
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce association Dabrafenib Novartis/
Trametinib Novartis

Rapport n°1 – Période du 29/06/2023 au 29/12/2023

V1.0 – 27/03/2024

1- Introduction

Le 29/06/2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP) pré AMM pour les médicaments :

- Dabrafenib Novartis / dabrafenib / comprimé dispersible / 10 mg
- Trametinib Novartis / trametinib / poudre pour solution buvable / 0,05 mg/mL

dans les indications suivantes :

- Traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints d'un gliome de bas grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E qui nécessitent un traitement par voie systémique.
- 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.

L'accès précoce pré-AMM a démarré le 28/08/2023.

Le trametinib sous forme de poudre pour solution buvable à 0,05 mg/mL dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis le 05/01/2024 sous le nom de marque Spexotras[®] et le dabrafenib sous forme de comprimé dispersible à 10 mg dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France depuis le 15/11/2023 sous le nom de marque Finlee[®].

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période concernée, le laboratoire NOVARTIS a reçu 38 demandes d'accès précoce pour le trametinib et le dabrafenib. Trois patients étaient en attente de validation de leur demande d'accès au traitement à la date butoir de ce rapport, ce qui représente donc 35 patients inclus dont 29 patients issus de l'accès compassionnel et 6 patients initiés dans le cadre de l'accès précoce. Un patient n'avait pas encore été exposé à la date butoir de ce rapport, il y a donc un total de 34 patients exposés. Onze patients ont effectué au moins une visite de suivi dans le cadre de l'accès précoce.

Pour les 35 patients inclus, aucune donnée manquante n'est à déplorer à l'inclusion pour les caractéristiques générales des patients et des centres prescripteurs ainsi que pour les conditions d'utilisation du traitement. Pour les données d'efficacité, tous les patients exposés, parfois restreints aux patients ayant réalisé une visite de suivi, ont été analysés. Pour les données de qualité de vie seules les données des patients ayant été initiés dans le cadre de l'accès précoce ont été analysées (n = 5).

Caractéristiques générales des patients

L'analyse des caractéristiques générales des patients et de la maladie porte sur un total de 35 patients pédiatriques atteints d'un gliome de bas ou de haut grade et porteur d'une mutation BRAF V600E et pour lesquels une demande d'accès au traitement a été autorisée.

		Total N=35
Sexe	N	35
	Données manquantes	0
	Masculin	18 (51.4%)
	Féminin	17 (48.6%)
Age (années) à la demande d'accès précoce	N	35
	Données manquantes	0
	Moyenne (e.t.)	8.8 (3.9)
	Médiane	8.4
	Q1 ; Q3	6.1 ; 11.2
	Min ; Max	2.2 ; 17.4
	N	35
	Données manquantes	0
	[1 ; 6[ans	8 (22.9%)
	[6 ; 12[ans	21 (60.0%)

		Total N=35
	[12 ; 18[ans	6 (17.1%)
Poids (kg)	N	35
	Données manquantes	0
	Moyenne (e.t.)	36.7 (19.7)
	Médiane	33
	Q1 ; Q3	21 ; 50
	Min ; Max	7 ; 96

La moitié des patients sont des sexe masculin (51,4%, n=18). L'âge moyen des patients inclus est de 8,8 ans.

Caractéristiques de la maladie

		Durée du rapport 29/06/2023 – 29/12/2023
Diagnostic du patient	N	35
	DM	0
	Gliome de Bas Grade (GBG) porteur d'une mutation BRAF V600E nécessitant un traitement par voie systémique	34 (97.1%)
	Gliome de Haut Grade (GHG) porteur d'une mutation BRAF V600E préalablement traité par au moins une ligne de traitement de chimiothérapie et/ou radioth	1 (2.9%)

Un seul patient sur les 35 inclus dans l'AP présente un gliome de haut grade.

Caractéristiques des prescripteurs

Sur les 26 prescripteurs qui ont inclus au moins un patient dans l'accès précoce sur la période considérée, tous sont des pédiatres spécialisés en oncologie.

