

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

sélumétinib

KOSELUGO 10 mg et
25 mg,

gélule

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 20 mai 2026

- Neurofibromatose de type 1 (NF1)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement « en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes ».

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que KOSELUGO (sélumétinib) est un traitement systémique de 1^{ère} intention pour le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables chez l'adulte atteint de neurofibromatose de type 1 (NF1). L'absence de données sur la comparaison du sélumétinib au mirdamétinib, du fait d'un développement concomitant, ne permet pas de hiérarchiser ces 2 anti-MEK 1 et 2 entre eux dans la prise en charge des NFP symptomatiques inopérables liés à une NF1. Toutefois, chez l'adulte, l'évaluation du sélumétinib repose sur des données d'un meilleur niveau de preuve, issues de l'étude de phase III KOMET randomisée versus placebo, contrairement au mirdamétinib dont l'étude ReNeu est une étude de phase IIb non comparative.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	KOSELUGO (sélumétinib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – du besoin médical insuffisamment couvert chez l'adulte,

- de la démonstration dans l'étude de phase III KOMET, réalisée chez 145 adultes atteints de neurofibromatose de type 1 ayant des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables :
 - de la supériorité du sélumétinib par rapport au placebo sur le taux de réponses objectives au cycle 16 (réponses partielles + réponses complètes) : 19,7 % vs 5,4 %, soit une différence de 14,3 % en faveur du sélumétinib ($IC_{95\%} = [3,8 ; 25,8]$; $p = 0,0112$), mais sans observation de réponses complètes,
 - de l'absence de différence significative entre le sélumétinib et le placebo pour le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé (variation moyenne par rapport à l'inclusion du score PAINS-pNF liée aux NFP cibles au cycle 12), évaluant la diminution de la douleur, symptôme majeur dans cette affection,
 - de l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients, or celle-ci est particulièrement altérée en cas de NFP volumineux,
 - du profil de tolérance du sélumétinib chez l'adulte cohérent avec celui précédemment observé chez l'enfant, marqué notamment par des événements indésirables gastro-intestinaux, cutanés et par la nécessité d'une surveillance régulière, en particulier des fonctions cardiaque et oculaire,
 - de l'absence de comparaison du sélumétinib au mirdamétinib, du fait d'un développement concomitant, ce qui ne permet pas de hiérarchiser ces 2 anti-MEK 1 et 2 entre eux, bien que le sélumétinib dispose de données d'un meilleur niveau de preuve chez l'adulte (étude KOMET comparative versus placebo) que le mirdamétinib (étude ReNeu non comparative),
- la Commission considère que KOSELUGO 10 mg et 25 mg (sélumétinib), gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables chez les adultes atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1).**

Population cible

La population cible est estimée entre 945 et 2 154 patients.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	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 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (cf. décision Collège du 04/09/2025)	9
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité	14
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Modification du parcours de soins	17
3.5 Programme d'études	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	22
5.6 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 – Mai 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication AMM : « En monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	sélumétinib (L01EE04) KOSELUGO 10 mg, gélule – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 60 gélules (CIP : 34009 302 301 7 6) KOSELUGO 25 mg, gélule – 1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 60 gélule(s) (CIP : 34009 302 301 8 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ALEXION PHARMA FRANCE SAS (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 17/06/2021 (patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus) Date des rectificatifs et teneur : – 24/10/2025 : extension d'indication à la population adulte AMM conditionnelle à la réalisation d'une étude de tolérance post-autorisation non interventionnelle (PASS) pour confirmer la tolérance à long terme du sélumétinib 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 (étude SeluPASS).
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament à prescription réservée aux spécialistes en dermatologie, en neurologie, en pédiatrie, en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statut particulier • KOSELUGO (sélumétinib) a été désigné médicament orphelin, en juillet 2018, pour le traitement de la NF1 (EU/3/18/2050). • En France, KOSELUGO (sélumétinib) a fait l'objet d'ATU nominatives (ATUn) puis d'une ATU de cohorte (ATUc) octroyée par l'ANSM depuis le 26 novembre 2020 et qui a débuté le 14 décembre 2020 dans l'indication : « traitement des patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, présentant une neurofibromatose de type 1 (NF1) et ayant des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables ». • Depuis le 4 septembre 2025, KOSELUGO (sélumétinib) bénéficie d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM dans l'indication : « en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes ».

Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de KOSELUGO (sélumétinib) 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 (sélumétinib), gélules peuvent être combinés pour atteindre la dose souhaitée. Le traitement par KOSELUGO (sélumétinib) se poursuivra tant qu'un bénéfice clinique sera observé, jusqu'à la progression des NFP ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Une réduction de la dose et/ou une interruption temporaire ou définitive du traitement par sélumétinib peut être nécessaire en fonction de la sécurité et de la tolérance du patient (notamment en cas de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, de toxicité oculaire tel qu'un décollement de la rétine ou une rétinopathie séreuse centrale). Pour plus de précisions, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des protéines kinases MEK 1 et 2.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe, KOSELUGO dispose d'une AMM centralisée en date du 24/10/2025 dans l'indication évaluée dans ce dossier. Il est actuellement remboursé dans les mêmes indications que celle de l'AMM en Allemagne et Autriche. – Pour les Etats-Unis, KOSELUGO dispose d'une AMM en date du 19 novembre 2025 dans l'indication évaluée dans ce dossier.
Rappel des évaluations précédentes	KOSELUGO a déjà été évalué dans la même indication en population pédiatrique chez les enfants de 3 ans et plus (avis CT du 05/01/2022 Erreur ! Signet non défini. : SMR important, ASMR IV). Plus récemment, la spécialité a fait l'objet d'un accès précoce pré-AMM favorable chez l'adulte le 04/09/2025 ¹ .
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 18 février 2026. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 20 mai 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui (Association A.N.R) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

¹ HAS. Décision n°2025.0200/DC/SEM du 04 septembre 2025 portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KOSELUGO (sélumétinib) chez l'adulte. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-09/koselugo_pre_amm_decision_et_avisct_ap482.pdf

du gène NF1 responsables de la maladie sont des mutations transmissibles et l'autre moitié concerne des mutations de novo².

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^{3,4}, validés chez les enfants et les adultes et mis à jour en 2021^{5,6} par un comité d'experts internationaux (cf. Tableau 1). En effet, dès 8 ans, 97 % des enfants ayant une NF1 ont au moins les 2 critères permettant d'affirmer le diagnostic⁷.

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 incomplet⁷.

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

Situation A. En l'absence de parent atteint de NF1, le diagnostic de NF1 est posé chez un individu lorsqu'au moins deux critères sont présents parmi les suivants :
Au moins six taches café-au-lait (TCL) de plus de 5 mm de diamètre chez un enfant pré-pubère et de plus de 15 mm chez un individu pubère.
Des lentigines dans les plis axillaires et/ou inguinaux. * #
Au moins deux neurofibromes quel qu'en soit le type, ou un neurofibrome plexiforme.
Un gliome des voies optiques.
Au moins deux nodules de Lisch identifiés à l'examen à la lampe à fente, ou au moins deux anomalies choroïdiennes (CA) - définies comme des taches 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.
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

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

La NF1 peut entraîner des atteintes dermatologiques (ex : taches café-au-lait, lentigines, neurofibromes), oculaires (nodules de Lisch), rhumatologiques et orthopédiques (dysplasie, scoliose), endocriniennes (trouble pubertaire et retard staturopondéral), cardiaques, pulmonaires (HTAP),

² 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

³ Neurofibromatosis. Conference Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988 ;45(5) :575-8.

⁴ 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.

⁵ 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

⁶ 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.

⁷ 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>

neurologiques (épilepsie, troubles neuro-développementaux et neurocognitifs), des douleurs et peut être associée à des troubles psychologiques et psychiatriques.

Les patients ayant une NF1 ont un risque accru de développer une tumeur. Les neurofibromes plexiformes (NFP) sont parmi les tumeurs bénignes les plus communes et surviennent chez environ 20 % à 50 % des patients². Ce sont des lésions le plus souvent très précoces voire congénitales, de taille très variable. Ils sont généralement diagnostiqués dans la petite enfance et ont leur taux de croissance le plus rapide durant cette période. Malgré leur caractère bénin, les NFP anciennement dénommés tumeurs royales (la plus volumineuse des tumeurs) sont associés à une morbi-mortalité importante en se compliquant de compression loco-régionale, à risque fonctionnel, voire vital et de douleurs intenses, parfois irréductibles nécessitant des antalgiques de palier 3.

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

Bien que bénins histologiquement, les NFP peuvent se transformer en tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (TMGNP ou neurofibrosarcome) dont le risque doit systématiquement être évalué. 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 ans⁷.

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 digestives².

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

Épidémiologie

La prévalence de la NF1 est estimée entre 1/3 000 et 1/6 000 dans le monde et son incidence à la naissance est estimée entre 1/2 558 et 1/33 333⁶. 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 générale⁷. La pénétrance⁸ est quasi complète dès l'enfance (95 % à 8 ans et près de 100 % à 20 ans), mais la NF1 est caractérisée par la variabilité de son expression clinique qu'on peut retrouver même au sein de la même famille⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la NF1 est actuellement très limitée. 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 surviennent⁷. 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 complète⁷.

⁸ La pénétrance est le risque d'être malade quand on est porteur de la mutation.

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

En cas de **NFP symptomatique et inopérable** (résection complète exposant à un risque grave et à une morbidité substantielle en raison de l'infiltration ou de la proximité avec des structures vitales, caractère invasif ou hautement vascularisé du NFP, ou risque inacceptable associé à l'anesthésie générale), seuls **deux anti-MEK disposent d'une AMM conditionnelle**.

