AVIS SUR LES MEDICAMENTS

dabrafenib/trametinib

FINLEE 10 mg / SPEXOTRAS 0,05 mg/mL,

comprimé dispersible / poudre pour solution buvable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 juillet 2024

- **Gliome**
- **Enfant (≥ 1 an)**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans les indications suivantes :

- **« Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique et ;**
- **Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade (GHG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie ».**

Place dans la stratégie thérapeutique	**Gliome de bas grade** Au regard des résultats obtenus dans l'étude TADPOLE, dans la cohorte comparative ayant inclus 110 patients, l'association FINLEE (dabrafenib) – SPEXOTRAS (trametinib) est un traitement de première intention du gliome de bas grade porteur d'une mutation BRAF V600E chez des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus qui nécessitent un traitement par voie systémique. **Gliome de haut grade** Au regard du nombre de patients ayant obtenu une réponse objective dans une étude non comparative de phase II et d'après les experts, l'association FINLEE (dabrafenib) – SPEXOTRAS (trametinib) est une option de traitement dans la prise en charge du gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E chez des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.
Service médical rendu (SMR)	**IMPORTANT** dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	**Gliomes de bas grade** Prenant en compte : – des données comparatives versus chimiothérapie démontrant une supériorité de l'association FINLEE (dabrafenib) - SPEXOTRAS (trametinib) par rapport à la chimiothérapie (carboplatine – vincristine) sur un critère principalement radiologique, la survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; revue par un comité de relecture indépendant) : médianes de SSP de 20,1 mois dans le groupe D+T et de 7,4 mois dans le groupe C+V, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 12,7 mois ; HR = 0,31 ; IC95% [0,17 ; 0,55] ; p < 0,001 ; et malgré : – le manque de recul sur le profil de tolérance à long terme dans un contexte où l'administration peut être chronique, sur plusieurs années, chez ces patients ; – l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie, critère pertinent étant donné l'indolence de la maladie ; **la Commission considère que l'association FINLEE (dabrafenib) 10 mg, comprimé dispersible, et SPEXOTRAS (trametinib) 0,05 mg/mL, poudre pour solution buvable, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie par carboplatine et vincristine, dans le traitement du gliome de bas grade porteur d'une mutation BRAF V600E chez des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus qui nécessitent un traitement par voie systémique.** **Gliomes de haut grade** Prenant en compte : – des données issues d'une cohorte non comparative, suggérant un taux de réponse objective de 46,6% (n=23/41) avec environ un tiers (29,3% ; n=12) de réponse complète après un suivi médian de 25,1 mois ; – du besoin médical insuffisamment couvert par des chimiothérapies, et des traitements ciblés recommandés mais avec une galénique mal adaptée pour la pédiatrie ; et malgré : – l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la survie globale et la qualité de vie ; – l'absence de données comparatives dans la population pédiatrique visée, mais pour laquelle la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans ce contexte ; – l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée de la comparaison externe fournie dans le dossier ; **la Commission considère que l'association FINLEE (dabrafenib) 10 mg, comprimé dispersible, et SPEXOTRAS (trametinib) 0,05 mg/mL, poudre pour solution buvable, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge du gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E chez des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.**
Population cible	**La population cible est estimée à maximum 49 patients par an.**

Demande de données	Compte tenu des incertitudes sur les données cliniques disponibles (faible effectif de patients pédiatriques et avec un court recul notamment sur la tolérance), la Commission souhaite disposer de données supplémentaires issues d'un registre exhaustif recensant tous les enfants âgés de 1 an et plus traités par l'association FINLEE (dabrafenib) – SPEXOTRAS (trametinib) dans le cadre d'un gliome de bas grade nécessitant un traitement systémique, en France. Ce registre permettrait notamment de décrire : – les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie (notamment les symptômes des patients ayant conduit à la mise sous traitement), les traitements antérieurs ; – l'évolution clinique et l'appréciation de la qualité de vie ; – le profil de tolérance de l'association FINLEE (dabrafenib) – SPEXOTRAS (trametinib) avec un suivi prolongé. Le recours à l'étude de cohorte prospective observationnelle SACHA est recommandé. La Commission souhaite également être destinataire des résultats de l'étude observationnelle CDRB436G2401 (étude PASS) demandée dans le cadre de l'AMM. Les résultats sont attendus pour 2027. **La Commission réévaluera l'association FINLEE (dabrafenib) – SPEXOTRAS (trametinib) à la lumière de ces données et de toute autre nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 5 ans.**
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

Gliomes de bas grade 2
Gliomes de haut grade 2

1. Contexte 5

2. Environnement médical 6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée 6
2.2 Prise en charge actuelle 7
2.3 Couverture du besoin médical 9

3. Synthèse des données 9
3.1 Données disponibles 9
3.2 Synthèse des données d'efficacité 9
3.2.1 Etude CDRB436G2201 (TADPOLE) 9
3.3 Profil de tolérance 16
3.4 Modification du parcours de soins 17
3.5 Programme d'études 17

4. Discussion 18

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu 19
5.3 Service Médical Rendu 19
5.3.1 Gliomes de bas grade 19
5.3.2 Gliomes de haut grade 20
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 21
5.4.1 Gliomes de bas grade 21
5.4.2 Gliomes de haut grade 21
5.5 Population cible 22
5.6 Demande de données 22
5.7 Autres recommandations de la Commission 23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	**Indication de l'AMM :** – **« Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique et ;** – **Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade (GHG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie ».**
DCI (code ATC) **Présentations concernées**	Dabrafenib (L01EC02) **FINLEE 10 mg, comprimé dispersible** – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 210 comprimés avec 2 gobelets doseurs (CIP : 34009 302 811 9 2) Trametinib (L01EE01) **SPEXOTRAS 0,05 mg/mL, poudre pour solution buvable** – 1 flacon en verre jaune (brun) avec fermeture de sécurité enfant de 4,7 mg avec adaptateur pour flacon avec seringue pour administration orale (CIP : 34009 302 841 5 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (articleL.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	NOVARTIS PHARMA SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Dates initiales (procédure centralisée) : 15/11/2023 pour FINLEE et 05/01/2024 pour SPEXOTRAS. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– **Conditions de prescription et de délivrance** • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – **Statuts particuliers** • Médicaments orphelins (09/12/2020) • ATU nominative / accès compassionnel (17/07/2018) • Accès précoce pré- AMM (21/06/2023) dans la même indication que la présente demande
Posologie dans l'indication évaluée	Avant de débuter les traitements, les patients doivent avoir la confirmation de la présence de la mutation BRAF V600E. Les doses recommandées de SPEXOTRAS et FINLEE dépendent du poids du patient. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une association d'un inhibiteur de la sérine-thréonine kinase B-Raf (dabrafenib) et d'un inhibiteur de MEK (trametinib).

