

N/Réf. 6 160 648 2

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE  
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT  
DABRAFENIB NOVARTIS 10 MG COMPRIMES DISPERSIBLES  
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE  
EN APPLICATION DU 2<sup>ème</sup> ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 27 mars 2023 complétée le 16 juin 2023

Nom du demandeur : Novartis Pharma SAS

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : DABRAFENIB NOVARTIS 10 mg, comprimés dispersibles

DCI/nom de code : dabrafenib

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) :

- « 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 porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie ».

**Avis de l'ANSM :**

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « DABRAFENIB NOVARTIS 10 mg en comprimés dispersibles » dans la(les) indication(s) thérapeutique(s) :**

**« 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, en association avec le tramétinib » et**

**« Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie, en association avec le tramétinib ».**

**La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette(ces) indication(s) thérapeutique(s).**

**Annexes :**

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

## **Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM**

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique

Le dabrafenib 10 mg en comprimé dispersible a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'un essai clinique N° EudraCT 2018-004459-19. La qualité du médicament proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est identique à celle du médicament utilisé dans le cadre de l'essai clinique précité. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le dossier versé fait référence à celui faisant l'objet d'une demande d'AMM européenne dans le cadre d'une procédure centralisée. Dans ce contexte, les données non-cliniques sont suffisamment étayées pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation de ce médicament dans le cadre d'un accès précoce.

- Au plan clinique :

Besoin médical / nombre de patients estimés :

### **Gliome de bas grade (GBG)**

Les objectifs de la prise en charge des GBG sont généralement le prolongement de la survie globale (SG) et de la survie sans progression (SSP), tout en minimisant les morbidités associées au traitement. La survie globale à 10 ans pour la population pédiatrique atteinte d'un GBG, indépendamment de marqueurs moléculaires est de 85 à 96%. (Ostrom et al 2015).

L'ablation chirurgicale, quand elle est réalisable, est souvent le traitement de choix. La plupart des patients connaîtront toutefois une progression et requerront un traitement post-chirurgical. Du fait des risques potentiels neurocognitifs de long terme de la radiothérapie chez les patients pédiatriques, le traitement post chirurgical se base généralement sur une chimiothérapie à base de carboplatine et vincristine, cette association a été utilisée comme bras standard dans plusieurs essais cliniques (Ater 2012, Gnekow 2017).

Chez les patients pédiatriques atteints de GBG présentant la mutation BRAFV600E, les données rétrospectives suggèrent une moins bonne réponse à la chimiothérapie, ainsi qu'à des résultats inférieurs de SSP et de SG (Lassaletta et al 2017, Ryall et al 2020, Nobre et al 2020).

### **Gliomes de haut grade (GHG)**

Les traitements actuels pour les enfants atteints d'un GHG sont limités. Le standard de soin actuel pour les enfants nouvellement diagnostiqués avec un GHG est la résection chirurgicale maximale, suivie d'une irradiation focale du lit tumoral et d'une chimiothérapie adjuvante (MacDonald 2011). Parmi les patients les plus jeunes (de moins de 3 ans), la radiothérapie est généralement évitée en raison de son importante neurotoxicité. Ces patients sont souvent traités avec de la chimiothérapie seule (Broniscer 2004).

Le témozolomide est principalement utilisé dans la maladie en rechute. Toutefois dans 5 essais évaluant le témozolomide en monothérapie ou en association, les taux de réponses dans les GHG pédiatriques en rechute ou réfractaires étaient compris entre 0 et 12% (Lashford 2002; Nicholson 2007; Ruggiero 2006; Warren 2012; Hummel 2013). Le témozolomide est actuellement le seul traitement autorisé dans l'Union Européenne pour les GHG pédiatriques en rechute ou réfractaires, principalement sur la base de données chez l'adulte.

Le pronostic de long terme reste défavorable malgré le recours à des approches combinant neurochirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. La durée médiane de survie au moment du diagnostic est d'environ 9 à 15 mois

chez les enfants (Mackay et al 2017) et les taux de survie vont de 10 à 35% (Broniscer 2004; Finlay 2005; Broniscer 2006; Cohen 2011; Wolff 2010).