KOSELUGO (sélumétinib), qui a obtenu une AMM conditionnelle le 17/06/2021 chez les enfants âgés de 3 ans et plus, est remboursable dans cette indication. Cette spécialité est également disponible dans le cadre d'un accès précoce pré-AMM dans le traitement des NFP symptomatiques inopérables chez l'adulte, depuis le 4 septembre 2025. L'AMM a été octroyée chez l'adulte le 24/10/2025.

EZMEKLY (mirdamétinib) a obtenu une AMM conditionnelle le 17/07/2025 chez les adultes et les enfants à partir de 2 ans.

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

Le cabozantinib (inhibiteur de tyrosine kinase)⁷ est en cours de développement dans le traitement des NFP liés à une NF1.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 2 : Rappel des conclusions de la Commission concernant les médicaments ayant une AMM dans le périmètre de l'évaluation.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-MEK 1 et 2				
EZMEKLY (mirdamétinib) CEVIDRA	« En monothérapie pour le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables chez les adultes et les enfants âgés de 2 ans et plus atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1). »	10/12/2025	Chez l'adulte : Faible dans l'indication de l'AMM. Chez l'enfant à partir de 2 ans : Important dans l'indication de l'AMM.	Chez l'adulte : ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Chez l'enfant à partir de 2 ans : ASMR IV , au même titre que KOSELUGO (sélumétinib), dans la stratégie thérapeutique.

A noter qu'EZMEKLY (mirdamétinib), qui a obtenu une AMM le 17/07/2025, n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude KOMET (date de début d'inclusion : 19/10/2021) compte tenu d'un développement concomitant.

Le tramétinib (MEKINIST, SPEXOTRAS) et le binimétinib (MEKTOVI), deux anti-MEK 1 et 2 utilisés hors AMM, sont des comparateurs cliniquement pertinents. Cependant, leur utilisation est marginale et les données étayant leur efficacité sont limitées, sans recommandations préconisant leur utilisation.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

La prise en charge des NFP symptomatiques inopérables liés à une NF1 chez l'adulte repose principalement sur l'utilisation d'anti-MEK 1 et 2. KOSELUGO (sélumétinib) est disponible depuis septembre 2025 dans le cadre d'un accès précoce dans cette indication. Depuis décembre 2025, un autre anti-MEK 1 et 2, EZMEKLY (mirdamétinib), a obtenu un avis favorable au remboursement par la CT dans la prise en charge des NFP symptomatiques inopérables liés à une NF1 chez l'adulte, mais il est non remboursable à ce jour. Les autres anti-MEK utilisés hors AMM reposent sur des données d'efficacité limitées et ne font pas l'objet d'une recommandation. Malgré ces options, le besoin médical demeure insuffisamment couvert pour les patients adultes ayant des NFP symptomatiques et inopérables.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

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

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

Le laboratoire a fait également mention de deux études publiées, l'une aux Etats-Unis (NCT02407405⁹) et l'autre en Corée du Sud (KCT0003700¹⁰), ayant évalué l'efficacité du sélumétinib chez des adultes atteints de NF1 et de NFP inopérables. Compte tenu du caractère non comparatif de ces études, leurs résultats ne seront pas détaillés.

Ces études ont été précédemment examinées par la Commission lors de l'examen de la demande d'accès précoce pré-AMM chez l'adulte (voir la décision du collège du 04/09/2025 et l'avis de la Commission de la Transparence du 27/08/2026¹).

Dans le cadre de la demande de remboursement, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude KOMET issus de l'analyse finale (extraction de la base de données au 17/03/2025), apportant un suivi plus long que l'analyse principale (extraction de la base de données au 05/08/2024).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (cf. décision Collège du 04/09/2025)¹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du sélumétinib par rapport au placebo sur le TRO chez des adultes atteints de NF1 avec un ou des NFP symptomatiques et inopérables après 16 cycles de traitement.

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

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

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

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

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

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

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

Traitements reçus

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

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

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

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

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

Traitements concomitants

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

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

Critères de jugement

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

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

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

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient les suivants :

1. variation par rapport à l'inclusion du score sur l'échelle d'évaluation de la douleur chronique liée aux NFP cibles (PAINS-pNF) au cycle 12 (chez les patients ayant un score PAINS-pNF ≥ 3 à l'inclusion et au moins un score PAINS-pNF moyen après l'inclusion),
2. variation par rapport à l'inclusion du score PlexiQoL¹¹ (*Plexiform Neurofibromas Quality of Life Measure*) au cycle 12 (chez les patients ayant un score total PlexiQoL à l'inclusion et au moins un score total PlexiQoL après l'inclusion).

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

Taille de l'échantillon

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

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

¹¹ **PlexiQoL (*Plexiform Neurofibromas Quality of Life Measure*)** : auto-questionnaire développé spécifiquement pour évaluer la qualité de vie des adultes atteints de NF1 associée aux NFP pour mesurer l'impact des NFP sur la capacité des patients à répondre à leurs besoins fondamentaux. Il contient 18 items dichotomiques, avec des réponses allant de 0 (« Faux ») à 1 (« Vrai »). Les scores sont additionnés pour un total maximum de 18 points, des scores plus bas indiquant une meilleure qualité de vie.