Mécanisme d'action	L'association dabrafenib et trametinib inhibent deux kinases de cette voie, MEK et RAF, conduisant ainsi à l'inhibition concomitante par l'association de la voie de signalisation.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : l'évaluation de la prise en charge n'a pas encore débuté. Pour les Etats-Unis : la FDA a approuvé l'association dans une indication plus restreinte : « *for pediatric patients 1 year of age and older with low-grade glioma (LGG) with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy* » systémique.
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 29/06/2023 dans des indications identiques à celles de l'AMM. L'accès précoce a été renouvelé le 25/04/2024[1].
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 29 mai 2024. • Date d'adoption : 12 juin 2024 • Date d'examen des observations écrites et d'adoption de l'avis définitif : 10 juillet 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les tumeurs cérébrales sont dites « primitives » quand elles se développent à partir de cellules existant dans le cerveau (astrocytes, oligodendrocytes ou épendymocytes) ; et « secondaires », (ou « métastases cérébrales ») quand elles résultent de cellules provenant d'un cancer développé aux dépens d'un organe (poumon, sein, rein…) et ayant métastasé au cerveau[2].

Les tumeurs cérébrales de l'enfant peuvent survenir à tout âge, de la petite enfance à l'adolescence avec un pic entre 0 et 10 ans. Trois grands types de tumeurs, qui regroupent à eux seuls la majorité des tumeurs cérébrales, sont à distinguer : les tumeurs embryonnaires, les tumeurs gliales (ou « gliomes ») et les épendymomes[3].

Les tumeurs gliales (aussi appelées « gliomes ») se développent dans les tissus de soutien (cellules gliales) de l'encéphale ou de la moelle épinière. Il existe près d'une vingtaine d'entités différentes de gliomes chez l'enfant. Ce terme recouvre plusieurs types de tumeurs dont l'agressivité est variable, allant des tumeurs bénignes dites de « bas grade » ou tumeurs malignes dites de « haut grade ». Les gliomes qui affectent les enfants sont très différents de ceux qui touchent les adultes[3].

[1] Décision n°2024.0117/DC/SEM du 25 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité FINLEE (dabrafenib) - SPEXOTRAS (trametinib)

[2] Association pour la Recherche sur les Tumeurs Cérébrales (ARTC). Les tumeurs cérébrales : Définition. Disponible sur : https://artc-asso.fr/les-tumeurs-cerebrales/definition/

[3] InCA. Les tumeurs cérébrales. Mise à jour le 7 octobre 2021. Disponible sur : https://pediatrie.e-cancer.fr/parent/comprendre-le-cancer/les-types-de-cancers-pediatriques/les-tumeurs-cerebrales

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

Chaque région du cerveau a des fonctions définies et l'apparition d'une tumeur cérébrale a donc des retentissements liés à sa localisation comme des troubles moteurs, cognitifs ou comportementaux.

Deux types de symptômes sont à différencier : les symptômes liés directement à la région cérébrale dans laquelle la tumeur s'est développée et, les symptômes indirects associés à une augmentation de la pression (hypertension intracrânienne) ou à la compression de toutes les structures du cerveau[4].

Les symptômes peuvent être des maux de têtes, des nausées et des vomissements, une altération de la vision, problème d'équilibre, un changement comportemental[5].

Épidémiologie

Les tumeurs cérébrales sont les tumeurs solides les plus fréquentes chez l'enfant avec 500 nouveaux cas par an en France chez les moins de 18 ans[3].

D'après le registre national du cancer de l'enfant[6], sur la période allant de 2014 à 2020, et en prenant en compte les codages « astrocytomes », « autres gliomes » et « tumeurs du système nerveux central non précisées », le nombre de cas annuel moyen en France métropolitaine serait de 292.

La mutation BRAF V600E serait retrouvée dans 15 à 20% des gliomes de bas grade pédiatriques, et environ 6% des gliomes de haut grade pédiatrique[7].

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge des gliomes (bas grade et haut grade) débute par la résection chirurgicale. En effet, lorsque l'intervention est possible, l'exérèse complète de la tumeur est envisagée comme seul traitement dans le cas des gliomes de bas grade. En cas de nécessité et dans tous les cas pour les formes de haut grade, la chirurgie peut être complétée par une radiothérapie et/ou une chimiothérapie, en fonction de l'âge du patient[8].

Les dernières recommandations AURA 2022[9] décrivent la prise en charge du gliome pédiatrique. Les thérapies recommandées sont majoritairement des thérapies utilisées dans le cadre de recherche clinique. En effet, à l'exception du témozolomide et de la lomustine, aucune AMM n'a été octroyée à un médicament pour le traitement du gliome dans une population pédiatrique. Il est également à noter qu'il existe maintenant une forme liquide du témozolomide adaptée à l'enfant (spécialité KIMOZO accessible en France via l'accès précoce pré-AMM) mais dans une indication différente qu'est le traitement des neuroblastomes. Dans le traitement des gliomes spécifiquement, aucune forme galénique adaptée à la population pédiatrique n'est disponible.

Pour les **gliomes de bas grade**, d'après les recommandations AURA 2022, la première ligne de traitement systémique se définit par l'administration de bevacizumab en cas d'atteinte oculaire, ou de l'association dabrafenib/trametinib en cas de mutation BRAF V600E. D'autres alternatives sont également disponibles en première ligne pour les patients dont la tumeur ne présente pas cette mutation comme l'utilisation de la vinblastine hebdomadaire (plutôt en cas de neurofibromatose de type 1), de

[4] Institut du cerveau (ICM). Les symptômes et le diagnostic des tumeurs cérébrales. Disponible sur : https://institutducerveauicm.org/fr/tumeurs-cerebrales/symptomes/

[5] Institut Curie. Cancers de l'enfant : les tumeurs cérébrales. Date : 23/03/2017. Disponible sur : https://curie.fr/dossier-pedagogique/ cancers-de-lenfant-les-tumeurs-cerebrales

[6] RNCE - INSERM. Taux d'incidence de 2014 à 2020, par groupe diagnostique. Disponible sur https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/statistiques-d-incidence/taux-d-incidence-de-2014-a-2020-par-groupe-diagnostique

[7] EMA. EPAR – Assessment report – spécialité FINLEE. 14/09/2023

[8] Gustave Roussy. Gliomes. Disponible sur : https://www.gustaveroussy.fr/fr/gliomes

[9] AURA. Thesaurus en neuro-oncologie pédiatrique. Version 1.2 du 21/07/2022

l'association étoposide-vincristine-carboplatine (protocole LGG2004 issu de l'étude LGG2004 ; pour les patients sans fusion de BRAF) ou du trametinib en monothérapie (préférentiellement chez les patients avec une fusion de BRAF). Le bevacizumab peut être associé à la chimiothérapie en cas de menace visuelle ou fonctionnelle grave. Les recommandations européennes de la SIOP-E (*European Society of Paediatric Oncology*)[10] indiquent qu'une chimiothérapie à base de vincristine et de carboplatine peut être envisagée chez les patients avec une résection incomplète ou en cas d'absence de résection. Une radiothérapie peut également être envisagée chez ces patients, plutôt après l'âge de 10 ans.