Dans les GHG, la mutation BRAF V600E est plus fréquemment retrouvée dans des sous-groupes de la maladie présentant un pronostic plus favorable, et n'est pas retrouvée dans certains des sous-groupes les plus péjoratifs tels que les tumeurs issues du tronc cérébral (Mackay et al 2017). La présence d'une mutation BRAF V600E est de ce fait associée à une meilleure survie globale que les patients présentant un gène BRAF sauvage. Toutefois la valeur pronostique de la mutation dans un contexte de maladie en rechute ou réfractaire est plus difficile à établir.

Les gliomes pédiatriques représentent environ 46% des tumeurs primitives du cerveau et autres tumeurs du système nerveux central chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 19 ans (Ostrom et al 2020).

Les gliomes sont des tumeurs pédiatriques rares avec une incidence de 1.71 cas pour 100.000 pour les GBG (Ostrom et al. 2020), et de 1.11 cas pour 100.00 pour les GHG.

L'incidence estimée en France est de 240 cas/an (RNCE), avec une répartition de 2/3 GBG et 1/3 GHG, soit 160 et 80 cas respectivement (Ostrom et al 2020). Sur la base de la fréquence allélique de la mutation BRAF V600E, le nombre de patients potentiellement éligibles à un traitement par dabrafenib en association avec tramétinib est estimé entre 30 et 40 patients/an.

Depuis septembre 2019, l'ANSM a octroyé 68 demandes d'Autorisations Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) et d'Autorisations d'Accès Compassionnel (AAC) pour des associations de dabrafenib et tramétinib dans des gliomes de haut et bas grade chez des sujets de moins de 18 ans, avec un nombre moyen d'environ 3 renouvellements. Parmi ces demandes, 3 ont concerné des GHG.

### Données d'efficacité

Les données d'efficacité soumises à l'appui de cette demande d'AAP sont issues de l'essai clinique de phase II CDRB436G2201 (EudraCT 2015-004015-20). Il s'agit d'un essai multicentrique, en ouvert, comportant 2 cohortes. :

- La cohorte GBG (grades I et II classification OMS 2016, nécessitant un traitement systémique) comparant l'association dabrafenib et tramétinib (D+T) à l'administration de l'association carboplatine et vincristine (C+V) selon un schéma de randomisation 2 :1.

- La cohorte GHG (grades III et IV OMS) a inclus une population en rechute ou réfractaire, avec un design simple bras. La recherche de la présence d'une mutation BRAFV600 était réalisée localement, ou dans un laboratoire centralisé lorsque le test local était impossible.

La majorité des patients d'un âge inférieur à 6 ans (22/24) ainsi que la moitié (16/34) des patients âgés de 6 à <12 ans ont reçu la formulation pédiatrique (liquide), tandis que la majorité des patients (49/53) âgés de 12 à <18 ans ont reçu la formulation adulte (solide).

Considérant qu'au moins une partie des patients dans chaque tranche d'âge ont reçu la formulation pédiatrique dans le cadre de l'essai clinique, et que pour les patients âgés de 6 à < 12 ans, l'écart des paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre entre les deux formulations du dabrafenib ne permet pas à ce stade de mettre en évidence un risque formel de sous dosage avec la formulation pédiatrique, l'extrapolation des données des patients ayant reçu la forme solide dans l'essai clinique avec la forme buvable pour l'ensemble des patients de l'AP, apparaît acceptable .

Le dabrafenib et le tramétinib ont été administrés à une dose dépendante de l'âge et du poids des patients, le dabrafenib étant administré par voie orale à 2,625 mg/kg deux fois par jour pour les enfants de moins de 12 ans et à 2,25 mg/kg deux fois par jour pour les enfants de 12 ans et plus ; le tramétinib a été administré par voie orale à 0,032 mg/kg une fois par jour pour les enfants de moins de 6 ans et à 0,025 mg/kg une fois par jour pour les enfants de 6 ans et plus, avec une dose maximale basée sur les posologies adultes de dabrafenib et tramétinib, soit respectivement 150 mg deux fois par jour et 2 mg une fois par jour. En raison d'incertitudes sur l'adéquation du modèle de pharmacocinétique de population supportant une posologie simplifiée, l'ANSM recommande de conserver dans le cadre de l'accès précoce les posologies utilisées dans l'essai clinique.