Méthode d'analyse des résultats

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

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

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

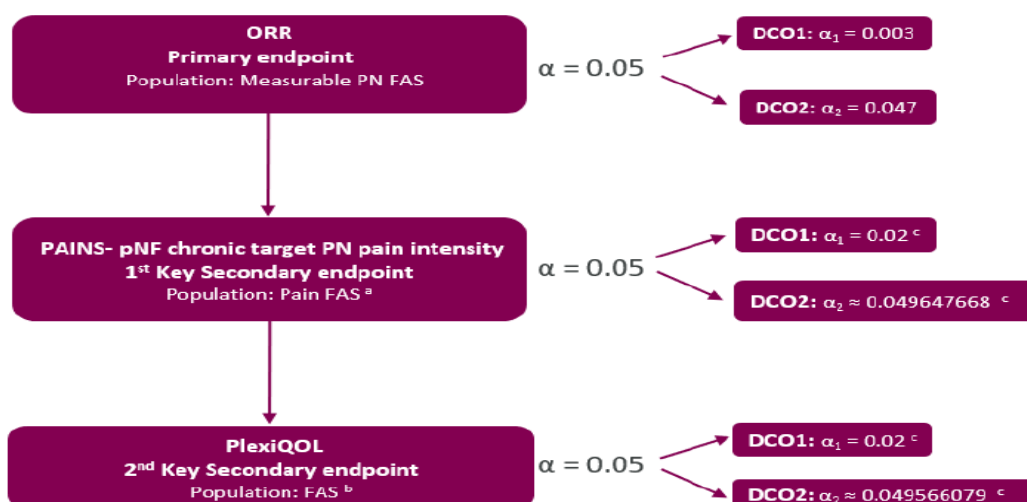


Figure 2 : Procédure de gestion de la multiplicité des analyses – étude KOMET

Gestion des données manquantes

Aucune méthode de gestion des données manquantes n'était prévue au protocole, les données manquantes n'ont pas été imputées, et les analyses ont porté sur les cas complets.

Effectifs et principales caractéristiques des patients

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

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

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

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

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

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

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

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

Résultats sur les critères de jugement

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

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

A la date de l'analyse principale (DCO2, 05/08/2024), le sélumétinib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le taux de réponse objective à la fin du cycle 16 : **19,7 % vs 5,4 %, soit une différence de 14,3 % entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [3,8 ; 25,8]$; $p = 0,0112$)**. A noter que deux des quatre patients répondeurs dans le groupe placebo ont présenté une réponse confirmée au cycle 16, après 4 cycles de traitement par sélumétinib (à partir du cycle 12).

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

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

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

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le sélumétinib et le placebo pour ce 1er critère de jugement secondaire hiérarchisé (variation par rapport à l'inclusion du score PAINS-pNF liée aux NFP cibles au cycle 12). Par conséquent, il ne pouvait être procédé à l'analyse du 2e critère de jugement hiérarchisé (variation par rapport à l'inclusion du score PlexiQoL au cycle 12).

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

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

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

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

- Dérivés de l'acide propionique : 52,1 % vs 43,2 %
- Classe des anilides : 38,0 % versus 35,1 %
- Corticoïdes puissants (groupe III) : 25,4 % versus 1,4 %
- Gabapentinoïdes : 22,5 % versus 31,1 %

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité

Le laboratoire a fourni les données de l'analyse finale de l'étude KOMET (DCO3 ; extraction de la base de données au 17/03/2025). Les résultats de l'analyse finale sont exploratoires et rapportent les données des 12 derniers cycles de traitement de la période ouverte, lors de laquelle tous les patients de l'étude étaient traités par sélumétinib, avec une durée médiane d'exposition au traitement de 554 jours.

Les résultats ont été décrits pour la population sélumétinib ITT¹² et pour la population sélumétinib ITT d'extension¹³.

Dans la population sélumétinib ITT (n = 71), à la date de l'analyse finale, le TRO observé a été 23,9 % (IC_{95%} = [14,6 ; 35,5]).

Dans la population sélumétinib d'extension (n = 137), à la date de l'analyse finale, le TRO observé a été de 21,2 % (IC_{95%} = [14,7 ; 29,0]).

A titre indicatif, aucune réponse complète n'a été obtenue dans les 2 populations.

¹² Population sélumétinib ITT : correspond aux patients randomisés dans le groupe de traitement par sélumétinib ayant continué le traitement par sélumétinib lors de la période d'extension ouverte.

¹³ Population sélumétinib ITT d'extension : correspond à l'ensemble des patients ayant été traités par sélumétinib lors de la période d'extension ouverte (patients du groupe sélumétinib et du groupe placebo de la période en double-aveugle).

