

Public Summary SwissPAR du 29.12.2022

Koselugo[®] (principe actif: sélumétinib)

Autorisation en Suisse pour une durée limitée: 29.07.2022

Médicament (gélules) destiné au traitement des neurofibromatoses de type 1 chez les enfants et les adolescents âgés de 3 ans et plus

À propos du médicament

Le médicament Koselugo, dont le principe actif est le sélumétinib, est utilisé pour le traitement des neurofibromatoses de type 1 (NF1) et des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables chez les enfants et les adolescents âgés de 3 ans et plus.

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie rare d'origine génétique. Elle est liée à des mutations au niveau du gène NF1 suppresseur de tumeur qui code pour la protéine neurofibromine 1.

Les signes précoces d'une NF1 sont l'apparition de taches café au lait¹ et d'une hyperpigmentation² générale de la peau au cours des deux premières années de la vie. Un tiers des patients atteints de NF1 présentent des neurofibromes plexiformes (croissance en réseau).

Les neurofibromes superficiels sont bénins et n'ont pas besoin d'être retirés, sauf s'ils sont à l'origine de symptômes. Chez les patients atteints de NFP, le traitement standard est l'ablation chirurgicale. Néanmoins, souvent,

on ne peut pas recourir à ce traitement du fait de l'atteinte des nerfs et du risque associé de lésions nerveuses ou de saignements graves.

Cette maladie étant une maladie rare qui met en danger la vie des patients, Koselugo a été autorisé en tant que médicament orphelin (*Orphan Drug*). Les médicaments orphelins sont des médicaments importants contre des maladies rares.

Koselugo a été autorisé en vertu de l'article 13 de la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh). Cela signifie que le médicament est déjà autorisé dans un autre pays ayant institué un contrôle des médicaments équivalent. Pour autant que certaines exigences particulières soient respectées, Swissmedic prend dans ce cas en considération les résultats des vérifications effectuées par l'autorité étrangère de contrôle des médicaments concernant la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament en question ainsi que la mesure dans laquelle ces résultats sont transposables à la Suisse.

¹ Taches café au lait : taches cutanées marron clair uniformément pigmentées de différentes tailles qui peuvent apparaître sur tout le corps.

² Hyperpigmentation : en cas d'hyperpigmentation, la peau est plus foncée du fait d'une concentration anormalement élevée de mélanine (pigment de la peau).

La prise en considération des résultats de procédures d'autorisation étrangères vise à contribuer à ce que des médicaments déjà autorisés à l'étranger soient mis le plus rapidement possible à la disposition des patients en Suisse.

Pour autoriser Koselugo en Suisse, Swissmedic a repris des parties de l'examen mené

par l'autorité américaine (FDA) en vue de l'autorisation du médicament.

Aussi Swissmedic renvoie-t-il en plus à l'Assessment Report et au rapport succinct de l'autorité de référence dans le Swiss Public Assessment Report (SwissPAR) et dans le Public Summary SwissPAR établi à partir de ce dernier :

(www.fda.gov)

Action

Le principe actif sélumétinib est un « inhibiteur de MEK ». Il agit en bloquant certaines

protéines dont on sait qu'elles jouent un rôle dans la croissance des cellules tumorales.

Administration

Koselugo, dont le principe actif est le sélumétinib, est un médicament soumis à ordonnance qui est autorisé en gélules aux doses de 10 mg et 25 mg.

La dose à prendre dépend de la surface corporelle du patient. Celle-ci est mesurée en

mètres carrés (m²) et calculée par le médecin en fonction de la taille et du poids.

Les gélules doivent être avalées entières avec un peu d'eau et ne doivent pas être ouvertes, dissoutes ou croquées.

Efficacité

L'efficacité de Koselugo a été évaluée dans le cadre de l'étude SPRINT menée sur 50 patients âgés de 3,5 à 17,4 ans présentant des NFP inopérables liés à une NF1.

Les patients ont reçu Koselugo deux fois par jour pendant des cycles thérapeutiques de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Le critère d'évaluation principal dans le cadre de l'évaluation primaire³ était le taux de réponse globale (TRG), défini comme la proportion (pourcentage) de patients présentant une réponse complète (définie

comme la disparition du NFP cible) ou une réponse partielle confirmée (définie comme une diminution d'au moins 20 % du volume du NFP, confirmée par une évaluation tumorale dans les 3 à 6 mois). Le TRG, le critère d'évaluation primaire de l'efficacité, était de 66 %. Les 66 % de patients ayant présenté une réponse ont tous manifesté une réponse partielle, c'est-à-dire une réduction d'au moins 20 % du volume du NFP. Le délai médian⁴ jusqu'au début de la réponse était de 7,2 mois.

