N/Réf. : CIS 6 239 402 5

**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
KIMOZO 40 mg/ml, suspension buvable
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE DE RENOUVELLEMENT D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande de renouvellement : Le 2 mai 2024 complétée le 8 juillet 2024

Nom du demandeur : ORPHELIA PHARMA

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : KIMOZO 40 mg/ml, suspension buvable

DCI/nom de code : Témazolomide

Indication thérapeutique revendiquée :

Kimozo est indiqué en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témazolomide sous forme de gélule et atteints :

- d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.
- d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches.

Avis de l'ANSM rendu conformément à l'article R. 5121-69-4 III :

L'ANSM atteste du maintien de la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «KIMOZO 40 mg/ml, suspension buvable » dans l'indication thérapeutique :

« Kimozo est indiqué en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témazolomide sous forme de gélule et atteints :

- **d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.**
- **d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches. »**

En effet, à l'appui de cette demande de renouvellement, ont été déposées de nouvelles données cliniques et pharmacocinétiques ainsi qu'un rapport de synthèse (données du 2 février 2023 au 15 février 2024).

1. Résultats de l'étude BEACON-CHEMO d'efficacité et d'innocuité du témozolomide gélule (T) en monothérapie ou en association avec de l'irinotécan (TI/ TEMIRI) ou du topotécan (TTo/ TOTEM)

Cette étude est une sous-analyse des bras de chimiothérapie à base de TMZ gélule de l'étude Beacon-Neuroblastoma, essai factoriel multicentrique international de phase II, randomisé, en ouvert. Cette étude a inclus des patients âgés ≥ 1 à ≤ 21 ans atteints d'un neuroblastome à haut risque en rechute ou réfractaire (absence de réponse adéquate au traitement de première ligne ne permettant pas au patient de procéder à des traitements de consolidation). Le critère de jugement principal était le taux de meilleure réponse globale (ORR) défini comme le pourcentage de réponse complète (CR) et de réponse partielle (PR) au cours des 6 premiers cycles de traitement. Le nombre de patients évalués dans l'analyse de sous-groupe BEACON-CHEMO n'a pas été prédéfini et résulte du nombre de patients randomisés dans les bras T, IT et TTo au moment de la fin de l'étude. La principale analyse d'efficacité a été réalisée dans la population de patients évaluable (EVA, correspondant aux patients randomisés ayant reçu une dose de traitement au départ et au moins une évaluation sous traitement).

Le nombre de patients évalués dans l'analyse de sous-groupe BEACON-CHEMO est de 93 (EVA): 34 patients dans le bras T, 27 patients dans le bras IT et 32 dans le bras TTo.

Dans la population EVA, l'ORR (réponse complète ou partielle) était de 19,4% (IC95%: 12,6%-28,5%) avec 2 réponses complètes observées (2,2%). L'ORR était de 18,0 % pour les patients atteints d'un neuroblastome en rechute et de 21,9 % pour les patients atteints d'un neuroblastome réfractaire. Dans la population ITT (analyse de sensibilité exploratoire), les résultats étaient similaires : ORR à 17,6% (IC95%: 11,5%-26,2%).

Pour rappel, dans son premier avis de renouvellement en date du 02/06/23 et suivant les données de l'étude ORP-TMZ-I-a de bioéquivalence, l'ANSM a attesté que TMZ sous forme de suspension buvable (KIMOZO) et TMZ sous forme de gélules (TEMODAL) peuvent être considérés comme bioéquivalents.

A noter que les analyses comparatives d'efficacité entre les bras de traitement T/TI/TTo sont descriptives et limitées par leur nature post-hoc. Ces analyses ne sont pas décrites dans le présent avis. Des analyses complémentaires permettront à l'avenir de mieux caractériser les populations tirant le maximum de bénéfice clinique d'une ou l'autre des modalités de traitement ou si l'une des modalités prévaut sur les autres. Le choix des modalités d'administration (monothérapie ou TEMIRI ou TOTEM) doit se faire lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au vu du profil du patient et des connaissances actuelles.

2. Données finales de l'étude de pharmacocinétique de population, d'acceptabilité et d'innocuité de KIMOZO (ORP-TMZ-1-b / TEMOkids)

Une analyse Pop-PK a été réalisée. Les données de 40 patients pédiatriques de l'étude ORP-TMZ-I-b et des 30 patients adultes ayant reçu Ped-TMZ dans l'étude ORP-TMZ-I-a ont été utilisées pour constituer la base de données et développer le modèle. Dans la cohorte la plus jeune, âgée de 1 à 3 ans, 13 patients ont été inclus. Le modèle pharmacocinétique de population final était un modèle à deux compartiments avec une absorption de premier ordre, avec une échelle de poids allométrique sur k_a et tous les paramètres de clairance et de volume, une réduction catégorielle supplémentaire de K_a chez les enfants et une augmentation de l'erreur proportionnelle chez les enfants, ainsi qu'un terme allométrique continu associant une diminution de la clairance à une augmentation de la créatinine sérique corrigée en fonction de l'âge. Ces résultats ne permettent pas de valider et d'autoriser l'administration de doses supérieures à 150 mg/m² aux enfants de 1-2 ans, car il n'existe pas de données cliniques sur la sécurité d'emploi de ces doses dans ce groupe de patients.

L'analyse des événements indésirables a montré la survenue d'un nombre important d'événements indésirables (EI) considérés dans la moitié des cas comme liés au KIMOZO (228/412 EI chez 35/43 patients). Dans la majorité des cas, ces EI étaient non graves (91,3 % des EI rapportés chez 40/43 patients, 93 %), de grade 1-2 sur l'échelle CTCAE (80,3 % rapportés chez 39/43 patients, 90,7 %), et se résolvaient sans action particulière. Aucun Effet Indésirable Grave et Inattendu (EIGI) / SUSAR n'a été rapporté. Deux cas d'EIG parmi les 36 EIG rapportés chez 13/43 patients ont été considérés comme reliés au KIMOZO, tous deux étant des cas de neutropénie fébrile, qui est une réaction indésirable attendu du TMZ. En ce qui concerne spécifiquement la tolérance buccale de KIMOZO, un total de six événements indésirables d'intérêt particulier (AESI) ont été rapportés (grade CTCAE 1-2), dont trois étaient considérés liés ou possiblement reliés à KIMOZO.

3. Analyse du rapport de synthèse :

Au total, 24 patients ont été exposés au KIMOZO dans le cadre de l'accès précoce (date de gel des données au 15/02/24). Le faible nombre de patients inclus dans ce protocole ne permet pas de tirer des conclusions sur les données d'efficacité observées. Aucun signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence au regard des données disponibles au niveau national (rapports de synthèse sur la période du 02/02/2023 au 15/02/2024 de l'accès précoce et des accès compassionnels avec 37 patients confirmés comme exposés au traitement depuis le début du protocole).

Compte tenu de ce qui précède, le rapport bénéfice/risque de KIMOZO dans l'indication de l'accès précoce demeure présumé favorable pour les mêmes motifs que ceux contenus dans l'avis initial en date du 22 mars 2022 et du renouvellement en date du 02 juin 2023.

Pour les enfants âgés de 1 à 2 ans, en raison de l'absence de données d'exposition des enfants âgés de moins de 3 ans à des doses supérieures à 150 mg/m² de surface corporelle et comme mentionné ci-dessus, la dose demeure à 150 mg/m² par jour lors du second cycle et pour les cycles suivants, à moins qu'une toxicité apparaisse. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice sont modifiés en conséquence. L'étiquetage n'est pas modifié.