.

L'exposition totale au sélumétinib dans le monde est estimée entre 22 662 et 75 540 patients-années.

Durant la période concernée dans ce PSUR, aucun nouveau signal n'a été détecté avec KOSELUGO (sélumétinib).

7.3.4 Données issues du RCP

« Description d'effets indésirables particuliers :

Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, une réduction de la FEVG (PT : fraction d'éjection diminuée) a été rapportée chez 11 (22 %) patients ; tous les cas étaient de grade 2, asymptomatiques et n'ont entraîné aucune réduction de dose ni aucune interruption temporaire ou définitive du traitement. Sur ces 11 patients, 6 patients se sont rétablis et l'issue n'a pas été rapportée pour les 5 autres patients. Le délai médian de première survenue de la réduction de la FEVG était de 226 jours (durée médiane : 78 jours). La majorité des effets indésirables à type de réduction de la FEVG ont été rapportés comme des réductions par rapport à la valeur initiale (réduction ≥ 10 %) mais la valeur était considérée comme étant toujours comprise dans l'intervalle normal. Les patients présentant initialement une FEVG en dessous de la LIN de l'établissement n'ont pas été inclus dans l'étude pivot. En outre, 2 cas graves de réduction de la FEVG associés au sélumétinib ont été rapportés chez des enfants ayant participé à un programme d'accès précoce. Pour la prise en charge clinique d'une diminution de la FEVG, voir rubriques 4.2 et 4.4.

Toxicité oculaire

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, des effets indésirables de grades 1 et 2 à type de vision trouble ont été rapportés chez 4 (8 %) patients. Deux patients ont nécessité une interruption de traitement. Tous les effets indésirables ont été pris en charge sans réduction de dose. Pour la prise en charge de nouveaux troubles visuels, voir rubriques 4.2 et 4.4. En outre, un événement à type de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) a été rapporté chez un patient pédiatrique recevant le sélumétinib en monothérapie (25 mg/m² deux fois par jour) pour un astrocytome pilocytique affectant les voies optiques dans une étude pédiatrique à promotion externe (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Périonyxis

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, un périonyxis a été rapporté chez 23 (46 %) patients, le délai médian de première survenue du périonyxis de grade maximum était de 306 jours et la durée médiane des effets indésirables était de 96 jours. La majorité de ces effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 et ont été pris en charge avec un traitement spécifique ou symptomatique et/ou une modification posologique. Des événements de grade ≥ 3 sont survenus chez trois (6 %) patients. Sept patients (3 avec un effet indésirable de grade maximum 3, et 4 avec un effet indésirable de

grade maximum 2) ont interrompu leur traitement par sélumétinib en raison d'effets indésirables de type périonyxis, cette interruption du traitement ayant pour 3 d'entre eux été suivie d'une réduction de dose 12 (2 patients ont nécessité une seconde réduction de dose). Chez un patient (2 %), l'événement a conduit à l'arrêt du traitement.

Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine

Des effets indésirables à type d'élévation de la CPK sanguine sont survenus chez 76 % des patients dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT. Le délai médian de première survenue de l'augmentation de la CPK de grade maximum était de 106 jours et la durée médiane des effets indésirables était de 126 jours. La majorité de ces effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 et se sont résolus sans modification de la dose de sélumétinib. Des effets indésirables de grade ≥ 3 sont survenus chez trois (6 %) patients. Un effet indésirable de grade 4 a conduit à l'interruption du traitement puis à une réduction de la dose.

Toxicités gastro-intestinales

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, les vomissements (41 patients, 82 %, durée médiane 3 jours), les diarrhées (35 patients, 70 %, durée médiane 5 jours), les nausées (33 patients, 66 %, durée médiane 16 jours) et les stomatites (25 patients, 50 %, durée médiane 12 jours) étaient les effets gastro-intestinaux (GI) les plus fréquemment rapportés. La majorité de ces cas étaient de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose. Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés pour les diarrhées (8 patients, 16 %), les nausées (1 patient, 2 %) et les vomissements (3 patients, 6 %). Chez un patient, les diarrhées ont conduit à une réduction de dose puis à l'arrêt du traitement. Aucune réduction de dose ni aucun arrêt de traitement n'a été nécessaire pour les effets indésirables à type de nausées, vomissements ou stomatite.

Toxicités cutanées

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, un rash acnéiforme a été observé chez 25 (50 %) patients (délai médian de survenue : 13 jours ; durée médiane de 60 jours pour l'événement de grade CTCAE maximum). La majorité de ces cas étaient de grade 1 ou 2, ont été observés chez des patients pubères (> 12 ans) et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose. Des effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 4 % des patients. D'autres cas de rash (non acnéiformes) ont été observés chez 35 (70 %) patients dans l'étude pivot et étaient principalement de grade 1 ou 2.

Troubles pileux

Dans la strate 1 de l'étude de phase II SPRINT, 32 % des patients ont présenté des troubles pileux, rapportés comme un éclaircissement des cheveux ou des poils (PT : modification de la couleur des cheveux ou des poils) chez 11 patients (22 %) et comme une chute des cheveux ou de poils (PT : alopecie) chez 12 patients (24 %) ; chez 7 patients (14 %), à la fois une alopecie et une modification de la couleur des cheveux ont été rapportées pendant le traitement. Tous les cas étaient de grade 1 et n'ont pas nécessité d'interruption de traitement ni de réduction de dose ».

07.4 Données d'utilisation

7.4.1 Données de l'ATU de cohorte

En France, KOSELUGO (sélumétinib) a fait l'objet d'ATU nominatives (ATUn) puis d'une ATU de cohorte (ATUc) depuis le 26 novembre 2020. L'ATUc 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 ». Suite à l'obtention de l'AMM, le dispositif d'ATUc a pris fin le **29 juin 2021** et a été relayé par celui du post-ATUc à compter du 30 juin 2021.

Le premier rapport de l'ATUc couvrant la période du 14 décembre 2020 au 14 juin 2021 a été fourni par le laboratoire à l'appui de sa demande. A la date de soumission du dossier, 9 patients avaient

bénéficié de l'ATUc. Pour 2 patients, l'administration du traitement n'a pas pu être confirmée (aucune fiche de suivi n'avait été reçue à la date du 14 juin 2021).

Tous les malades inclus avaient fait l'objet d'une discussion en RCP.

Les médecins prescripteurs ont été des pédiatres (70 %), oncologues (20 %) ou des dermatologues (10 %).

► **Caractéristiques des patients inclus dans l'ATUc**

L'âge médian des patients ayant bénéficié de l'ATUc (n = 9) était de 12,74 ans (intervalle 6,37 – 17,54 ans). Tous les patients étaient inopérables.

Au moment de la demande d'accès dans l'ATUc, le nombre de neurofibromes symptomatiques inopérables était de 5 chez un patient (11,1 %) et de 1 chez 8 patients (88,9 %).

Chez les patients pour qui au moins une fiche de suivi a été transmise par le médecin (n = 7²⁶), la durée médiane d'exposition²⁷ au traitement était de 6,14 mois (intervalle : 3,53 mois à 16,03 mois). Aucun arrêt définitif de traitement n'a été rapporté chez ces patients. Trois patients ont eu des interruptions temporaires et/ou une réduction de doses [myalgie et augmentation des CPK (n = 1), paronychie (n = 2)].

Aucune donnée d'efficacité n'a été fournie dans ce rapport.

► **Tolérance**

Au total, 6 patients inclus ont eu au moins un EI considéré comme lié au traitement et 7 événements indésirables non graves sont survenus chez ces patients dont les :

- attendus (n = 4) : Dermate acnéiforme (2), créatine phosphokinase sanguine augmentée (1) et périonyxis (1).
- inattendus (n = 3) : Myalgie (1), Ongle incarné (1) et Prurit (1).

Trois EIG ont été rapportés : paronychie (n = 2) et myalgie (n = 1). Aucun décès n'a été rapporté pendant la période couverte par ce rapport.

Le profil de tolérance du sélumétinib est conforme à celui décrit dans le RCP et le PUT ainsi que celui observé dans le cadre de l'étude de phase II SPRINT.

7.4.2 Données de l'étude CASSIOPEA

Il s'agit d'une étude observationnelle, française, multicentrique, de cohorte, rétrospective, menée entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2019.