Le critère de jugement principal d'évaluation de l'efficacité dans les deux cohortes était le taux de réponse global (TRG), soit la somme des réponses complètes(RC) et partielles(RP) confirmées. Le TRG a été évalué par un comité de revue indépendant selon critères RANO (2017, pour la cohorte GBG, et 2010 pour la cohorte GHG). Du fait de la présence d'une évaluation clinique dans les critères de RANO, une analyse de sensibilité sur les

critères uniquement radiologique a également été conduite. Les critères de jugement secondaires comprenaient la durée de réponse, la survie sans progression, et la survie globale, ainsi que le taux de bénéfice clinique dans la cohorte GBG.

### *Cohorte GBG*

Au total, 110 patients ont été randomisés dans la cohorte GBG, pour recevoir le dabrafenib en association avec le tramétinib (n=73) ou le carboplatine en association avec la vincristine (n=37).

L'âge médian était de 9,5 ans, avec 34 patients (30,9 %) âgés de 12 mois à < 6 ans, 36 patients (32,7 %) âgés de 6 à < 12 ans et 40 patients (36,4 %) âgés de 12 à < 18 ans ; 60 % des patients étaient de sexe féminin. La majorité des patients (80 %) avait un gliome de grade 1 au diagnostic initial. Les pathologies les plus fréquentes étaient l'astrocytome pilocystique (30,9 %), le gangliome (27,3 %) et le GBG sans autre indication (18,2 %). Des sites métastatiques étaient présents chez 9 patients (8,2 %). Une chirurgie antérieure avait été rapportée chez 91 patients (82,7 %), dont une résection comme dernière procédure chirurgicale chez 28 patients (25,5 %). L'utilisation de corticostéroïdes par voie systémique a été rapportée chez 37 patients (33,6 %).

Le TRG observé dans le bras D+T était de 46,6 % contre 10,8% dans le bras C+V, avec un odds ratio (OR) de 7,19 (IC95%= 2,3 - 22,4), tandis que la SSP était de 20,1 mois (12,8 - NE) dans le bras D+T et de 7,4 mois (3,6 - 11,8) dans le bras C+V, avec un Hazard Ratio (HR) de 0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001 ayant montré une amélioration statistiquement significative par rapport au bras C+V (critère de jugement secondaire hiérarchisé). Un seul décès dans le bras C+V était rapporté au moment de l'analyse principale. Les données de qualité de vies ont été collectées par le questionnaire PROMIS Parent Proxy Global Health 7+2. Une différence en faveur du bras D+T a été observée sur les scores d'état de santé globale et de fatigue, sans avoir fait l'objet de tests statistiques hiérarchisés.

### *Cohorte GHG*

Quarante-et-un patients ont été inclus et ont reçu le traitement pour une durée médiane de 72,7 semaines. L'âge médian était de 13,0 ans, avec 5 patients (12,2 %) âgés de 12 mois à < 6 ans, 10 patients (24,4 %) âgés de 6 à < 12 ans et 26 patients (63,4 %) âgés de 12 à < 18 ans ; 56 % des patients étaient de sexe féminin. La majorité des patients, (20, soit 48,8%) présentaient un gliome de grade 4 au diagnostic, 13 patients (31,7 %) un grade 3, 4 patients (9,8 %) un grade 2 et 3 patients (7,3 %) un grade 1, tandis que le grade était manquant pour 1 patient. La quasi-totalité des patients (40/41) avaient reçu une chirurgie antérieure, 37 (90,2%) une radiothérapie, tandis que 33 patients (80,5 %) avaient également reçu une chimiothérapie.

Vingt-trois patients (56,1%, IC95 % 39,7 - 71,5 %) ont présenté une réponse, dont 12 réponses complètes selon les critères RANO 2010. La durée de réponse médiane (DDR) était de 22,2 mois (IC à 95 % : 7,6 - NE), avec 15 patients (65,2 %) censurés[MT1] au moment de l'analyse principale.

### Données de tolérance

Les données de tolérance ont été analysées chez 171 patients de l'étude pivot G2201 (n=123 dont 9 patients en cross-over dans la cohorte GBG) ainsi que de l'étude X2101 (n=48).

Le profil de tolérance observé pour l'association dabrafenib 10 mg, comprimés dispersibles avec le tramétinib 0,05 mg/mL poudre pour solution buvable est cohérent avec celui connu et décrit dans le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) des spécialités MEKINIST et TAFINLAR tels qu'utilisés dans le cadre de leur AMM, et caractérisés essentiellement par des effets indésirables (EI) cutanés (éruption cutanée, sécheresse, dermatite acnéiforme), gastro-intestinaux et généraux (pyrexie, fatigue, céphalées, vomissements, nausées diarrhées). Le seul nouvel effet indésirable mis en évidence dans les données compilées de l'analyse de sécurité est la prise de poids (fréquence de 15% dont 4,1% de grades 3 et 1,7% conduisant à un arrêt de traitement).