³ Évaluation primaire : l'évaluation primaire porte sur le critère d'évaluation principal d'une étude clinique. Le critère d'évaluation principal est l'objectif suprême de l'étude, défini avant son début. Lorsque le critère d'évaluation principal est rempli ou dépassé, l'étude prouve que le traitement est efficace. Les critères d'évaluation secondaires portent en revanche sur d'autres effets qui ne prouvent pas incontestablement l'efficacité ou ne permettent pas de tirer de conclusion

claire quant au véritable critère cible (critère d'évaluation principal).

⁴ Valeur médiane : valeur située précisément au milieu d'une série de données, de sorte qu'elle sépare cette série en deux parties égales. Une moitié des valeurs de la série est toujours inférieure à la valeur médiane, tandis que l'autre est toujours supérieure.

Précautions, effets indésirables et risques

Koselugo ne doit pas être utilisé en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : vomissements, éruption cutanée, douleurs abdominales, diarrhée, nausées, sécheresse cutanée, douleurs musculo-squelettiques, fatigue, fièvre, inflammations de la muqueuse buccale, maux de tête, douleurs à la déglutition, inflammations du lit des ongles, démangeaisons, toux, dermatite

(réaction inflammatoire de la peau), constipation, nez bouché, chute des cheveux et modification de la couleur des cheveux.

Les effets indésirables de Koselugo pertinents en termes de sécurité sont les troubles de la vision, la modification des selles, les dommages cutanés et les troubles cardiaques.

Toutes les précautions applicables ainsi que les risques et les autres effets indésirables possibles sont énumérés dans l'information destinée aux patients (notice d'emballage) ainsi que dans l'information professionnelle.

Justification de la décision d'autorisation

En Suisse, aucun traitement systémique⁵ n'est actuellement autorisé pour les patients atteints de NF1. Par conséquent, il existe un large besoin médical insatisfait, notamment compte tenu des troubles importants.

L'étude SPRINT a mis en évidence des TRG significatifs. Cependant, les données relatives à la survie sans progression (PFS⁶) ne sont pas encore pertinentes et ne permettent pas de déterminer si le TRG entraîne une prolongation de la PFS. Par ailleurs, les données sur la sécurité à long terme font encore défaut. De plus, une autre forme d'administration (granulés), mieux adaptée aux enfants plus jeunes, est en cours d'évaluation. La formu-

lation actuelle en gélules peut s'avérer problématique, en particulier pour les enfants de moins de 6 ans qui ne sont pas capables d'avaler les gélules entières.

Comme toutes les études cliniques n'étaient pas disponibles ou terminées au moment de la procédure d'autorisation, le médicament Koselugo a été autorisé en Suisse pour une durée limitée (art. 9a LPT^h). L'autorisation à durée limitée est impérativement liée à la soumission des données exigées par Swissmedic en temps opportun. Une fois ces charges satisfaites, l'autorisation à durée limitée peut être transformée en autorisation ordinaire si l'évaluation des résultats met en lumière un rapport bénéfice-risque positif.

Informations complémentaires sur le médicament

Information pour les personnes exerçant une profession médicale : [information professionnelle de Koselugo®](#)

Information destinée aux patients (notice d'emballage) : [information destinée aux patients de Koselugo®](#)

Les professionnels de santé sont là pour répondre à toute autre question.

⁵ Traitement systémique : contrairement à un traitement local (traitement au niveau du site de la maladie), le traitement systémique implique de traiter l'ensemble de l'organisme pour lutter contre une maladie.

⁶ PFS : survie sans progression (« *progression-free survival* » ou PFS, en anglais) : délai entre le début d'un traitement ou d'une étude clinique et le début de la progression de la maladie ou le décès du patient.

Les présentes informations sont basées sur les informations disponibles à la date de publication du SwissPAR. Les nouvelles connaissances concernant le médicament autorisé ne sont pas intégrées dans le Public Summary SwissPAR.

Les médicaments autorisés en Suisse sont sous la surveillance de Swissmedic. Swissmedic prendra les mesures qui s'imposent en cas de constatation de nouveaux effets indésirables ou en présence d'autres signaux de sécurité. De plus, Swissmedic recensera et publiera toute nouvelle connaissance susceptible d'avoir un impact sur la qualité, l'action ou la sécurité d'emploi de ce médicament. Au besoin, l'information sur le médicament sera adaptée.