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude KOMET

Résultats de tolérance au cours de la période randomisée (12 cycles = 48 semaines) (précédemment examinés par la Commission)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche : 7,0 % versus 2,7 % ;
- une augmentation de la CPK¹⁴ sanguine : 45,1 % versus 5,4 % ;

¹⁴ Créatine phosphokinase

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

Résultats de tolérance actualisés à la date de l'analyse finale (17/03/2025)

Les résultats portent sur 137 patients dont 71 patients sous sélumétinib depuis le début de l'étude et 66 patients du groupe placebo qui ont été traités par sélumétinib après le cycle 12.

A la date finale de l'étude, la durée médiane d'exposition au sélumétinib était de 554 jours (min-max : 10-1156, l'exposition la plus longue correspondant aux patients randomisés initialement dans le groupe sélumétinib).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins une interruption de traitement a été de 53,5 % dans le groupe sélumétinib et de 45,5 % dans le groupe placebo/sélumétinib (respectivement 22,5 % vs 22,7 % ont eu une interruption et respectivement 14,1 % vs 10,6 % ont eu 2 interruptions). Les causes de l'interruption étaient majoritairement la survenue d'un événement indésirable (EI) (40,8 % dans le groupe sélumétinib versus 39,4 % dans le groupe placebo/sélumétinib) et un oubli de dose (respectivement 12,7 % vs 15,2 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins 1 réduction de dose a été de 40,8 % dans le groupe sélumétinib et de 21,2 % dans le groupe placebo/sélumétinib (respectivement 26,8 % vs 13,6 % ont eu 1 réduction de dose, et 11,3 % vs 6,1 % ont eu 2 réductions de dose) dont la principale cause était la survenue d'un EI (respectivement 31,0 % vs 18,2 %).

La quasi-totalité des patients (97,8 %) a eu au moins un EI pendant la période de traitement par sélumétinib, pour 37,2 % (n = 51 patients), il s'agissait au moins d'un EI de grade ≥ 3.

Les EI les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥ 13 %) ont été : dermatite acnéiforme (48,2 %, n = 66), augmentation de la CPK sanguine (43,1 %, n = 59), diarrhée (30,7 %, n = 42), vomissements et paronychie (21,2 % chacun, n = 29), éruption cutanée (20,4 %, n = 28), nausées (19,0 %, n = 26), alopecie et sécheresse cutanée (14,6 % chacun, n = 20), augmentation des transaminases (13,9 %, n = 19), œdème périphérique (13,1 %, n = 18) et fatigue (13,1 %, n = 18).

Au total, 127 patients (92,7 %) ont rapporté des EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur. Aucun EI lié au traitement n'a entraîné le décès d'un patient sous sélumétinib. Un patient a eu une pneumonie par aspiration de grade 3, débuté 22 jours après la dernière dose de traitement et considéré comme non lié, qui a entraîné le décès 45 jours après l'arrêt définitif du sélumétinib.

Des EI de grade ≥ 3 ont été rapportés par 44 patients (32,1 %) et 7 patients (5,1%) ont rapporté au moins un EI de grade 4, dont 4 patients avec augmentation de la CPK sanguine). Pendant la période de traitement par sélumétinib, 24 patients (17,5 %) ont rapporté au moins un EIG dont 6 (4,4 %) considérés comme liés au sélumétinib et 13 patients (9,5 %) ont rapporté au moins un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement. Les EIG par SOC les plus fréquents ont été des infections et infestations (5,1 %, n = 7), des tumeurs bénignes, malignes et non précisées (2,9 %, n = 4) et une cellulite (2,2 %, n = 3).

Un patient (0,7 %) du groupe sélumétinib a eu un EI de pneumonie par aspiration de grade 3 pendant la période de traitement, qui a ensuite évolué vers un grade 5 (décès) en dehors de la période de traitement.

Dans l'ensemble, 85 patients (62,0 %) ont rapporté au moins un EI d'intérêt particulier. Les plus fréquemment rapportés (≥ 10 % des patients) ont été une élévation de la CPK sérique (43,1 %, n = 59),

¹⁵ Aspartate aminotransférase

¹⁶ Alanine aminotransférase

une élévation des ASAT et des ALAT (13,9 % chacun, n = 19) et un œdème périphérique (13,1 %, n = 18).

Données issues du Plan de gestion des risques (PGR) :

Le résumé des risques du PGR de KOSELUGO (sélumétinib) (version 4.0, 05/08/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Fraction d'éjection ventriculaire gauche diminuée
Risques importants potentiels	Dysplasie phyaire Toxicité oculaire Myopathie Hépatotoxicité
Informations manquantes	Exposition à long terme (y compris les données de sécurité à long terme sur la toxicité pour le développement des enfants)

Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance issues du PBRER¹⁷ couvrant la période du 10/10/2024 au 09/04/2025.