### *Cohorte GBG*

Une large majorité des patients traités par D+T ou C+V ont présentés au moins un EI considéré comme lié au traitement (91,8% vs 97,0%). Toutefois, la proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable de grade ≥ 3, indépendamment de la causalité, était moins élevée dans le groupe D+T (46,6% vs. 93,9%, respectivement). La pyrexie (8,2%) et la prise de poids (6,8%) étaient les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus rapportés dans le bras D+T (pour des fréquences de 3% et 0%, respectivement, dans le bras C+V). La proportion de patients ayant présenté au moins un événement indésirable grave (EIG), indépendamment de la relation au traitement, était similaire entre les groupes (39,7% vs. 39,4%), avec la pyrexie

comme EIG le plus fréquemment rapporté dans les deux bras, respectivement 13,7% et 18,2% dans les bras D+T et C+V. La proportion de patients ayant présenté un EI considéré comme lié au traitement et ayant entraîné son arrêt était de 4,1% et 18,2% respectivement dans ces groupes.

Les événements indésirables survenant chez plus de 20% des patients dans la cohorte GBG comprenaient notamment la pyrexie (68.5% dans le bras D+T vs. 18.2% dans le bras C+V), les céphalées (46.6% vs. 27.3%), vomissements (34.2% vs. 48.5%), diarrhées (28.8% vs. 18.2%), et sécheresse cutanée (26.0% vs. 3.0%). Certains effets indésirables connus de l'association D+T tels que le rash (19.2% vs. 9.1%), le rash maculo-papulaire (12.3% vs. 3.0%), la dermatite acnéiforme (12.3% vs. 0%), et l'eczéma (12.3% vs. 0%) sont survenus à une fréquence inférieure à 20%. La prise de poids était rapportée chez 15,1% des patients dans le bras D+T et chez aucun patient dans le bras C+V.

#### *Cohorte GHG*

82.9% des patients traités par D+T ont présentés au moins un EI considéré comme lié au traitement. La proportion des patients présentant un événement indésirable de grade  $\geq 3$  (indépendamment de la relation au traitement) était de 68.3%, avec les céphalées comme événement le plus fréquemment rapporté (9,8%). La survenue d'un EIG, indépendamment de la relation au traitement, a été rapportée chez 61% des patients, dont 7.3% de pyrexies et de céphalées. Des événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement sont survenus chez 4.9% des patients.

Les événements indésirables survenant chez plus de 20% des patients dans la cohorte GHG comprenaient notamment la pyrexie (51,2%), les céphalées (34,1%), la sécheresse cutanée (31,7%), les vomissements (29,3%), diarrhées (24,4%), et les rashes (22,0%). Le nouvel effet indésirable de prise de poids était rapporté chez 12.2% des patients.

#### *Cohortes GBG et GHG*

Au total, quinze patients traités avec l'association D+T dans l'étude sont décédés au cours de l'essai (14 patients dans la cohorte GHG et un patient dans la cohorte GBG, randomisé dans le bras C+V puis ayant rejoint le bras D+T par cross over). Six de ces décès sont survenus en cours de traitement, quatre des patients sont décédés de leur maladie, et deux d'autres causes considérées comme non reliées au traitement.

Des interruptions dues à des événements indésirables sont survenues chez 70,8% des patients, principalement en raison de pyrexies (49,7%) et de vomissements (9,4%), toutefois, le faible taux d'arrêt de traitement en raison d'un événement indésirable (4.1% dans la cohorte GBG et 4.9% dans la cohorte GHG) traduit la bonne tolérance de l'association avec des toxicités connues et pouvant être prises en charge notamment par des adaptations posologiques.

**Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « DABRAFENIB NOVARTIS 10 mg, comprimés dispersibles » dans l'indication thérapeutique :**

- « **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, en association avec le tramétinib** » et
- « **Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de haut grade porteur d'une mutation BRAF V600E qui ont reçu au moins un traitement antérieur par radiothérapie et/ou chimiothérapie, en association avec le tramétinib** ».

**Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.**

**Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice**