

***Koselugo*[®] (sélumétinib) remboursé en France pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints de neurofibromes plexiformes liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1)**

Premier traitement approuvé dans cette indication ^{1,3}

Paris, le 16 août 2023 – Alexion, l'entité d'AstraZeneca dédiée aux maladies rares, annonce aujourd'hui avoir obtenu le remboursement de *Koselugo** (sélumétinib) en monothérapie 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 et plus ².

Le remboursement de *Koselugo* représente une étape significative dans la prise en charge de la NF1, en tant que premier et seul traitement disponible dans le traitement des NFP symptomatiques inopérables liés à la NF1 ³. La NF1 est une maladie génétique qui touche entre un individu sur 3 000 et un individu sur 6 000 dans le monde ³. Les NFPs sont des tumeurs bénignes qui se développent le long des nerfs périphériques chez 20 à 50% des patients NF1 ³. Ces tumeurs peuvent causer des symptômes tels que des déformations du visage, un dysfonctionnement moteur, des douleurs, un dysfonctionnement des voies respiratoires, une déficience visuelle ou un dysfonctionnement vésical ou intestinal ⁴⁻⁸.

« Nous nous réjouissons pleinement du remboursement de ce nouveau médicament qui permet enfin d'offrir un traitement à des enfants inopérables n'ayant jusqu'alors aucune option thérapeutique médicamenteuse à leur disposition » a déclaré **Jean Michel Dubois, président de l'Association Neurofibromatoses et Recklinghausen**.

« L'une des complications majeures de la neurofibromatose 1 sont les neurofibromes plexiformes : complication par leurs conséquences fonctionnelles, le fardeau qu'elles représentent et leur potentiel de transformation maligne. Nous attendions tous, patients et professionnels, un traitement là où la médecine et la chirurgie étaient en impasse. L'arrivée de *Koselugo* change la donne modifiant la prise en charge des enfants et ouvrant l'espoir vers d'autres indications » a déclaré **Pr Pierre Wolkenstein, dermatologue et coordonnateur du centre de référence des neurofibromatoses à l'hôpital Henri-Mondor à Créteil**.

Le remboursement du médicament orphelin *Koselugo* fait suite à la publication de l'avis de la Commission de la Transparence de janvier 2022 ³. En 2020, le traitement avait obtenu des autorisations temporaires d'utilisation nominative et de cohorte en France, et en juin 2021, une autorisation de mise sur le marché européenne conditionnelle de l'Agence européenne du médicament ^{1;9}. La spécialité était depuis cette date disponible dans le cadre d'un accès précoce post AMM.

« Améliorer la vie des patients atteints de maladies rares est notre raison d'être depuis plus de 30 ans. Le remboursement de *Koselugo* est une étape importante faisant suite à notre intégration au groupe AstraZeneca et renforce notre rôle de pionnier dans la mise à disposition de traitements pour les patients atteints de maladies rares » a déclaré **Céline Khalifé, Directrice Générale d'Alexion, France, Belgique, et Luxembourg**.

L'étude clinique SPRINT de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance du sélumétinib chez les enfants âgés de 2 à 18 ans** présentant une NF1 avec un ou plusieurs NFPs symptomatiques et

*: 10 mg & 25 mg, gélules

inopérables^{1,3}. Cette dernière a démontré un taux de réponse objective (TRO) au traitement par *Koselugo* en monothérapie orale biquotidienne de 66% (33 patients sur 50 ayant eu une réduction du volume tumoral \geq 20% du NFP confirmé par IRM) chez des patients pédiatriques atteints de NFPs liés à la NF1¹⁰. Les effets indésirables les plus fréquents lors des études cliniques évaluant la molécule étaient : vomissements, rash, créatine phosphokinase sanguine (CPK) augmentée, diarrhées, nausées, événements asthéniques, sécheresse cutanée, fièvre, rash acnéiforme, hypoalbuminémie, aspartate aminotransférase augmentée et périonyxis¹⁰.

Informations complémentaires

Neurofibromatoses de type 1 (NF1)

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique causée par une mutation spontanée ou héréditaire du gène NF1¹¹. La NF1 peut être associée à de nombreux symptômes dont l'apparition sur la peau de taches dites « café au lait », des troubles du neurodéveloppement, l'apparition de bosses molles sur et sous la peau (neurofibromes cutanés et sous-cutanés.), des troubles du développement osseux, etc. Les NFPs sont des tumeurs bénignes qui se développent le long des nerfs périphériques chez 20 à 50% des patients NF1, et apparaissent au cours de l'enfance. Ils sont associés à des complications de degrés de gravité variables en fonction de leur localisation et de leur volume. Ces tumeurs peuvent causer des symptômes tels que des déformations du visage, un dysfonctionnement moteur, des douleurs, une obstruction des voies respiratoires, une déficience visuelle ou un dysfonctionnement vésical ou intestinal⁵. Les NFPs peuvent également se transformer en tumeurs malignes qui peuvent engager le pronostic vital du patient¹².

***Koselugo* (sélumétinib)**

Koselugo (sélumétinib) est le premier et le seul traitement approuvé par la Commission Européenne pour le traitement en monothérapie des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques et inopérables chez les patients pédiatriques atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1) âgés de trois ans et plus¹³.

Koselugo inhibe spécifiquement les enzymes MEK (*mitogen activated protein kinase kinase*) 1 et 2, qui sont impliquées dans la stimulation de la croissance des cellules. Ces enzymes sont anormalement activées chez les patients atteints de NF1, ce qui entraîne une croissance non-régulée des cellules, entraînant la formation de tumeurs. En inhibant ces enzymes, *Koselugo* ralentit la croissance des cellules tumorales.

Koselugo est approuvé aux États-Unis, dans l'Union européenne (UE), au Japon, en Chine et dans plusieurs autres pays pour le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients pédiatriques. *Koselugo* a par ailleurs obtenu la désignation de médicament orphelin aux États-Unis, dans l'UE, au Japon, en Russie, en Suisse, en Corée du Sud, à Taiwan et en Australie.

** : L'indication de l'AMM inclut uniquement les patients de 3 à 18 ans

Alexion

Alexion, AstraZeneca Rare Disease, est l'entité d'AstraZeneca dédiée aux maladies rares, créée à la suite de l'acquisition en 2021 d'Alexion Pharmaceuticals, Inc. En tant que leader des maladies rares depuis 30 ans, Alexion se concentre sur la découverte, le développement et la commercialisation de médicaments qui changent la vie de patients et de familles touchés par des maladies rares impactant gravement leurs conditions de vie. Alexion concentre ses efforts de recherche sur de nouvelles molécules et cibles dans la cascade du complément. Ses projets de développement sont axés sur l'hématologie, la néphrologie, la neurologie, les troubles métaboliques, la cardiologie, et l'ophtalmologie. Basée à Boston, dans le Massachusetts, Alexion a des bureaux dans le monde entier et sert des patients dans plus de 50 pays. Plus d'informations sont disponibles sur <https://alexionpharma.fr>

AstraZeneca

AstraZeneca (LSE/STO/Nasdaq : AZN) est une société biopharmaceutique internationale à vocation scientifique qui se concentre sur la découverte, le développement et la commercialisation de médicaments sur ordonnance dans les domaines de l'oncologie, des maladies rares et de la biopharmacie, notamment pour les maladies cardiovasculaires, rénales, métaboliques, respiratoires et immunologiques. Basée à Cambridge, au Royaume-Uni, AstraZeneca est présente dans plus de 100 pays et ses médicaments innovants sont utilisés par des millions de patients dans le monde. Pour plus d'informations, veuillez consulter le site astrazeneca.fr et suivre la société sur Twitter @AstraZenecaFR.

Contact presse

Nathan Lefievre +33 7 76 15 73 85, nlefièvre@apcoworldwide.com

Références :

1. European Medicines Agency, Koselugo, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/koselugo>
2. Ministère de la Santé et de la Prévention, Ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique, *Arrêté du 7 août 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux*, Journal Officiel n°0185 du 11 août 2023, https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000047956898?init=true&page=1&query=Koselugo&searchField=ALL&tab_selection=all
3. HAS, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19432_KOSELUGO_PIC_INS_AvisD%C3%A8f_CT19432.pdf, (site consulté en novembre 2022)
4. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014;13:834-43. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
5. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of sélumétinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016;375:2550-2560. doi: 10.1056/NEJMoa1605943.
6. Mayo Clinic. Neurofibromatosis. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/neurofibromatosis/symptoms-causes/syc-20350490>. (site consulté en novembre 2022).

** : L'indication de l'AMM inclut uniquement les patients de 3 à 18 ans

7. NHS. Neurofibromatosis Type 1, Symptoms. <https://www.nhs.uk/conditions/neurofibromatosis-type1/symptoms>. (site consulté en novembre 2022).
8. Gross AM, et al. Sélumétinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.
9. Ministère de la Santé et des Solidarités, Référentiel codes des ATU, https://sante.gouv.fr/IMG/xlsx/tableau_codage_par_indication_post-atu.xlsx
10. European Medicines Agency. *Koselugo summary of product characteristics*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_fr.pdf (site consulté en mai 2023)
11. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet*. 2001;68:1110-1118. Accessed March 2022.
12. Evans DGR, Ingham SL. Reduced Life Expectancy Seen in Hereditary Diseases Which Predispose to Early Onset Tumors. *Appl Clin Genet*. 2013;6:53-61.
13. *Koselugo* (sélumétinib) [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2020

** : L'indication de l'AMM inclut uniquement les patients de 3 à 18 ans