Le nombre cumulé de patients exposés au traitement par sélumétinib (10 et 25 mg) en post-commercialisation, sur la période concernée, est estimé entre 1156 patients-années (sur la base de la dose journalière maximale estimée à 100 mg) et 3 854 patients-années (sur la base de la dose journalière minimale estimée à 30 mg), ce qui représente 4,3 % de l'exposition depuis le lancement.

L'exposition globale cumulée des patients au traitement par sélumétinib (10 et 25 mg) en post-commercialisation, depuis le lancement jusqu'au 09/04/2025, a été estimée à environ entre 26 934 patients-années (sur la base de la dose journalière maximale estimée de 100 mg) et 89 780 patients-années (sur la base de la dose journalière minimale estimée de 30 mg).

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

Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables chez l'adulte les plus fréquents, tous grades confondus (incidence ≥ 20 %), étaient : rash acnéiforme (55 %), augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (37 %), diarrhée (30 %), rash non acnéiforme (27 %) et vomissements (20 %). Au total, 25,5 % des patients ont présenté des effets indésirables conduisant à une modification de la dose de sélumétinib (interruption ou réduction de dose). L'effet indésirable médicamenteux ayant conduit à une modification de dose (incidence ≥ 5 %) de sélumétinib était l'augmentation de la créatine phosphokinase sanguine (5,8 %). Des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1,5 % des patients.

3.4 Modification du parcours de soins

KOSELUGO (sélumétinib) est présenté sous forme de gélules s'administrant par voie orale. L'administration de ce médicament nécessite une surveillance particulière biologique, cardiaque et

¹⁷ Periodic Benefit-risk Evaluation Report

ophtalmique. En diminuant le volume du NFP symptomatique et inopérable, ce traitement est susceptible de réduire les risques de complications, toutefois, dans les conditions de l'étude, la réduction de la douleur et sur l'effet sur la qualité de vie n'ont pas été démontrés.

3.5 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Sans objet

→ Chez l'enfant

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement en monothérapie des NFP symptomatiques inopérables liés à la NF1 chez les enfants âgés de 1 an à moins de 7 ans		
SPRINKLE (NCT05309668)	Essai de phase I/II, simple bras, 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).	En cours (inclusions terminées). Analyse finale prévue pour 2028.

4. Discussion

Le laboratoire sollicite le remboursement de KOSELUGO (sélumétinib), en gélule, dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques et inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes.

Pour rappel, le sélumétinib bénéficie d'un accès au remboursement dérogatoire dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce pré-AMM dans l'indication sollicitée au remboursement depuis le 4 septembre 2025.

Par ailleurs KOSELUGO (sélumétinib) est également pris en charge **chez les enfants à partir de 3 ans** dans la même indication depuis le 15 août 2023.

La demande du laboratoire repose principalement sur l'étude de phase III KOMET, déjà examinée par la Commission (avis CT du 27 août 2025¹). En complément, le laboratoire a fourni les résultats exploratoires issus de l'analyse finale de l'étude KOMET (extraction de la base de données au 17/03/2025), apportant un suivi plus long que l'analyse principale (extraction de la base de données au 05/08/2024).

Les principaux points de discussion de l'avis initial sont rappelés ci-après.

L'efficacité du sélumétinib, administré par voie orale sous forme de gélule, a été évaluée chez des adultes atteints de NF1 avec un ou des NFP symptomatiques et inopérables versus un placebo dans une étude clinique de phase III, randomisée, en double aveugle et multicentrique, sans méthode de gestion des données manquantes. L'étude comportait une phase randomisée, en double-aveugle de 48 semaines (12 cycles de traitement de 28 jours) et une phase ouverte de 48 semaines au cours de laquelle les patients des 2 groupes ont reçu 12 cycles de sélumétinib. La posologie du sélumétinib était de 25 mg/m² 2x/jour.

Un NFP symptomatique était défini comme un NFP causant des symptômes cliniquement significatifs (les symptômes peuvent inclure, sans s'y limiter, la douleur, les morbidités motrices ou la défiguration).

Les NFP devaient être mesurables (au moins 3 cm à l'IRM) et inopérables (c'est-à-dire dont la résection complète exposait potentiellement à un risque grave, à une morbidité substantielle en raison de l'infiltration ou de la proximité avec des structures vitales, du caractère invasif ou de la haute vascularisation du NFP, ou un risque inacceptable associé à l'anesthésie générale).

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

Concernant les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha, aucune différence significative n'ayant été mise en évidence entre le sélumétinib et le placebo pour le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé (Δ moyenne par rapport à l'inclusion du score PAINS-pNF liée aux NFP cibles au cycle 12 chez les patients avec un score PAINS-nFP ≥ 3). Par conséquent, il ne pouvait être procédé à l'analyse du 2^e critère de jugement hiérarchisé évaluant la qualité de vie (Δ moyenne par rapport à l'inclusion du score PlexiQoL au cycle 12).

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

- La taille de l'effet observé avec le sélumétinib sur le critère de jugement principal est modeste, avec une différence absolue de 14,3 % comparativement au groupe placebo (placebo pendant 12 cycles puis sélumétinib pendant 4 cycles). Contrairement à ce qui était attendu selon les hypothèses de l'étude (TRO de 20 % dans le groupe sélumétinib versus 0 % dans le groupe placebo au cycle 16), un pourcentage de répondeurs 5 % a été observé dans le groupe placebo, ne permettant pas d'atteindre la différence attendue entre les deux groupes de 20 %.
- Le critère de jugement principal est un critère de jugement composite, le taux de réponse objective (TRO) comprenant les réponses complètes et les réponses partielles. Bien qu'une supériorité ait été démontrée sur le score composite global, aucune réponse complète n'a été observée dans les deux groupes ; 5/71 patients (7,0 %) du groupe sélumétinib et 8/74 patients (10,8 %) du groupe placebo ont eu une réponse partielle (réduction du volume du NFP ≥ 20 %) non confirmée. Un résultat similaire a été observé chez les enfants traités par sélumétinib, mais avec un TRO plus élevé (66%) dans une étude non comparative.
- L'observation d'une réduction plus importante du volume du NFP cible dans le groupe sélumétinib par rapport au groupe placebo/sélumétinib ne s'est pas traduite par un bénéfice clinique pour les patients sur la douleur et sur la qualité de vie. Il convient de noter que les patients pouvaient recevoir, à la discrétion de l'investigateur, des antalgiques, ce qui a pu impacter l'évaluation de ces critères de jugement.
- un déséquilibre entre le groupe sélumétinib et le groupe placebo a été observé à l'inclusion sur certaines caractéristiques des patients, dont le volume médian des NFP cibles (91,95 ml dans le groupe sélumétinib versus 221,85 ml dans le groupe placebo), le pourcentage de patients avec des défigurations associées aux NFP (32,4 % dans le groupe sélumétinib versus 23,0 % dans le groupe placebo) et le pourcentage de patients avec des NFP non-cibles (25,4 % pour sélumétinib et 40,5 % pour le placebo), ce qui a pu influencer positivement ou négativement sur les différents résultats.
- Un nombre important de patients a arrêté l'étude prématurément (23,9 % dans le groupe sélumétinib et 18,9 % dans le groupe placebo/sélumétinib) ou arrêté le traitement (respectivement 25,4 % et 20,3 %), principalement en raison de la survenue d'un événement indésirable (respectivement 14,1 % et 8,1 %) dans les 2 cas. Après 16 cycles de traitement, la totalité des patients du groupe sélumétinib a rapporté au moins un événement indésirable et la quasi-totalité des patients dans le groupe placebo/sélumétinib. Les événements indésirables considérés

comme liés au traitement par l'investigateur ont été observés chez 95,8 % des patients du groupe sélumétinib et chez 56,8 % des patients du groupe placebo/sélumétinib.

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

Les nouvelles données exploratoires issues de l'analyse finale sont en faveur d'un maintien de l'efficacité observé à la fin du cycle 16, avec un TRO observé de 23,9 % (IC_{95%} : [14,6 ; 35,5]) dans la population sélumétinib FAS (n = 71).

Les nouvelles données de tolérance issues de l'analyse finale ont été cohérentes avec celles précédemment examinées après 12 ou 24 cycles.

Depuis l'autorisation d'accès précoce accordée à KOSELUGO (sélumétinib), le mirdamétinib (EZMELKLY), un autre anti-MEK 1/2, a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence en vue de son inscription au remboursement ; néanmoins, EZMEKLY (mirdamétinib) ayant obtenu une AMM le 17/07/2025, il n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude KOMET (date de début d'inclusion : 19/10/2021). Par conséquent, aucune donnée comparative robuste ne permet de situer la place du sélumétinib par rapport au mirdamétinib ; toutefois, chez l'adulte, l'évaluation du sélumétinib repose sur des données d'un meilleur niveau de preuve, issues de l'étude KOMET randomisée versus placebo, contrairement au mirdamétinib dont l'étude ReNeu est non comparative.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, y compris celles issues de l'analyse finale, il est attendu un impact supplémentaire de KOSELUGO (sélumétinib) sur la morbidité, limité à la réduction du volume des NFP symptomatiques et inopérables chez l'adulte atteint de NF1. En revanche, aucun impact supplémentaire n'est démontré à ce jour sur la réduction de la douleur, la qualité de vie, la réduction des complications, la mortalité et sur l'organisation ou le parcours de soins.

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

La Commission considère que KOSELUGO (sélumétinib) est un traitement systémique de 1^{ère} intention pour le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables chez l'adulte atteint de neurofibromatose de type 1 (NF1).

L'absence de données sur la comparaison du sélumétinib au mirdamétinib, du fait d'un développement concomitant, ne permet pas de hiérarchiser ces 2 anti-MEK 1 et 2 entre eux dans la prise en charge des NFP symptomatiques inopérables liés à une NF1.

Toutefois, chez l'adulte, l'évaluation du sélumétinib repose sur des données d'un meilleur niveau de preuve, issues de l'étude KOMET randomisée versus placebo, contrairement au mirdamétinib dont l'étude ReNeu est non comparative.

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 comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatique inopérables associés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) sont des tumeurs bénignes mais potentiellement défigurantes, responsables d'importantes douleurs chroniques, de déficits fonctionnels significatifs (atteinte neurologique, troubles moteurs ou sensoriels), d'une altération majeure de la qualité de vie et exposant dans de rares cas à une transformation en tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques, engageant le pronostic vital.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative des NFP symptomatiques inopérables liés à la NF1. Toutefois, l'effet du sélumétinib est suspensif, il n'existe, à ce jour, aucun traitement curatif de cette maladie.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{re} intention pour le traitement des NFP symptomatiques inopérables chez les adultes atteints de NF1.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la neurofibromatose de type 1 et de sa prévalence (estimée entre 1/3 000 et 1/6 000 dans le monde),
- du besoin médical partiellement couvert pour les formes symptomatiques et inopérables chez l'adulte,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité, limité à la réduction du volume des NFP symptomatiques et inopérables,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la mortalité, la qualité de vie, la réduction des complications et sur la réduction de la douleur,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin ou de vie du patient,

KOSELUGO (sélumétinib), gélule 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 10 mg et 25 mg (sélumétinib), gélule, est modéré dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables chez les adultes atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1)

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de KOSELUGO 10 mg et 25 mg (sélumétinib), gélule, 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 pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert chez l'adulte,
- de la démonstration dans l'étude de phase III KOMET, réalisée chez 145 adultes atteints de neurofibromatose de type 1 ayant des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables :
 - de la supériorité du sélumétinib par rapport au placebo sur le taux de réponses objectives au cycle 16 (réponses partielles + réponses complètes) : 19,7 % vs 5,4 %, soit une différence de 14,3 % en faveur du sélumétinib ($IC_{95\%} = [3,8 ; 25,8]$; $p = 0,0112$), mais sans observation de réponses complètes,
 - de l'absence différence significative entre le sélumétinib et le placebo pour le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé (variation moyenne par rapport à l'inclusion du score PAINS-pNF liée aux NFP cibles au cycle 12), évaluant la diminution de la douleur, symptôme majeur dans cette affection,
- de l'absence de données robustes sur la qualité de vie des patients, or celle-ci est particulièrement altérée en cas de NFP volumineux,
- du profil de tolérance du sélumétinib chez l'adulte cohérent avec celui précédemment observé chez l'enfant, marqué notamment par des événements indésirables gastro-intestinaux, cutanés et par la nécessité d'une surveillance régulière, en particulier des fonctions cardiaque et oculaire,
- de l'absence de comparaison du sélumétinib au mirdamétinib, du fait d'un développement concomitant, ce qui ne permet pas de hiérarchiser ces 2 anti-MEK 1 et 2 entre eux, bien que le sélumétinib dispose de données d'un meilleur niveau de preuve chez l'adulte (étude KOMET comparative versus placebo) que le mirdamétinib (étude ReNeu non comparative),

la Commission considère que KOSELUGO 10 mg et 25 mg (sélumétinib), gélule, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables chez les adultes atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1).

5.5 Population cible

La population cible de KOSELUGO (sélumétinib) correspond aux patients adultes, atteints de NFP symptomatiques inopérables liés à la NF1.

Selon l'INSEE au 1^{er} janvier 2025, la population française adulte âgée de 18 ans et plus est estimée à 54 500 000 personnes.

La prévalence de la NF1 est estimée entre 1/3 000 et 1/6 000 dans le monde et son incidence à la naissance est estimée 1/2 558 et 1/3 333^{Erreur ! Signet non défini.}.

Le nombre d'adultes âgés de 18 ans et plus ayant une NF1 en France serait donc compris entre 9 083 et 18 167 patients.

Les NFP surviennent chez 50 à 57 % des patients atteints de NF1, ce qui amène à un nombre de patients compris entre 4 541 et 10 355 patients.^{18,19,20}

Le pourcentage de NFP symptomatiques est estimé à environ 52 % des cas²⁰, ce qui représente entre 2 362 et 5 385 patients adultes âgés de 18 ans et plus.

Sur la base d'avis d'experts, le pourcentage de NFP symptomatiques et inopérables est estimé à 40 %, ce qui représenterait entre 945 et 2 154 patients adultes âgés de 18 ans et plus.

La population cible est estimée entre 945 et 2 154 patients.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁸ Nguyen et al.: Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012 7:75.

¹⁹ Mautner and al. : Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. Neuro-Oncology 10, 593–598, 2008 DOI: 10.1215/15228517-2008-011

²⁰ Ejerskov C, Farholt S, Nielsen FSK, Berg I, Thomasen SB, Udupi A, et al. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. Oncol Ther. 2022 Dec 1;11(1):97–110.