		Durée du rapport 29/06/2023 – 29/12/2023
Spécialité des médecins prescripteurs actifs	N	26
	Données manquantes	0
	HEMATO-ONCO-PEDIATRIE	4 (15.4%)
	ONCO-PEDIATRIE	22 (84.6%)

		Durée du rapport 29/06/2023 – 29/12/2023
Type d'établissement	N	26
	Données manquantes	0
	Hôpital universitaire (CHU)	12 (46.2%)
	Hôpital public général (CHG)	4 (15.4%)
	Centre de lutte contre le cancer (CLCC)	10 (38.5%)
Région administrative de l'établissement	N	26
	Données manquantes	0
	AUVERGNE-RHONE-ALPES	4 (15.4%)
	GRAND-EST	2 (7.7%)
	HAUTS-DE-FRANCE	4 (15.4%)
	ILE-DE-FRANCE	5 (19.2%)
	NORMANDIE	1 (3.8%)
	PAYS-DE-LA-LOIRE	1 (3.8%)
	PACA	2 (7.7%)
	DOM-TOM	7 (26.9%)

La majorité des établissements dans lesquels un patient a été inclus dans l'AP sont des hôpitaux universitaires (CHU) et des centres de lutte contre le cancer (CLCC).

Les régions de France les plus représentées en nombre de prescripteurs dans cet accès précoce sont les DOM-TOM (26,9%), suivies de l'Île-de-France (19,2%), de l'Auvergne-Rhône-Alpes (15,4%) et des Hauts-de-France (15,4%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

La durée de traitement moyenne pour les patients exposés est de 20,37 mois. Deux patients ont arrêté définitivement leur traitement dans le cadre de cet accès précoce pendant la période de ce rapport. Un patient a arrêté définitivement son traitement le 28/11/2023 pour la raison suivante : « Souhait de revenir à l'ancienne formulation ». Un autre patient a interrompu son traitement le 03/10/2023, puis a repris son traitement le 06/10/2023 avant d'arrêter définitivement le 13/12/2023 pour raison de progression de la maladie.

Pour ce qui est de la posologie à l'initiation, il n'est possible de l'étudier que chez les patients ayant été initiés dans le cadre de l'accès précoce ce qui représente cinq patients dont un seul présente une posologie non-conforme à l'initiation. Dans un cas, le prescripteur a choisi d'utiliser les doses adultes pour son patient de 16 ans pesant 53 kg.

c. Données d'efficacité

Aucun décès n'a été observé chez les patients suivis dans le cadre de cet accès précoce. Sur les dix patients pour lesquels une visite de suivi et une évaluation des signes cliniques ont été

documentées, une seule aggravation des signes cliniques a été observée (patient ayant arrêté son traitement). Trois patients ont présenté au moins une amélioration des signes cliniques et les autres sont restés stables.

Chez les patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'accès précoce, aucun patient n'a été traité par corticothérapie (données manquantes pour un patient qui n'a pas de fiche d'initiation remplie) et aucune modification majeure entre la demande d'accès précoce et la visite d'initiation n'a été déclarée (données manquantes pour deux patients).

d. Données de qualité de vie

Les données de qualité de vie ont été décrites sur la population des patients exposés, ayant initié leur traitement dans le cadre de l'AP, ce qui correspond à cinq patients.

Cependant, les données de qualité de vie ne sont disponibles, au moment du cut-off, que pour deux patients :

- Pour un patient, au moment de l'initiation du traitement (questionnaire destiné aux parents complété)
- Pour un autre patient, au moment de l'initiation du traitement (questionnaires destinés aux parents et au patient complétés) et au suivi M1 (questionnaires destinés aux parents et au patient complétés)

Aucun questionnaire n'a été complété lors du suivi à M2.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Un effet indésirable (grave) relié au traitement (progression de la maladie) a été observé pendant la période du rapport, il s'agit d'un effet attendu avec dabrafenib et trametinib. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié lors de l'évaluation des données de pharmacovigilance enregistrées pendant la période du rapport. Les données de pharmacovigilance recueillies sont en accord avec le profil de sécurité connu du Dabrafenib et Trametinib dans l'indication de l'accès précoce et tel que décrit dans le RCP Européen de cette indication.

3- Conclusion

Un seul patient sur les 35 patients exposés est atteint d'un gliome de haut grade. Les centres prescripteurs sont répartis relativement uniformément sur le territoire métropolitain français avec le plus d'inclusions dans les DOM-TOM. La majorité des patients de l'accès précoce ont été initiés dans le cadre de l'accès compassionnel (29 patients sur 35 patients inclus).

Peu de patients ont été initiés lors de l'accès précoce ce qui rend difficile l'analyse des données de corticothérapie et de qualité de vie pour ce premier rapport périodique de l'accès précoce. Toutefois, il est à noter qu'aucun décès n'a été observé dans le cadre de cet accès précoce et que deux patients ont arrêté leur traitement.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié lors de l'évaluation des données de pharmacovigilance enregistrées pendant la période du rapport. Les données de pharmacovigilance recueillies sont en accord avec le profil de sécurité connu du dabrafenib et trametinib dans l'indication de l'accès précoce et tel que décrit dans le RCP Européen de cette indication.