Pour les **gliomes de haut grade**, d'après les recommandations AURA 2022, le traitement préconisé après la chirurgie est l'association témozolomide – radiothérapie. En cas de déficience constitutionnelle des gènes MMR, l'immunothérapie par un anti-PD1 ou l'association cisplatine – ironotecan plus radiothérapie peut être administrée. En cas de pseudoprogression symptomatique, le bevacizumab peut être envisagé. Après rechute ou progression, une seconde chirurgie est discutée. Les alternatives de deuxième ligne sont l'association dabrafenib/trametinib (en cas de mutation BRAFV600E), les thérapies ciblées (inhibiteur IDH, inhibiteur EGFR, inhibiteur NTRK, inhibiteur mTOR), la radiothérapie, l'association lomustine/bevacizumab ou l'association rapamycine/irinotécan. A noter, la lomustine a une AMM dans le traitement palliatif ou d'appoint des tumeurs cérébrales (primitives ou métastatiques), habituellement utilisée en association avec une radiothérapie et/ou la chirurgie dans le cadre d'une polychimiothérapie.

Il est à noter que d'autres médicaments ciblant spécifiquement BRAF V600 sont en cours de développement. A titre d'exemple, le tovorafénib a récemment reçu une autorisation de la FDA aux Etats-Unis dans les GBG en rechute et réfractaires présentant une mutation ou une fusion BRAF, ou une mutation BRAF V600[11].

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

La prise en charge actuelle[9,10] du gliome de bas grade chez les patients pédiatriques âgés de 1 an et plus repose sur l'utilisation de chimiothérapies indépendamment du statut BRAF utilisées hors AMM mais recommandées par les sociétés savantes, ou de l'association dabrafenib/trametinib en cas de mutation BRAF V600E, avec une forme galénique comprimé et gélule (utilisée également hors AMM mais recommandée par les sociétés savantes).

Pour le gliome de haut grade, les alternatives de deuxième ligne sont notamment les chimiothérapies indépendamment du statut mutationnel BRAF utilisées hors AMM mais recommandées par les sociétés savantes, ou de l'association dabrafenib/trametinib en cas de mutation BRAF V600E, avec une forme galénique comprimé et gélule (utilisée également hors AMM mais recommandée par les sociétés savantes). Ces traitements peuvent être associés à la radiothérapie.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

[10] Gnekow AK et al. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. Klin Padiatr. 2019 Mai. 231(3) : 107-135.

[11] Autorisation du tovorafénib aux Etats-Unis. FDA grants accelerated approval to tovorafenib for patients with relapsed or refractory BRAF-altered pediatric low-grade glioma | FDA

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical dans le gliome de bas et haut grade chez les patients pédiatriques est actuellement insuffisamment couvert par les chimiothérapies ou des traitements ciblés utilisés hors AMM mais recommandés par des sociétés savantes. Par conséquent, il persiste un besoin médical à disposer de traitements efficaces, bien tolérés et adaptés à la population pédiatrique permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de l'association dabrafenib et trametinib repose sur une étude clinique de phase 2 (CDRB436G2201 – TADPOLE) réalisée chez des enfants et adolescents (1-17 ans) atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade ou d'un gliome pédiatrique de haut grade réfractaire. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'activité antitumorale de l'association dabrafenib-trametinib, en termes de taux de réponse objective (TRO) :

- dans une cohorte de patients atteints de gliome de haut grade,
- et dans une autre cohorte de patients atteints de gliome de bas grade, en se comparant à la bichimiothérapie carboplatine-vincristine.

Une étude d'escalade de dose de phase 1/2 (étude CTMT212X2101) a également été fournie par le laboratoire. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, et l'activité clinique du trametinib chez des patients pédiatriques atteints de cancer ou de neurofibrome plexiforme et du trametinib en association avec le dabrafenib chez des patients pédiatriques atteints de cancer BRAFV600+. Compte-tenu de l'objectif principal de l'étude, du caractère exploratoire de l'évaluation de l'efficacité, du faible effectif inclus et des critères d'inclusion non superposables à la présente demande[12], l'étude CTMT212X2101 ne sera pas décrite.

Le laboratoire a également déposé une comparaison indirecte type MAIC non ancrée pour les gliomes de haut grade, réalisée entre l'étude TADPOLE et 2 autres études :

- une étude de phase 2 mono-bras, 55 malades âgés de 3 à 18 ans (Lashford 2002) ;
- une étude mono-bras monocentrique de 20 malades âgés de 1 à 21 ans (Verschuur 2004).

Les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où les nombreuses limites méthodologiques (effectifs initiaux très faibles, différences entre les populations originelles importantes en termes de type histologique notamment, et choix des facteurs pronostiques limités à 3 et peu pertinents ; le diagnostic histologique et moléculaire aurait été plus adéquat) suggèrent un niveau de preuve extrêmement faible.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CDRB436G2201 (TADPOLE)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2, multicentrique, ouverte. L'étude était composée de deux cohortes :

[12] Patients présentant une maladie en rechute ou réfractaire à tous les schémas thérapeutiques standard potentiellement curatifs ou ayant une maladie actuelle pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif connu, ou un traitement dont il a été prouvé qu'il prolongeait la survie avec une qualité de vie acceptable.

- **Cohorte gliome de haut grade (GHG), non comparative**, dont l'objectif principal était d'évaluer l'activité antitumorale de dabrafenib en association avec le trametinib chez 41 enfants et adolescents (1-17 ans) atteints d'un gliome de haut grade muté BRAF V600 réfractaire ou en rechute.
- **Cohorte gliome de bas grade (GBG), comparative**, randomisée (2 : 1) versus la bichimiothérapie vincristine/carboplatine, dont l'objectif principal était de comparer l'activité antitumorale de l'association dabrafenib/trametinib versus carboplatine/vincristine chez 110 enfants et adolescents (1-17 ans) atteints d'un gliome de bas grade muté BRAF V600 après une chirurgie ou ne pouvant faire l'objet d'une chirurgie et devant commencer une 1ère ligne de traitement systémique.

Les patients devaient être âgés entre 1 et 17 ans et avoir un score de performance Karnofsky/Lansky[13] ≥ 50%, la mutation BRAF V600 était préalablement vérifiée. Concernant la pathologie :

- Pour la cohorte GHG : Gliome de haut grade (III ou IV) histologiquement confirmé incluant le xanthoastrocytome pléomorphe et le ganglioglиome anaplasique ; en rechute, en progression ou réfractaire à une première ligne de traitement optimale composé d'une chirurgie (biopsie ou résection tumorale), d'une irradiation et/ou chimiothérapie ;
- Pour la cohorte GBG : Gliome de bas grade (I et II) histologiquement confirmé ayant progressé après une résection chirurgicale ou chez des patients ne pouvant bénéficier d'une chirurgie, et devant commencer un premier traitement systémique en raison d'un risque d'atteinte neurologique en rapport avec la progression de la maladie.

Le premier patient a été inclus le 28/12/2017. L'analyse principale a été réalisée en date du 23/08/2021. Le laboratoire a également fourni une analyse supplémentaire en date du 28/04/2024.

Traitements reçus

Cohorte GHG

L'ensemble des patients a été traité par l'association dabrafenib/trametinib :

- ➔ Dabrafenib (comprimés dispersibles pour suspension buvable de 10 mg ; ou gélules de 50 mg ou 75 mg) :
  - Enfants < 12 ans : 5,25 mg/kg/jour divisé en 2 doses égales ;
  - Enfants ≥ 12 ans : 4,5 mg/kg/jour divisé en 2 doses égales.

Les enfants < 12 ans et poids < 16 kg ainsi que pour les enfants ≥ 12 ans et poids < 19 kg recevaient les comprimés dispersibles. Pour les autres, ils pouvaient recevoir les comprimés dispersibles ou les gélules.

- ➔ Trametinib (comprimés de 0,5 mg ou 2 mg ; ou poudre pour solution buvable de 0,05 mg/ml) :
  - Enfants de < 6 ans : 0,032 mg/kg/jour ; en une prise par jour ;
  - Enfants ≥ 6 ans : 0,025 mg/kg/jour ; en une prise par jour.

Les enfants < 6 ans et poids < 26 kg ainsi que pour les enfants ≥ 6 ans et poids < 33 kg recevaient la solution buvable. Pour les autres, ils pouvaient recevoir la solution buvable ou les comprimés.

Cohorte GBG

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir le :

[13] Patients présentant une maladie en rechute ou réfractaire à tous les schémas thérapeutiques standard potentiellement curatifs ou ayant une maladie actuelle pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif connu, ou un traitement dont il a été prouvé qu'il prolongeait la survie avec une qualité de vie acceptable.

➔ **Groupe dabrafenib + trametinib (D+T) :**

- Dabrafenib (comprimés dispersibles pour suspension buvable de 10 mg ; ou gélules de 50 mg ou 75 mg) :
  - Enfants < 12 ans : 5,25 mg/kg/jour divisé en 2 doses égales ;
  - Enfants ≥ 12 ans : 4,5 mg/kg/jour divisé en 2 doses égales.

Les enfants < 12 ans et poids < 16 kg ainsi que pour les enfants ≥ 12 ans et poids < 19 kg recevaient les comprimés dispersibles. Pour les autres, ils pouvaient recevoir les comprimés dispersibles ou les gélules.

- Trametinib (comprimés de 0,5 mg ou 2 mg ; ou poudre pour solution buvable de 0,05 mg/ml):
  - Enfants de < 6 ans : 0,032 mg/kg/jour ; en une prise par jour ;
  - Enfants ≥ 6 ans : 0,025 mg/kg/jour ; en une prise par jour.

Les enfants < 6 ans et poids < 26 kg ainsi que pour les enfants ≥ 6 ans et poids < 33 kg recevaient la solution buvable. Pour les autres, ils pouvaient recevoir la solution buvable ou les comprimés.

➔ **Groupe carboplatine + vincristine (C+V) :**

Période d'induction : vincristine (1,5 mg/m²), une fois par semaine pendant 10 semaines associée au carboplatine (175 mg/m²), une fois par semaine, aux semaines 1 à 4 puis semaines 7 à 10.

Après 2 semaines de repos sans chimiothérapie au minimum, une période de 8 cycles de traitement d'entretien au maximum. Chaque cycle, de 6 semaines, comprenant vincristine, une fois par semaine les 3 premières semaines et carboplatine une fois par semaine les 4 premières semaines, puis 2 semaines de repos sans chimiothérapie.

Le traitement était administré jusqu'à la progression de la maladie selon les critères de RANO[14] ou la perte du bénéfice clinique telle que déterminée par l'investigateur, une toxicité inacceptable, le début d'une nouvelle thérapie antinéoplasique, l'arrêt à la discrétion de l'investigateur ou du patient/tuteur légal, la perte de suivi, le décès, ou l'arrêt de l'étude par le promoteur.

Le **cross-over**[15] était possible pour les patients de la cohorte GBG randomisés dans le groupe chimiothérapie (carboplatine/vincristine) afin d'être traités par dabrafenib/trametinib, en cas de progression confirmée par le comité de revue indépendant selon les critères RANO.

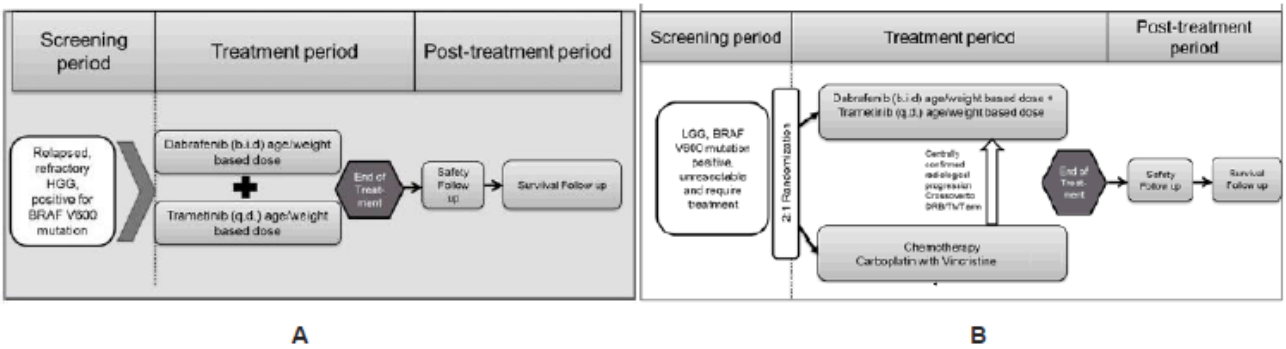

Figure 1. Schéma de l'étude CDRB436G2201 (A. Cohorte GHG et B. Cohorte GBG)

Population de l'étude

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le tableau ci-dessous.

[14] Critères RANO (Response Assesment in neuro-oncology) : échelle permettant de qualifier l'évolution de la maladie en fonction de l'imagerie (IRM) et des caractéristiques cliniques en 4 catégories : réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou progression de la maladie. Les critères RANO sont principalement utilisés pour les tumeurs cérébrales.

[15] Elle a concerné 12 patients du groupe C+V (analyse du 28/04/2023).

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans l'étude CDRB436G2201

	Cohorte GHG N=41	Cohorte GBG	
		Groupe D+T N = 73	Groupe V+C N=37
Age, années			
Médian (min-max)	13,0 (2,0 – 17,0)	10,0 (1,0 – 17,0)	8,0 (1,0 – 17,0)
1 à <6 ans	5 (12,2)	20 (27,4)	14 (37,8)
6 à <12 ans	10 (24,4)	25 (34,2)	11 (29,7)
12 à <18 ans	26 (63,4)	28 (38,4)	12 (32,4)
Sexe, n (%)			
Féminin	23 (56,1)	44 (60,3)	22 (59,5)
Masculin	18 (43,9)	29 (39,7)	15 (40,5)
Score de performance Lansky/Karnofsky – n (%)			
≥ 80	35 (85,4)	71 (97,3)	31 (93,9)
≤ 70	6 (14,6)	2 (2,7)	2 (6,1)
Traitements antérieurs			
Chirurgie	40 (97,6)	62 (84,9)	29 (78,4)
Maladie résiduelle post-chirurgie	*25 (61,0)*	*55 (75,3)*	*21 (56,8)*
Absence de maladie résiduelle post-chirurgie	*9 (22,0)*	*2 (2,7)*	*0*
Données manquantes/Inconnues/Non applicable	*6 (14,6)*	*5 (6,8)*	*8 (21,6)*
Radiothérapie	37 (90,2)	0	0
Chimiothérapie	33 (80,5)	1 (1,4)	0
Témozolomide	*22 (53,7)*	*0*	*0*
Vincristine	*5 (12,2)*	*0*	*0*
Cyclophosphamide	*6 (14,6)*	*0*	*0*
Dexamethasone	*0*	*1 (1,4)*	*0*
Délai entre le diagnostic et la première progression/récurrence, mois			
Médiane (min-max)	10,9 (3,5 – 73,5)	NA	NA
Délai entre la première progression/récurrence et l'inclusion dans l'étude, mois			
Médiane (min-max)	1,7 (0,3 – 18,2)	NA	NA

Dans la cohorte GHG, à la date du 23/08/2021, 20 patients (48,8 %) avaient arrêté le traitement dont la raison majoritaire était la progression de la maladie, parmi les 41 patients inclus.

Dans la cohorte GBG, 110 patients ont été randomisés dont 73 patients dans le groupe D+T et 37 patients dans le groupe C+V. A la date du 23/08/2021, 33,6 % des patients ont arrêté le traitement dont la raison majoritaire était la progression de la maladie. Neuf patients ont changé de groupe pour passer du groupe C+V au groupe D+T.

Il est à noter que **47 patients ont été traités par les formes liquides de dabrafenib/trametinib** (comprimés dispersibles pour suspension buvable et poudre pour solution buvable – formes galéniques concernées par la présente demande) et **57 patients par les formes solides (comprimés/gélules).**

Concernant la cohorte GBG, 72,6 % des patients de groupe D+T et 56,8 % des patients du groupe C+V avaient une **déviation au protocole**, qui concernait majoritairement l'utilisation du traitement

expérimental avec notamment une modification de la dose recommandée non suivie pour 15 patients [20,5 %] du groupe D+T et 6 patients du groupe C+V [16,2 %]) ou d'autres types de déviations (notamment une évaluation de la tumeur manquée ou non effectuée dans les délais prévus par le protocole pour 18 patients [24,7 %] du groupe D+T et 10 patients du groupe C+V [27,0 %]). A noter, des déviations du protocole causées par la Covid-19 ont été rapportées pour 31 patients (42,5 %) du groupe D+T et 5 patients (13,5 %) du groupe C+V.

Concernant la cohorte GHG, 15 patients (36,6 %) avaient une déviation au protocole, majoritairement liée à l'utilisation du traitement expérimental, la COVID-19 ou l'évaluation de la tumeur manquée ou non effectuée dans les délais prévus par le protocole.

Critères de jugement

L'analyse principale a été réalisée avec un gel de base en date du 23/08/2021. Une analyse supplémentaire exploratoire a été réalisée en date du 28/04/2023, intégrant la période post-traitement.

Cohorte GHG, non comparative

Le critère de jugement principal a été le taux de réponse globale (TRO) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RANO, défini par la proportion de patients présentant la meilleure réponse globale, c'est-à-dire une réponse complète (RC) ou partielle (RP) confirmée selon les critères de RANO (population ITT).

Les critères de jugement secondaires, considérés comme exploratoires, ont été : le TRO évalué par l'investigateur selon les critères RANO, la durée de la réponse (DR), la survie sans progression (SSP), le délai de réponse, le taux de bénéfice clinique et la survie globale (population ITT). Ils ne seront pas décrits.

Cohorte GBG, comparative

Le critère de jugement principal a également été le taux de réponse globale (TRO) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) selon les critères RANO.

Pour démontrer une différence de TRO de 30% selon l'évaluation du CRI (sur la base de l'obtention d'un TRO de 50% dans le groupe D+T et de 20% dans le groupe V+C), avec une puissance d'au moins 80%, 102 patients devaient être randomisés dans l'étude selon un ratio 2 :1.

L'analyse a été réalisée avec un test unilatéral du Chi2 de Mantel Haenszel et un risque alpha unilatéral de 2,5 % dans la population en intention de traiter.

Les critères de jugement secondaires ont été : le taux de réponse globale (TRO) évalué par l'investigateur selon les critères RANO, la durée de la réponse (DR), la survie sans progression (SSP), la survie globale, le délai de réponse et le taux de bénéfice clinique.

Une approche hiérarchique a été adoptée pour contrôler le risque alpha. Ainsi, la SSP ne pouvait être testée que si l'effet sur le critère de jugement principal (TRO) était statistiquement significatif, puis la SG si l'effet sur la SSP était également significatif. Aucun autre ajustement de la multiplicité des tests n'était prévu pour les analyses des autres critères secondaires.

Résultats sur le critère de jugement principal : taux de réponse globale (TRO) évalué par un comité de revue indépendant (CRI) – population ITT

Cohorte GHG, non comparative

Avec un suivi médian (min-max) de 25,1 mois (11,4 – 41,1 mois), 23 des 41 patients de la population ITT, soit 56,1% [$IC_{95\%}$: 39,7 % - 71,5 %], avaient obtenu une réponse objective. Une

réponse complète a été rapportée chez 12 patients (29,3 %) et une réponse partielle chez 11 patients (26,8 %).

Tableau 2. Critère de jugement principal : TRO évalué par un CRI – Population ITT (Cohorte GHG)

	Dabrafenib/trametinib N=41
Réponse complète (RC), n (%)	12 (29,3)
Réponse partielle (RP), n (%)	11 (26,8)
Maladie stable (MS), n (%)	5 (12,2)
Progression de la maladie (PD), n (%)	10 (24,4)
Inconnue, n (%)	3 (7,3)
Taux de réponse globale (TRO : CR+PR), n (%) $IC_{95\%}$	23 (56,1) [39,7 ; 71,5]

Une analyse supplémentaire a été réalisée avec un gel de base en date du 28/04/2023, et couvre en plus la période post-traitement. A cette date, avec un suivi médian de 45,2 mois (31,9-61,2), le TRO est identique à la précédente analyse, deux patients supplémentaires ont eu une réponse complète (n = 14 ; 34,1%).

Cohorte GBG, comparative

Avec un suivi médian (min-max) de 18,9 mois (7,9 – 35,4 mois), une réponse objective a été obtenue chez 34 patients du groupe D+T (TRO = 46,6% ; [$IC_{95\%}$: 34,8 % - 58,6 %]) et 4 patients du groupe C+V (TRO = 10,8 % ; [$IC_{95\%}$: 3,0 % - 25,4 %]). Une différence significative de 35,8 % a été observée entre les deux groupes : OR = 7,19 ; $IC_{95\%}$ [2,3 ; 22,4] ; p<0,001. Une réponse complète a été rapportée chez 2 patients (2,7 %) du groupe D+T et 1 patient (2,7 %) du groupe C+V. Une réponse partielle a été rapportée chez 32 patients (43,8 %) du groupe D+T et 3 patients (8,1 %) du groupe C+V.

Tableau 3. Critère de jugement principal : TRO évalué par un CRI – Population ITT (Cohorte GBG)

	Dabrafenib/trametinib N=73	Carboplatine/vincristine N=37
Réponse complète (RC), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Réponse partielle (RP), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Maladie stable, n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progression de la maladie, n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Inconnu, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2)
Taux de réponse globale (RP+RC), n (%) $IC_{95\%}$	34 (46,6) [34,8 ; 58,6]	4 (10,8) [3.0 ; 25,4]
OR $IC_{95\%}$	7,19 [2,3 ; 22,4]	
p-value	<0,001	

Des analyses de sensibilité ont été réalisées, notamment une analyse utilisant une autre population d'analyse (définie par les patients dont la présence de la mutation BRAF V600E a été déterminée de façon centralisée ; le GHG a été confirmé de façon centralisée, l'évaluation de la tumeur a été faite de manière adéquate à l'initiation, qui ont a priori fait l'objet d'une évaluation de suivi à 8 semaines après

l'initiation du traitement à l'étude). Des résultats cohérents avec les résultats de l'analyse principale ont été observés dans ces analyses de sensibilité.

Une analyse supplémentaire a été réalisée avec un gel de base en date du 28/04/2023. A cette date, avec un suivi médian de 39 mois (28,0-55,5), une réponse objective a été obtenue chez 40 patients du groupe D+T (TRO = 54,8% ; [$IC_{95\%}$: 42,7 % - 66,5 %]) et 6 patients du groupe C+V (TRO = 16,2 % ; [$IC_{95\%}$: 6,2 % - 32,0 %]). Il n'y a pas eu de nouveau patient en réponse complète.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha.

Cohorte GHG, non comparative

Les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires (analyse en date du 28/04/2023) :

- Survie sans progression évaluée par le CRI : la médiane était de 9,0 mois ;
- Survie globale : la médiane n'était pas évaluable ; 17 patients sont décédés (41,5%), et 24 patients étaient censurés à la fin de l'étude ;
- Le délai médian de réponse évalué par le CRI était de 1,9 mois
- La durée médiane de réponse évaluée par le CRI était de 27,4 mois ;

Cohorte GBG, comparative

La signification statistique ayant été atteinte pour le TRO, le critère de jugement secondaire, la survie sans progression (SSP) évaluée par un CRI, a également été testée à un risque alpha unilatéral de 0,025. **L'association dabrafenib/trametinib a démontré sa supériorité par rapport à l'association carboplatine/vincristine sur la survie sans progression : HR = 0,31 ; $IC_{95\%}$ [0,17 ; 0,55] ; p < 0,001. La médiane de SSP était de 20,1 mois dans le groupe D+T et de 7,4 mois dans le groupe C+V, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 12,7 mois.**

Compte-tenu des résultats statistiquement significatifs pour la SSP, l'effet sur la survie globale (SG) a également été testé avec un risque alpha unilatéral de 0,025. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes, avec aucun décès dans le groupe D+T et un seul décès dans le groupe C+V.

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

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans la cohorte GBG de l'étude CDRB436A2201 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire *PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2*[16]. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

[16] *PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2 :* questionnaire composé de 3 scores notés de manière indépendante : un score de santé global, un score de fatigue et un score de douleur. Une augmentation du score de santé global indique un meilleur bien être général (santé physique, mentale et sociale) tandis qu'une élévation des scores de douleur et de fatigue indique une aggravation de ces symptômes.

3.3 Profil de tolérance

Cohorte GHG, non comparative

Au total, les 41 patients inclus ont été suivis au cours de l'étude pendant un délai médian (min – max) de 25,1 mois (11,7 – 41,1 mois).

L'ensemble des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les **EI les plus fréquemment rapportés** étaient la fièvre (51,2 %), les céphalées (34,1 %), la sécheresse cutanée (31,7 %), les vomissements (29,3 %), la diarrhée (24,4 %) et les éruptions cutanées (22,0 %).

Des **EI graves (EIG)** ont été rapportés chez 28 patients (68,3 %). Les plus fréquemment rapportés étaient les céphalées et la fièvre (7,3 %, chacun).

Deux patients (4,9 %) ont arrêté le traitement en raison d'un EI (éruptions cutanées).

Au total, **17 décès (41,5%) sont survenus, dont 15 en raison de la progression de la maladie.**

Cohorte GBG, comparative

La durée médiane du suivi (min – max) était de 39 mois (28 – 55,5 mois).

L'ensemble des patients des deux groupes ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les **EI les plus fréquemment rapportés** dans le groupe dabrafenib/trametinib et vincristine/carboplatine étaient : fièvre (75,3% et 18,2%), anémie (19,2% et 60,6%), vomissements (37,0% et 51,5%), diminution du nombre de neutrophiles (15,1% et 48,5%), céphalées (54,8% et 27,3%), nausées (28,8% et 51,5%), constipation (13,7% et 36,4%), diminution du nombre de globules blancs (12,3% et 36,4%), fatigue (34,2% et 30,3%), neutropénie (13,7% et 30,3%) et diminution des plaquettes (5,5% vs 30,3%).

Des **EI de grades ≥ 3** ont été plus fréquents dans le groupe chimiothérapie (53,4% versus 93,9%), et correspondaient principalement à une toxicité hématologique.

Des **EI graves** (EIG) ont été rapportés chez 26 patients (35,6 %) du groupe D+T et 8 patients (24,2%) du le groupe C+V. Le plus fréquemment rapporté était la fièvre (16,4 % dans le groupe D+T et 11 % dans le groupe C+V).

Quatre patients (5,5 %) dans le groupe D+T et 8 patients (24,2 %) dans le groupe C+V ont arrêté le traitement en raison d'un EI.

Au total, **un seul décès** lié à la maladie a été rapporté dans le groupe C+V. Ce patient est décédé au cours de la phase de cross-over.

Sur la base d'une analyse poolée des deux études CDRB436G2201 & CTMT212X2101 demandée par le PRAC, un nouvel effet indésirable « prise de poids » a été identifié dans la population pédiatrique. Cet effet indésirable figure dans les documents de référence des deux spécialités dabrafenib et trametinib (Notice et RCP).

De plus, une mise à jour récente du RCP a intégré le risque de syndrome de lyse tumorale, événement potentiellement fatal dans certains cas, comme mise en garde et effet indésirable sous traitement.

Le plan de pharmacovigilance de dabrafenib et de trametinib ne comprend plus qu'une action additionnelle planifiée ou en cours, il s'agit d'une étude PASS visant à évaluer l'effet à long terme chez les patients pédiatriques traités par dabrafenib, trametinib, ou l'association. Elle ne concernera que les patients préalablement inclus dans un essai clinique.

La tolérance à long terme de cette association n'est pas encore connue chez les patients pédiatriques traités au long cours pour un gliome de bas grade.

3.4 Modification du parcours de soins

L'association FINLEE (dabrafenib) et SPEXOTRAS (trametinib) est administrée par voie orale, sans nourriture, au moins une heure avant, ou deux heures après un repas.

SPEXOTRAS (trametinib) est administré à l'aide d'une seringue orale réutilisable, approximativement à heure fixe chaque jour. La dose unique quotidienne de trametinib sous forme de solution buvable doit être prise tous les jours au même moment que la dose du matin ou du soir de FINLEE (dabrafenib) 10 mg.

Si le patient est incapable d'avaler et qu'il a une sonde nasogastrique, la solution buvable SPEXOTRAS (trametinib) et la suspension de comprimés de FINLEE (dabrafenib) peut être administré via la sonde. La sonde doit être rincée à l'eau après l'administration de FINLEE (dabrafenib) et SPEXOTRAS (trametinib).

Prenant en compte l'association FINLEE (dabrafenib) et SPEXOTRAS (trametinib) par voie orale adaptée à la pédiatrie (à la place des formes gélule et comprimé, formulation de l'adulte recommandée par les sociétés savantes mais ne disposant pas d'AMM) et malgré la difficulté de mettre en route une chimiothérapie chez les enfants en bas âge (pose d'une voie veineuse centrale non dénuée d'un risque infectieux sévère), aucune donnée n'est disponible à ce jour pour attester d'une amélioration du parcours de soins.

3.5 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

L'étude **CDRB436G2401 (étude PASS)** est actuellement en cours ; elle vise à évaluer l'effet à long terme du dabrafenib et/ou du trametinib chez des patients pédiatriques ayant reçu ces traitements au cours d'une étude clinique (tolérance, effet sur la santé des enfants à long terme, du développement et de la croissance, effets sur le développement squelettique et sexuel). Les résultats seront attendus pour 2027. En revanche, **elle ne permettra pas un suivi des patients ayant bénéficié des traitements hors étude.**

Le **registre SACHA**, non spécifique aux patients traités atteints d'un gliome pédiatrique et/ou traités par dabrafenib/trametinib, est un registre mis en place par l'Institut Gustave Roussy. L'objectif principal de cette étude observationnelle est de collecter de manière prospective les données de toxicité et d'efficacité de molécules innovantes (prescrite hors AMM ou dans le cadre d'un accès dérogatoire) en cancérologie et en hématologie pour les enfants, les adolescents et les jeunes adultes en situation d'échec thérapeutique ou en rechute et non éligibles à un essai clinique. Les données de vigilance et d'efficacité des patients ayant été traités par dabrafenib/trametinib y sont recueillies. **Il est à noter que le suivi des patients n'est plus réalisé à partir du moment où le traitement a reçu une AMM. Ce registre ne permettra donc pas d'avoir des données d'efficacité et de tolérance à long terme.**

4. Discussion

L'association FINLEE (dabrafenib) et SPEXOTRAS (trametinib) a été évaluée dans une étude de phase 2 (CDRB436A2201), en ouvert, conduite dans deux cohortes différentes :

- une cohorte non comparative de 41 enfants et adolescents (1-17 ans) atteints d'un gliome de haut grade muté BRAF V600 réfractaire ou en rechute ;
- une cohorte comparative, versus la bichimiothérapie vincrinstine/carboplatine, de 110 enfants et adolescents (1-17 ans) atteints d'un gliome de bas grade muté BRAF V600 après une chirurgie ou ne pouvant faire l'objet d'une chirurgie et devant commencer une 1ère ligne de traitement systémique.

Au total :

- dans le gliome de haut grade muté BRAF V600 réfractaire ou en rechute, un taux de réponse globale (critère de jugement principal) de 56,1 % [$IC_{95\%}$: 39,7 % - 71,5 %] a été retrouvée dans l'analyse principale avec environ un tiers de réponse complète ;
- dans le gliome de bas grade muté BRAF V600 après une chirurgie ou ne pouvant faire l'objet d'une chirurgie et devant commencer une 1ère ligne de traitement systémique par rapport à l'association carboplatine/vincristine :
  - un taux de réponse globale (critère de jugement principal) de 46,6% ; [$IC_{95\%}$: 34,8 % - 58,6 %] dans le groupe dabrafenib/trametinib et de 10,8 % ; [$IC_{95\%}$: 3,0 % - 25,4 %] dans le groupe carboplatine/vincristine, soit un OR = 7,19 ; [$IC_{95\%}$: 2,3 - 22 %], ;
  - une survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; revue par un comité de relecture indépendant) : médianes de SSP de 20,1 mois dans le groupe D+T et de 7,4 mois dans le groupe C+V, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 12,7 mois ; HR = 0,31 ; $IC_{95\%}$ [0,17 ; 0,55] ; $p < 0,001$

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'étude a été réalisée en ouvert. Un biais d'évaluation sur le recueil de données subjectives est possible. Néanmoins, il est à noter que les résultats sur le critère de jugement principal ont été évalués par un comité de revu indépendant (CRI) ;
- le critère de jugement principal (TRO) et secondaire hiérarchisé (SSP ; seulement dans la cohorte GBG) sont principalement radiologiques ; à noter que les critères d'évaluation RANO utilisés dans l'étude, prennent en compte que partiellement l'évolution clinique. Aucun autre critère clinique d'efficacité n'est exploitable (exploratoire dans la cohorte GHG, et non significatif dans la cohorte GBG) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie.
- l'absence de données comparatives robustes dans le gliome de haut grade.
- un manque de recul important sur la tolérance pour ce traitement administré sur de longues périodes (plusieurs années), à des patients pédiatriques jeunes, pour le GBG particulièrement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de l'association FINLEE (dabrafenib) et SPEXOTRAS (trametinib) sur la morbidité dans l'indication « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique ». L'impact sur la mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

Dans l'indication « Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade (GHG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un

traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie », compte-tenu de données non comparatives (cohorte non comparative de l'étude TADPOLE, et comparaison indirecte non retenue du fait de faiblesses méthodologiques), l'impact de l'association FINLEE (dabrafenib) et SPEXOTRAS (trametinib) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Gliome de bas grade

Au regard des résultats obtenus dans l'étude TADPOLE, dans la cohorte comparative ayant inclus 110 patients, l'association FINLEE (dabrafenib) – SPEXOTRAS (trametinib) est un traitement de première intention du gliome de bas grade porteur d'une mutation BRAF V600E chez des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus qui nécessitent un traitement par voie systémique.

Gliome de haut grade

Au regard du nombre de patients ayant obtenu une réponse objective dans une étude non comparative de phase II et d'après les experts, l'association FINLEE (dabrafenib) – SPEXOTRAS (trametinib) est une option de traitement dans la prise en charge du gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E chez des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont : les chimiothérapies utilisées indépendamment du statut BRAF dans un cadre hors AMM mais recommandées par les sociétés savantes, ou l'association dabrafenib/trametinib en cas de mutation BRAF V600E, avec une forme galénique comprimé et gélule (utilisée également hors AMM mais recommandée par les sociétés savantes).

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Gliomes de bas grade

- Les gliomes de bas grade sont des pathologies graves, rares, indolentes ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients par leur impact fonctionnel (notamment sur la vision et la motricité).
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important mais nécessite d'être confirmé par des données de suivi à long terme notamment sur la tolérance.

- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ➔ L'association FINLEE (dabrafenib) – SPEXOTRAS (trametinib) est une option de traitement à privilégier par rapport à la chimiothérapie, dans le gliome de bas grade porteur d'une mutation BRAF V600E chez des patients pédiatriques âgés d'un an et plus qui nécessitent un traitement par voie systémique.

➔ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence ;
- du besoin médical insuffisamment couvert ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
  - d'une amélioration de la survie sans progression mais sans gain démontré à ce jour sur la survie globale ;
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
  - de l'absence de donnée sur la tolérance au long court considérant une administration continue de ce traitement ;
  - de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins du patient (aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire pour évaluer ce critère) ;

FINLEE (dabrafenib) et SPEXOTRAS (trametinib) ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

5.3.2 Gliomes de haut grade

- ➔ Les gliomes de haut grade engagent le pronostic vital des patients particulièrement après une première ligne de traitement par radio-chimiothérapie.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ➔ Il s'agit d'une option de traitement du gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E chez des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

➔ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence ;
- du besoin médical insuffisamment couvert ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu :
  - de l'absence d'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie ;
  - de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins du patient (aucune donnée n'a été fournie par le laboratoire pour évaluer ce critère) ;

FINLEE (dabrafenib) et SPEXOTRAS (trametinib) ne sont pas susceptibles 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 FINLEE (dabrafenib) 10 mg, comprimé dispersible, et SPEXOTRAS (trametinib) 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable, est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de FINLEE (dabrafenib) 10 mg, comprimé dispersible, et SPEXOTRAS (trametinib) 0,05 mg/mL, poudre pour solution buvable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications AMM et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Gliomes de bas grade

Prenant en compte :

- des données comparatives versus chimiothérapie démontrant une supériorité de l'association FINLEE (dabrafenib) - SPEXOTRAS (trametinib) par rapport à la chimiothérapie (carboplatine – vincristine) sur un critère principalement radiologique, la survie sans progression (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; revue par un comité de relecture indépendant) : médianes de SSP de 20,1 mois dans le groupe D+T et de 7,4 mois dans le groupe C+V, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 12,7 mois ; HR = 0,31 ; $IC_{95\%}$ [0,17 ; 0,55] ; p < 0,001 ;

et malgré :

- le manque de recul sur le profil de tolérance à long terme dans un contexte où l'administration peut être chronique, sur plusieurs années, chez ces patients ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie, critère pertinent étant donné l'indolence de la maladie ;

la Commission considère que l'association FINLEE (dabrafenib) 10 mg, comprimé dispersible, et SPEXOTRAS (trametinib) 0,05 mg/mL, poudre pour solution buvable, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à la chimiothérapie par carboplatine et vincristine, dans le traitement du gliome de bas grade porteur d'une mutation BRAF V600E chez des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus qui nécessitent un traitement par voie systémique.

5.4.2 Gliomes de haut grade

Prenant en compte :

- des données issues d'une cohorte non comparative, suggérant un taux de réponse objective de 46,6% (n=23/41) avec environ un tiers (29,3% ; n=12) de réponse complète après un suivi médian de 25,1 mois ;
- du besoin médical insuffisamment couvert par des chimiothérapies, et des traitements ciblés recommandés mais avec une galénique mal adaptée pour la pédiatrie ;

et malgré :

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la survie globale et la qualité de vie ;

- l'absence de données comparatives dans la population pédiatrique visée, mais pour laquelle la Commission souligne l'effort de développement pédiatrique dans ce contexte ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée de la comparaison externe fournie dans le dossier ;

la Commission considère que l'association FINLEE (dabrafenib) 10 mg, comprimé dispersible, et SPEXOTRAS (trametinib) 0,05 mg/mL, poudre pour solution buvable, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge du gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E chez des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie.

5.5 Population cible

D'après le registre national du cancer de l'enfant[6], sur la période allant de 2014 à 2020, et en prenant en compte les codages « astrocytomes », « autres gliomes » et « tumeurs du système nerveux central non précisées », le nombre de cas annuel moyen en France métropolitaine serait de 292. Les gliomes de bas grade pédiatriques (GBG) sont plus fréquents que les gliomes de haut grade pédiatriques (GHG) avec une répartition d'environ deux tiers (66% de GBG) et un tiers (33% de GHG).

Prenant en compte que la mutation BRAF V600E serait retrouvée dans 15 à 20% des gliomes de bas grade pédiatriques, et environ 6% des gliomes de haut grade pédiatrique[7], au total chaque année environ 6 patients pédiatriques seraient atteints d'un GHG muté BRAF V600E et 29 à 39 patients d'un GBG muté BRAF V600E.

Au total, la population cible est estimée à maximum 49 patients par an.

5.6 Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur les données cliniques disponibles (faible effectif de patients pédiatriques et avec un court recul notamment sur la tolérance), la Commission souhaite disposer de données supplémentaires issues d'un registre exhaustif recensant tous les enfants âgés de 1 an et plus traités par l'association FINLEE (dabrafenib) – SPEXOTRAS (trametinib) dans le cadre d'un gliome de bas grade nécessitant un traitement systémique, en France. Ce registre permettrait notamment de décrire :

- les caractéristiques des patients traités notamment l'âge des patients, les caractéristiques de la maladie (notamment les symptômes des patients ayant conduit à la mise sous traitement), les traitements antérieurs ;
- l'évolution clinique et l'appréciation de la qualité de vie ;
- le profil de tolérance de l'association FINLEE (dabrafenib) – SPEXOTRAS (trametinib) avec un suivi prolongé.

Le recours à l'étude de cohorte prospective observationnelle SACHA est recommandé.

La Commission souhaite également être destinataire des résultats de l'étude observationnelle CDRB436G2401 (étude PASS) demandée dans le cadre de l'AMM. Les résultats sont attendus pour 2027.

La Commission réévaluera l'association FINLEE (dabrafenib) – SPEXOTRAS (trametinib) à la lumière de ces données et de toute autre nouvelle donnée disponible dans un délai maximal de 5 ans.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La Commission souligne que la mise à disposition de FINLEE (dabrafenib) et SPEXOTRAS (trametinib) sous une forme galénique liquide (comprimé dispersible et solution buvable) est adaptée à de jeunes enfants.

© Haute Autorité de santé – juillet 2024