L'objectif principal était de décrire les caractéristiques démographiques, cliniques et d'imagerie (si disponible) et la prise en charge des patients (enfants et jeunes adultes), sur le territoire français, atteints de NF1 et ayant un ou des NFP symptomatique(s) et inopérable(s) lors de l'examen de leur dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en France.

Les données ont été collectées rétrospectivement dans les dossiers médicaux des patients, en reprenant les caractéristiques au moment de la RCP ainsi que l'évolution du NFP sur une période maximale de 2 ans (visites de suivi à 6, 12 et 24 mois, si disponible).

Dans cette étude, un NFP par patient inclus a été identifié comme NFP cible lors des RCP et suivi jusqu'à 2 ans après l'inclusion. Ce choix était à la discrétion de l'investigateur.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- NFP symptomatique(s) du(s) à la NF1 ;
- Age ≥ 3 ans et < 18 ans au moment de la RCP ;
- Au moins un NFP mesurable (taille d'au moins 3 cm) ;
- Confirmation en RCP que le NFP symptomatique est inopérable.

²⁶ Dont 5 patients anciennement en ATUc et qui ont bénéficié de l'ATUc

²⁷ La durée d'exposition au traitement est définie comme la durée entre la date de début de traitement par sélumétinib et la date du premier rapport de l'ATUc (14 juin 2021 inclus) ou la date d'arrêt définitive du traitement lorsque notifiée par le médecin.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Gliome des voies optiques, gliome malin, tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques ou autre cancer nécessitant un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie ;
- Patient précédemment ou actuellement traité par un anti-MEK ou qui va de commencer un traitement par un anti-MEK après décision de la RCP.

► Résultats

Au total, 37 centres ont été contactés pour participer à l'étude, 25 ont accepté et 19 centres ont inclus au moins un patient. Un total de 149 patients a été sélectionné. Après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion de l'étude, 78 patients ont été inclus dans la population d'analyse.

Parmi les 78 patients inclus, 2 patients ont été inclus à 2 reprises pour deux NFP cibles différents. L'âge médian était de 8,4 ans (intervalle : 3,1 – 17,8 ans) et environ 30 % avaient entre 3 et 6 ans. La moitié des patients était de sexe masculin. Le diagnostic de la NF1 était établi à l'âge médian de 3,7 ans (intervalle : 0,0 - 15,7 ans) et l'âge médian d'apparition du premier NFP était de 4,2 ans (intervalle : 0,0 - 16,9 ans).

Plus de la moitié des patients (65,4 %) avait au moins un antécédent médical ou chirurgical à l'inclusion. Il s'agissait d'actes médicaux et chirurgicaux dans 35,9 % des cas, plus précisément d'une résection chirurgicale du NFP (14,1 %).

Pratiquement la moitié des NFP cibles était progressive (43,2 %).

Les recommandations émanant des RCP sur le traitement des NFP ont été collectées pour 43,6 % des patients (n= 34). Les RCP préconisaient majoritairement de garder le patient sous observation (21,8 %, n = 17) ou d'initier un traitement par des inhibiteurs de mTOR chez 7,7 % (n = 6).

A l'inclusion, 77 patients (98,7 %) avaient au moins un symptôme associé au NFP. Les symptômes les plus fréquemment observés étaient : douleur (61,5 % ; n=48), déformation (24,4 % ; n=19), trouble de la motricité (10,3 % ; n=8). A 2 ans de suivi, les données étaient disponibles chez 50/78 patients inclus. Les symptômes associés aux NFP n'ont pratiquement pas été améliorés au cours des 2 ans de suivi : douleur (56 %, n = 28/50), déformation (26 %, n = 13/50), troubles de la motricité (12 %, n = 6/50).

Entre l'inclusion et 2 ans de suivi, 9 patients (12,3 %) ont été opérés pour traiter les NFP cibles. Pour la majorité, la résection était partielle (n = 8/9).

Au total, 23 patients (31,1 %) ont reçu un traitement médicamenteux pour traiter les NFP cibles dont des antalgiques (56,5 %, n = 13) et des immunosuppresseurs (33,3 %, n = 6).

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de KOSELUGO (sélumétinib) dans traitement en monothérapie des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus, repose sur l'étude **SPRINT de phase II groupe 1**.

Cette étude de phase II, ouverte, monobras, non comparative, multicentrique (4 centres uniquement aux Etats-Unis), a évalué l'efficacité et la tolérance du sélumétinib chez les enfants âgés de 2 à 18 ans ayant une neurofibromatose de type 1 (NF1) avec un ou des neurofibromes plexiformes (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 (intervalle 3,5 – 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%), un 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 % des patients (n = 34) patients étaient toujours traités par sélumétinib et 32 % (n = 16) avaient arrêté le traitement. Les raisons d'arrêt du traitement par sélumétinib étaient : évènements 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).

► Efficacité (dont qualité de vie)

Après un suivi médian de 2 ans (analyse principale), le taux de réponse objective²⁸ (TRO), évalué par l'investigateur avec une analyse IRM, a été de 66 % (n = 33/50), IC_{95%} = [51,2 - 78,8]. Ces patients ont eu une réponse partielle (RP) 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).

► Tolérance

A la date de l'analyse principale (29 juin 2018), la durée médiane de traitement était d'environ 2,2 ans (min-max : 28 jours – 2,9 ans). La majorité des patients (98 %) ont eu au moins un évènement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés étaient : gastro-intestinaux [vomissements (82 %), diarrhées (70 %), nausées (66 %)], cutanées [peau sèche (60 %), dermatite acnéiforme (50 %) et prurit (46 %)]. La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été de 62 % (n = 31). Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ont été : diarrhées (16 %), fièvre (8 %) et hypoxie (8 %).

La fréquence des EIG a été de 24 % (n = 12). Les EIG les plus fréquemment rapportés étaient des infections (12 %) et des troubles gastro-intestinaux (6 %). Un cas de tumeur maligne des gaines nerveuse périphérique a été rapporté comme EIG et n'a pas été considéré lié au traitement par l'investigateur.

Aucun cas d'atteinte oculaire ou cardiaque sévère n'a été rapporté.

Au total, 12 % (n = 6) des patients ont arrêté le traitement après la survenue d'un EI dont 5 patients ayant eu un EI lié au traitement.

Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude à la date de l'analyse (29 juin 2018).

Les données de tolérance de SPRINT phase II groupe 1 ont été actualisées au 29 mars 2019 (suivi médian de 2,8 ans) dans le cadre de la procédure FDA. Les EI rapportés étaient similaires à ceux de l'analyse principale. Un cas supplémentaire de tumeur maligne de la gaine du nerf périphérique a été rapporté et n'a pas été jugé lié au traitement par l'investigateur.

► Discussion

Compte-tenu :

- d'un taux de réponse objective par rapport à l'inclusion suggérant une réponse partielle confirmée chez 66 %, IC_{95%} = [51,2 - 78,8] des patients, sans aucune réponse complète observée,
- de l'impossibilité de quantifier l'effet propre du traitement par KOSELUGO (sélumétinib) en raison de la méthodologie non comparative de l'étude SPRINT II, alors qu'une étude comparative aurait pu être réalisée,
- de l'histoire naturelle de la maladie ne suggérant pas de régression spontanée des NFP sans traitement,
- du profil de tolérance de KOSELUGO (sélumétinib) marqué par des évènements indésirables notamment gastro-intestinaux et cutanés, et la nécessité d'une surveillance régulière clinique, biologique, cardiaque et ophtalmologique.
- de la non-disponibilité d'une formulation galénique adaptée à l'enfant ce qui est regrettable d'autant qu'un risque important potentiel **d'étouffement à cause de la difficulté d'avaler des gélules, est inclus dans le PGR**,

²⁸ Le TRO 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).

- du mode d'administration pouvant être contraignant pour certains enfants car nécessitant d'être à jeun 2 heures avant la prise du médicament et 1 heure après la prise (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP),
- des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire ne permettant pas de conclure sur ce critère,
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, dans l'attente des données à long terme de l'étude SPRINT de phase II groupe 1,

il est attendu un impact supplémentaire de KOSELUGO (sélumétinib) sur la morbidité dans le traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables liés à la neurofibromatose de type 1. Toutefois, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, KOSELUGO (sélumétinib) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié dans la prise en charge des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 chez les enfants âgés de 3 ans et plus.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Il convient de noter qu'une présentation adaptée à l'enfant sous forme de granules est en cours de développement (étude SPRINKLE, données disponibles en 2024).

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|----------------|---|---------------------------|
| GI Tox | Etude de phase I, simple bras, séquentielle ayant pour objectif d'évaluer l'effet de l'alimentation sur la tolérance et la pharmacocinétique du <i>sélumétinib</i> après des doses multiples chez des enfants et adolescents âgés de ≥ 12 à < 18 ans et atteints de NF1 avec NFP, N = 20 patients. | Q1-Q3 2023 |
| SPRINKLE | Etude de phase I/II, simple bras, en ouvert, dont l'objectif est d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité/tolérance et l'efficacité de sélumétinib sous forme granules chez des enfants âgés de ≥ 1 à < 7 ans atteints de NF1 avec NFP, N = 38 patients. | Q1 2024 |

A la demande de l'EMA, une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle sera conduite afin de confirmer la tolérance à long terme de sélumétinib dans le traitement des NFP symptomatiques inopérables liés à la NF1 chez les enfants âgés de 3 ans et plus. Le demandeur devra conduire et soumettre les résultats d'une étude non interventionnelle chez les patients NF1 qui ont reçu au moins une dose de sélumétinib et qui sont âgés de 3 à ≤ 18 ans à l'initiation du traitement. Une cohorte de niche de patients âgés de ≥ 8 ans (et avant l'accomplissement du stade V selon la classification de Tanner [échelle de maturité sexuelle]) sera suivie prospectivement. Le rapport d'étude clinique est prévu pour Q1-Q2 2028.

7.6.2 Dans d'autres indications

| Nom de l'essai | Schéma de l'essai | Disponibilité des données |
|--------------------------|---|---|
| SPRINT phase II groupe 2 | SPRINT phase II groupe 2 dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sélumétinib chez les enfants âgés de 2 à 18 ans ayant une NF1 avec un ou des NFP non associé(s) à de la morbidité (non symptomatique) et inopérables(s) à l'inclusion mais ayant le potentiel d'en développer. | 1 ^{er} trimestre 2022 (publication d'un article sur les données) |

| | | |
|-------|---|---------|
| KOMET | Essai de phase III, contrôlé vs placebo, randomisé, en double aveugle, multicentrique, international dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sélumétinib chez les patients adultes atteints de NF1 et de NFP symptomatique, N = 170 patients | Q4 2025 |
|-------|---|---------|

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de la NF1 repose sur une surveillance spécifique visant à reconnaître précocement les complications et à les traiter à mesure qu'elles surviennent². Il n'existe pas de traitement curatif.

Aujourd'hui la prise en charge des neurofibromes plexiformes (NFP) de l'enfant consiste soit en une surveillance s'ils sont asymptomatiques, soit une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire d'une indication chirurgicale en cas d'évolutivité significative de la tumeur et/ou d'apparition d'une symptomatologie attribuable au NFP.

L'exérèse précoce (dans l'enfance) est préconisée par certains afin de limiter l'impact fonctionnel et esthétique surtout quand elle paraît esthétiquement raisonnable et possiblement complète². Le neurofibrome plexiforme peut récidiver au décours du temps et il est parfois nécessaire d'effectuer une ou plusieurs reprises à distance du geste initial.

Pour certains patients, l'exérèse totale des NFP n'est pas réalisable du fait de leur proximité avec des structures vitales ou de leur caractère invasif¹. Ce geste chirurgical peut provoquer des complications hémorragiques notamment lorsqu'il s'agit des NFP avec des lésions volumineuses et hypervascularisées.

Après une exérèse totale ou partielle, des complications surviennent chez 18 % des patients (paralysies nerveuses, douleurs, troubles de la parole)¹. Le NFP récidive chez 55 % des patients¹.

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

Concernant les traitements médicamenteux, KOSELUGO (sélumétinib) est le seul médicament qui dispose d'une AMM dans le traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables.

De nouvelles options thérapeutiques font actuellement l'objet d'études cliniques dans le traitement des neurofibromes plexiformes (ex : mirdametinib et cabozantinib)².

Place de KOSELUGO (sélumétinib) dans la stratégie thérapeutique :

KOSELUGO (sélumétinib) est le premier représentant de la classe des inhibiteurs sélectifs des protéines kinases MEK (*mitogen activated protein kinase kinase*) 1 et 2, et le seul médicament disposant actuellement d'une AMM en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les enfants âgés de 3 ans et plus (AMM conditionnelle). Il constitue, sur la base des résultats d'une étude non comparative de phase II suggérant un taux de réponse objective de 66 %, une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge des patients atteints de neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables dans un contexte de besoin médical non couvert.

Toutefois, les données étayant son efficacité sont entachées de faiblesses méthodologiques (car issues d'une étude non comparative, critère de jugement principal peu robuste, la non-hiérarchisation des critères secondaires pourtant d'intérêt). De plus, les données de suivi à long terme sont à ce jour limitées (uniquement données à 2 ans disponibles) et son profil de tolérance est marqué par des événements indésirables notamment gastro-intestinaux,

cutanés et la nécessité d'une surveillance régulière notamment de la fonction cardiaque et oculaire.

Concernant les modalités de prise et la formulation galénique proposée, la Commission souligne que les modalités de prise de ce médicament peuvent être contraignantes car elles nécessitent que le patient soit à jeun 2 heures avant et 1 heure après la prise du médicament (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). La Commission relève que la nécessité de devoir avaler les gélules ne pouvant pas être ouvertes peut-être un facteur limitant dans la prescription de KOSELUGO (sélumétinib) selon l'âge de l'enfant. Aussi, considérant le risque d'étouffement à cause de la difficulté d'avaler des gélules entières (celles-ci, ne pouvant être ouvertes) chez certains enfants en particulier ceux âgés de < 6 ans, la Commission rappelle que le sélumétinib ne doit pas être administré aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas avaler la gélule entière (voir rubrique 4.2 du RCP). Elle porte une attention particulière sur la mise à disposition rapide d'une forme galénique adaptée aux enfants de moins de 6 ans (formulation en granules en cours de développement, serait soumise à l'EMA en 2024).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ la neurofibromatose de type-1 est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ KOSELUGO (sélumétinib) est un médicament à visée curative des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables liés à la neurofibromatose de type 1. Son effet est toutefois suspensif, il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de cette maladie.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternatives dans le traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables liés à la neurofibromatose de type 1.
- ▶ KOSELUGO (sélumétinib) est un traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 chez les enfants âgés de 3 ans et plus.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la neurofibromatose de type 1 et de sa prévalence (estimée entre 1/3000 et 1/6000 dans le monde),
- du besoin médical non couvert pour les formes symptomatiques et inopérables,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact supplémentaire attendu sur la morbidité au regard des données suggérant la réduction du volume tumoral à travers le taux de réponse partielle confirmée²⁹ observée chez 66 % des patients dans l'étude SPRINT de phase II groupe 1 mais considérant les limites méthodologiques de ces données et l'absence de données robustes sur la qualité de vie permettant d'étayer une amélioration de la qualité de vie chez les patients traités,
- des difficultés d'administration aux enfants de moins de 6 ans en raison de la forme galénique proposée en gélule qui ne peut être ouverte,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

²⁹ 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).

KOSELUGO (sélumétinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KOSELUGO (sélumétinib) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- des données suggérant un taux de réponse objective de 66 % ; $IC_{95\%} = [51,2 - 78,8]$ chez les patients traités par le sélumétinib dans l'étude non comparative SPRINT de phase II groupe 1 (réponse partielle confirmée sans réponse complète observée, traduisant uniquement une réduction du volume tumoral),
- du besoin médical non couvert dans la prise en charge des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables,

Mais :

- de l'impossibilité de quantifier l'effet propre du traitement par sélumétinib en raison de la méthodologie non comparative de l'étude SPRINT de phase II groupe 1, alors qu'une étude comparative aurait pu être réalisée,
- du critère de jugement principal peu robuste et de l'absence de hiérarchisation des critères secondaires qui sont pourtant majeurs dans la NF1 (diminution des symptômes ou de la douleur, amélioration de la qualité de vie).
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme, dans l'attente des données à long terme de l'étude SPRINT de phase II groupe 1,
- du profil de tolérance de KOSELUGO (sélumétinib) marqué par des événements indésirables notamment gastro-intestinaux, cutanés et la nécessité d'une surveillance régulière notamment de la fonction cardiaque et oculaire,
- de la non-disponibilité, à ce jour, d'une formulation galénique adaptée à l'enfant notamment de moins de 6 ans ce qui est regrettable d'autant qu'un risque important potentiel d'étouffement à cause de la difficulté d'avaler des gélules, est inclus dans le PGR,
- des données disponibles sur la qualité de vie à caractère exploratoire ne permettant pas de conclure sur ce critère,

la Commission considère que KOSELUGO (sélumétinib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 chez les enfants âgés de 3 ans et plus.

09.3 Population cible

La population cible de KOSELUGO (sélumétinib) correspond aux enfants âgés de 3 à 17 ans inclus, atteints de neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1).

La prévalence de la NF1 est estimée entre 1/3000 et 1/6000 dans le monde et son incidence à la naissance est estimée 1/2558 et 1/3333².

Selon l'INSEE, la population âgée de 3 ans à 17 ans est estimée à 12,4 millions (au 1^{er} janvier 2020)³⁰. Le nombre d'enfants ayant une NF1 en France sert donc compris entre 2067 et 4133 patients.

Le pourcentage d'enfants ayant des neurofibromes plexiformes est estimé à 30 %³¹ soit 620 à 1240 patients.

Il n'existe pas d'études précisant le pourcentage d'enfants ayant un NFP symptomatiques et inopérables. Sur la base d'avis d'expert, cette proportion est estimée à 40 à 50 % de la totalité des NFP soit environ 310 à 620 patients.

La population cible de KOSELUGO (sélumétinib) est estimée entre 310 à 620 patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

La nécessité de devoir avaler les gélules ne pouvant pas être ouverte peut-être un facteur limitatif dans la prescription de KOSELUGO (sélumétinib) selon l'âge de l'enfant.

La commission regrette que la demande d'inscription ne soit pas associée à la mise à disposition immédiate d'une forme galénique adaptée à la pédiatrie notamment aux enfants de moins de 6 ans.

► Demandes de données

Considérant le faible recul disponible (2 ans), la Commission souhaite être destinataire des résultats du suivi à plus long terme des études SPRINT phase I et phase II groupe 1 dans la population de l'AMM (disponibles en mai 2022), des résultats de l'étude SPRINKLE (nouvelle formulation en granules, disponibles début 2024) et des résultats de l'étude de sécurité post-autorisation demandée par l'EMA (disponibles en Q1-Q2 2028).

Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.

³⁰ INSEE. Pyramide des âges (2020). Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5014911/pyramide.htm#!y=2020&a=3,18&v=2&o=2020&c=0> [consulté le 13/12/2021]

³¹ Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK, Hopkin RJ. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. J Pediatr. 2012 Mar;160(3):461-7.

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 20/07/2021 Date d'examen et d'adoption : 05/01/2021 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Oui |
| Expertise externe | Oui |
| Présentations concernées | <u>KOSELUGO 10 mg, gélule</u> B/60 (CIP : 34009 302 301 7 6) <u>KOSELUGO 25 mg, gélule</u> B/60 (CIP : 34009 302 301 8 3) |
| Demandeur | Laboratoire AstraZeneca |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date initiale (procédure centralisée) : 17/06/2021 Spécificités : AMM conditionnelle |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament orphelin (désigné orphelin en février 2018 aux États-Unis et en juillet 2018 en Europe). ATU nominative et de cohorte. ATU de cohorte octroyée le 26/11/2020 et débutée le 14/12/2020 : « Sélumétinib est indiqué dans le 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 ». Passage en post-ATU à compter du 30 juin 2021. Médicament soumis à prescription hospitalière (PH). Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT). Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, en dermatologie, en neurologie, en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. |
| Code ATC | L01EE04 |

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire