MENTIONS LEGALES

KOSELUGO® 10 mg & 25 mg, gélules

Sélumétinib

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Koselugo 10 mg, gélules
Koselugo 25 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Koselugo 10 mg, gélules
Chaque gélule contient 10 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate).

Koselugo 25 mg, gélules
Chaque gélule contient 25 mg de sélumétinib (sous forme d'hydrogénosulfate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Koselugo 10 mg, gélules
Gélule de taille 4 (environ 14 mm × 5 mm) de couleur blanche à blanchâtre, opaque, scellée par une bande centrale et portant l'inscription « SEL 10 » à l'encre noire.

Koselugo 25 mg, gélules
Gélule de taille 4 (environ 14 mm × 5 mm) de couleur bleue, opaque, scellée par une bande centrale et portant l'inscription « SEL 25 » à l'encre noire.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Koselugo est indiqué en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Koselugo doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de tumeurs liées à la NF1.

Posologie
La dose recommandée de Koselugo est de 25 mg/m^2 de surface corporelle (SC), administrée par voie orale deux fois par jour (environ toutes les 12 heures).

La posologie chez les patients adultes et pédiatriques est adaptée en fonction de la SC (mg/m^2) et arrondie au palier de 5 mg ou 10 mg le plus proche (jusqu'à une dose maximale par prise de 50 mg). Différents dosages de Koselugo, gélules peuvent être combinés pour atteindre la dose souhaitée (tableau 1).

Tableau 1. Dose recommandée en fonction de la surface corporelle pour la formulation gélules

Surface corporelle (SC) [a]	Dose recommandée
0,55 – 0,69 m^2	20 mg le matin et 10 mg le soir
0,70 – 0,89 m^2	20 mg deux fois par jour
0,90 – 1,09 m^2	25 mg deux fois par jour
1,10 – 1,29 m^2	30 mg deux fois par jour
1,30 – 1,49 m^2	35 mg deux fois par jour
1,50 – 1,69 m^2	40 mg deux fois par jour
1,70 – 1,89 m^2	45 mg deux fois par jour
≥ 1,90 m^2	50 mg deux fois par jour

[a] La dose recommandée (formulation gélules) pour les patients dont la SC est inférieure à 0,55 m^2 n'a pas été établie.

Le traitement par Koselugo se poursuivra tant qu'un bénéfice clinique sera observé, ou jusqu'à la progression des NFP ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Oubli de dose
En cas d'oubli d'une dose de Koselugo, le patient ne doit prendre la dose oubliée que s'il reste plus de 6 heures avant la prochaine dose prévue.

Vomissements
En cas de vomissements après l'administration de Koselugo, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire mais poursuivre avec la prochaine dose prévue.

Ajustements posologiques
Une réduction de la dose et/ou une interruption temporaire ou définitive du traitement par sélumétinib peuvent être nécessaires en fonction de la sécurité et de la tolérance du patient (voir rubriques 4.4 et 4.8).
Les réductions posologiques recommandées figurent dans le tableau 2. Celles-ci peuvent nécessiter le fractionnement de la dose quotidienne en deux prises de gélules de différents dosages ou la prise d'une seule dose quotidienne.

Tableau 2. Réductions posologiques recommandées pour la formulation gélules en cas d'effets indésirables

Surface corporelle (SC)	Dose initiale de Koselugo[a] (mg/deux fois par jour)	Première réduction posologique (mg/dose)		Seconde réduction posologique (mg/dose)[b]	
		Matin	Soir	Matin	Soir
0,55 – 0,69 m^2	20 mg le matin et 10 mg le soir	10	10	10 mg une fois par jour	
0,70 – 0,89 m^2	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m^2	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m^2	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m^2	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m^2	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m^2	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m^2	50	35	35	25	25

[a] En fonction de la SC comme indiqué dans le tableau 1.
[b] Il faut arrêter définitivement le traitement chez les patients ne tolérant pas Koselugo malgré deux réductions posologiques.

Les modifications posologiques pour la gestion des effets indésirables associés à ce médicament sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Grade CTCAE*	Modification posologique recommandée
Grade 1 ou 2 (tolérable peut être pris en charge avec un traitement symptomatique seul)	Poursuivre le traitement et surveiller en fonction du tableau clinique.
Grade 2 (intolérable – ne peut être pris en charge avec un traitement symptomatique seul) ou **Grade 3**	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité ait atteint le grade 0 ou 1 et réduire d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir tableau 2).
Grade 4	Interrompre le traitement jusqu'à ce que la toxicité ait atteint le grade 0 ou 1 et réduire d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir tableau 2). Envisager l'arrêt du traitement.

* Classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

Modification posologique recommandée en cas de réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)
En cas de réduction asymptomatique de la FEVG de ≥ 10 points de pourcentage par rapport à la valeur initiale pour atteindre une valeur en dessous de la limite inférieure de la normale (LIN) le traitement par sélumétinib doit être interrompu jusqu'à résolution. Une fois la résolution obtenue, sélumétinib doit être réduit d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir tableau 2).

Chez les patients qui présentent une réduction symptomatique de la FEVG ou une réduction de grade 3 ou 4, sélumétinib doit être arrêté et un cardiologue doit être consulté rapidement (voir rubrique 4.4).

Modification posologique recommandée en cas de toxicités oculaires

Chez les patients présentant un décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR) ou une rétinopathie séreuse centrale (RSC) avec diminution de l'acuité visuelle, le traitement par sélumétinib doit être interrompu jusqu'à résolution ; réduire d'un niveau de dose à la reprise du traitement (voir tableau 2). Chez les patients présentant un DEPR ou une RSC sans diminution de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique doit être réalisé toutes les 3 semaines jusqu'à résolution. Chez les patients présentant une occlusion veineuse rétinienne (OVR), le traitement par sélumétinib doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.4).

Ajustements posologiques en cas de co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4 ou du CYP2C19
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 ou du CYP2C19 n'est pas recommandée et des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées. Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A4 ou du CYP2C19 doit être co-administré, il est recommandé de réduire la dose de Koselugo comme suit :

- si la posologie est de 25 mg/m2 deux fois par jour, réduire la dose à 20 mg/m2 deux fois par jour ;
- si la posologie est de 20 mg/m2 deux fois par jour, réduire la dose à 15 mg/m2 deux fois par jour (voir tableau 4 et rubrique 4.5).

Tableau 4. Dose recommandée pour atteindre 20 mg/m^2 ou 15 mg/m^2 deux fois par jour (formulation gélules)

Surface Corporelle	**20 mg/m^2 deux fois par jour (mg/dose)**		**15 mg/m^2 deux fois par jour (mg/dose)**	
	Matin	**Soir**	**Matin**	**Soir**
0,55 – 0,69 m^2	10	10	10 mg une fois par jour	
0,70 – 0,89 m^2	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m^2	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m^2	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m^2	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m^2	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m^2	35	35	30	25
≥ 1,90 m^2	40	40	30	30

Populations particulières
Insuffisance rénale
D'après les études cliniques, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou chez ceux avec une maladie au stade terminal (IRT) (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
D'après les études cliniques, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, la dose de départ doit être réduite à 20 mg/m^2 de SC, deux fois par jour (voir tableau 4). Koselugo est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Origine ethnique
Une exposition systémique accrue a été observée chez des sujets adultes asiatiques, même s'il existe une très grande similitude avec les sujets occidentaux après correction en fonction du poids. Aucun ajustement spécifique de la dose de départ n'est recommandé chez les patients asiatiques mais ces derniers doivent être surveillés attentivement afin de détecter d'éventuels effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Koselugo gélules chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée
La sécurité et l'efficacité de Koselugo chez les adultes de 65 ans et plus atteints de NF1 avec NFP n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est actuellement disponible chez les patients de 65 ans et plus atteints de NF1 avec NFP.

Mode d'administration
Koselugo est destiné à être administré par voie orale. Il peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Elles ne doivent pas être croquées, dissoutes ou ouvertes, car cela pourrait altérer la libération du médicament et affecter l'absorption du sélumétinib.

Koselugo ne doit pas être administré aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas avaler la gélule entière. Les patients doivent être évalués avant le début du traitement afin de déterminer leur capacité à avaler une gélule. Les techniques habituelles pour avaler un médicament doivent apparaître suffisantes pour permettre la déglutition des gélules de sélumétinib. Si un patient a des difficultés pour avaler une gélule, il est possible de l'orienter vers un professionnel de santé approprié tel qu'un orthophoniste afin de trouver des méthodes adaptées à ce patient. Koselugo est également disponible en granulés. Des doses appropriées de Koselugo granulés peuvent être prescrites aux patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 7 ans, ainsi qu'aux patients plus âgés ayant des difficultés à avaler (voir le RCP de Koselugo granulés).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)
Dans l'étude clinique SPRINT, 26 % des patients pédiatriques ont présenté une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection, avec un délai médian jusqu'à l'apparition de la réduction de la FEVG au grade CTCAE maximum de 232 jours. Une réduction de la FEVG a été rapportée chez les patients pédiatriques et adultes. Un faible nombre de cas graves de réduction de la FEVG associés au sélumétinib a été rapporté chez des patients pédiatriques ayant participé à un programme d'accès précoce (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant des antécédents d'altération de la fonction ventriculaire gauche ou une valeur initiale de la FEVG en dessous de la LIN de l'établissement n'ont pas été étudiés. La FEVG doit être évaluée par échocardiographie avant le début du traitement afin d'établir les valeurs initiales. Avant de démarrer un traitement par sélumétinib, les patients doivent avoir une fraction d'éjection au-dessus de la LIN de l'établissement.

Pendant le traitement, la FEVG doit être évaluée tous les 3 mois environ, ou plus souvent en fonction du tableau clinique. Une réduction de la FEVG peut être prise en charge par une réduction de dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement (voir rubrique 4.2).

Toxicité oculaire
Il doit être conseillé aux patients de signaler tout nouveau trouble visuel. Des effets indésirables à type de vision trouble ont été rapportés chez des patients recevant du sélumétinib. Dans la population pédiatrique des patients NF1-NFP, des cas asymptomatiques de liquide sous-rétinien ont été identifiés, et un cas unique de rétinopathie a été rapporté (voir rubrique 4.8).
En post-commercialisation, des cas de DEPR/RSC ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Il a été observé des cas isolés de DEPR, de RSC et d'OVR chez des patients adultes présentant différents types de tumeurs, recevant un traitement par sélumétinib en monothérapie et en association avec d'autres médicaments anticancéreux, ainsi que chez un patient pédiatrique présentant un astrocytome pilocytique traité par sélumétinib en monothérapie (voir rubrique 4.8).

Conformément à la pratique clinique, il est recommandé de réaliser un examen ophtalmologique avant le début du traitement et à chaque signalement de nouveaux troubles visuels. Chez les patients présentant un DEPR ou une RSC sans diminution de l'acuité visuelle, un examen ophtalmologique doit être réalisé toutes les 3 semaines jusqu'à résolution. En cas de DEPR ou de RSC avec diminution de l'acuité visuelle, le traitement par sélumétinib doit être interrompu et la dose réduite à la reprise du traitement (voir rubrique 4.2). En cas d'OVR, le traitement par sélumétinib doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Anomalies du bilan hépatique
Des anomalies du bilan hépatique, en particulier des élévations du taux d'ASAT et d'ALAT, peuvent survenir avec le sélumétinib (voir rubrique 4.8). Un bilan hépatique doit être effectué avant le début du traitement par sélumétinib et au moins une fois par mois durant les 6 premiers mois du traitement, puis en fonction du tableau clinique. Les anomalies du bilan hépatique doivent être prises en charge par une réduction de dose ou une interruption temporaire ou définitive du traitement (voir Tableau 2 à la rubrique 4.2).

Affections cutanées et sous-cutanées
Des cas de rash cutané (notamment rash maculopapuleux et rash acnéiforme), de périonyxis et de troubles pileux ont été rapportés très fréquemment dans les études cliniques pivot (voir rubrique 4.8). Les cas de sécheresse cutanée, de modification de la couleur des cheveux ou des poils, de périonyxis et de rash maculo-papuleux étaient plus fréquents chez les enfants plus jeunes (âgés de 3 à 11 ans) et les cas de rash acnéiforme étaient plus fréquents chez les enfants pubères (âgés de 12 à 16 ans) dans l'étude clinique SPRINT.

Supplémentation en vitamine E
Il doit être conseillé aux patients de ne pas prendre de supplément de vitamine E. Les gélules de Koselugo 10 mg contiennent 32 mg de vitamine E sous forme de l'excipient succinate de D-alpha-tocophéryl polyéthylène glycol 1 000 (TPGS). Les gélules de Koselugo 25 mg contiennent 36 mg de vitamine E sous forme de TPGS. Des doses élevées de vitamine E peuvent majorer le risque de saignement chez les patients prenant un traitement concomitant par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (p. ex. warfarine ou acide acétylsalicylique). Les évaluations de la coagulation, notamment de l'INR (*international normalised ratio*, rapport international normalisé) et du TP (taux de prothrombine), doivent être réalisées plus fréquemment afin de déterminer l'opportunité d'un ajustement de la dose de l'anticoagulant ou de l'antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.5).

Risque d'étouffement
Le sélumétinib se présente sous forme de gélule qui doit être avalée entière. Chez certains patients, en particulier les enfants âgés de < 6 ans, il peut y avoir un risque d'étouffement pour des raisons de maturité anatomiques ou psychologiques. Le sélumétinib en gélules ne doit donc pas être administré aux patients qui ne peuvent pas ou ne veulent pas avaler la gélule entière (voir rubrique 4.2). Koselugo est également disponible en granulés. Des doses appropriées de Koselugo granulés peuvent être prescrites aux patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 7 ans, ainsi qu'aux patients plus âgés ayant des difficultés à avaler (voir le RCP de Koselugo granulés).

Femmes en âge de procréer
Koselugo n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte (âgé de ≥ 18 ans) en bonne santé.

Substances actives pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de sélumétinib
La co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (200 mg d'itraconazole deux fois par jour pendant 4 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de 19 % ($IC_{90\,\%}$: 4 ; 35) et 49 % ($IC_{90\,\%}$: 40 ; 59) chez des sujets sains adultes.

La co-administration avec un inhibiteur puissant du CYP2C19 et modéré du CYP3A4 (200 mg de fluconazole une fois par jour pendant 4 jours) a augmenté la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de 26 % ($IC_{90\,\%}$: 10 ; 43) et 53 % ($IC_{90\,\%}$: 44 ; 63) chez des sujets sains adultes.

L'utilisation concomitante d'érythromycine (inhibiteur modéré du CYP3A4) ou de fluoxétine (inhibiteur puissant des CYP2C19/CYP2D6) est susceptible d'augmenter l'ASC du sélumétinib d'environ 30 à 40 % et la C_{max} d'environ 20 %.

La co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple clarithromycine, jus de pamplemousse, kétoconazole par voie orale) ou du CYP2C19 (par exemple, ticlopidine) doit être évitée. Il faut éviter la co-administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (par exemple, érythromycine et fluconazole) ou du CYP2C19 (par exemple, oméprazole).
Si la co-administration ne peut pas être évitée, les patients doivent être surveillés attentivement afin de détecter d'éventuels événements indésirables et la dose de sélumétinib doit être réduite (voir rubrique 4.2 et tableau 4).

Substances actives pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de sélumétinib
La co-administration avec un inducteur puissant du CYP3A4 (600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 8 jours) a diminué la C_{max} et l'ASC du sélumétinib respectivement de 26 % ($IC_{90\,\%}$: -17 ; -34) et 51 % ($IC_{90\,\%}$: -47 ; -54).

Il faut éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple : phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, millepertuis) ou d'inducteurs modérés du CYP3A4 avec Koselugo.

Substances actives dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par le sélumétinib
In vitro, le sélumétinib est un inhibiteur de l'OAT3. Un effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique des substrats de l'OAT3 (par exemple, méthotrexate et furosémide) co-administrés ne peut être exclu (voir rubrique 5.2).

Le TPGS est *in vitro* un inhibiteur de la P-gp et on ne peut exclure des interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec les substrats de la P-gp (par exemple, digoxine ou fexofénadine).

L'effet du sélumétinib sur l'exposition aux contraceptifs oraux n'a pas été évalué. C'est pourquoi l'utilisation additionnelle d'une méthode de contraception barrière doit être recommandée aux femmes utilisant une contraception hormonale (voir rubrique 4.6).

Effet des médicaments diminuant l'acidité gastrique sur le sélumétinib
Les gélules de sélumétinib ne présentent pas une dissolution pH-dépendante. Koselugo peut être utilisé de façon concomitante avec les médicaments modifiant le pH gastrique (par exemple, antagonistes des récepteurs H2 et inhibiteurs de la pompe à protons) sans restriction à l'exception de l'oméprazole qui est un inhibiteur du CYP2C19.

Vitamine E
Les gélules de Koselugo contiennent de la vitamine E sous forme de l'excipient TPGS. Les patients doivent donc éviter de prendre des suppléments de vitamine E et les évaluations de la coagulation doivent être réalisées plus fréquemment chez les patients prenant un traitement concomitant par anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer de ne pas tomber enceintes pendant le traitement par Koselugo. Il est recommandé de pratiquer un test de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant de démarrer le traitement.

Il doit être conseillé aux hommes et aux femmes (en âge de procréer) d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Koselugo et pendant au moins 1 semaine après l'arrêt de celui-ci. Il ne peut être exclu que le sélumétinib puisse diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux, il doit donc être recommandé aux femmes utilisant des contraceptifs hormonaux d'utiliser une contraception barrière en plus (voir rubrique 4.5).

Grossesse
Il n'existe pas de données sur l'utilisation du sélumétinib chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, notamment des cas de mort embryo-fœtale, d'anomalies structurelles et de réduction du poids fœtal (voir rubrique 5.3). Koselugo n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4).

Si une patiente ou la partenaire d'un patient recevant Koselugo tombe enceinte, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement
On ne sait pas si le sélumétinib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Le sélumétinib et son métabolite actif sont excrétés dans le lait de la souris allaitante (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne pouvant être exclu, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Koselugo.

Fertilité
Il n'existe pas de données sur l'effet de Koselugo sur la fertilité humaine. Le sélumétinib n'a pas eu d'impact sur la fertilité ni sur les performances d'accouplement chez des souris mâles et femelles, mais une réduction de la survie embryonnaire a été observée chez des souris femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Koselugo pourrait avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des cas de fatigue, d'asthénie et de troubles visuels ont été rapportés pendant le traitement par sélumétinib et les patients qui présentent ces symptômes doivent faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité du sélumétinib en monothérapie a été évaluée à partir des données de sécurité poolées d'une population de 126 patients pédiatriques (20-30 mg/m² deux fois par jour, gélules), issus de quatre études menées chez des patients présentant une NF1 et ayant des NFP inopérables (pool pédiatrique NF1-NFP), incluant des patients de la phase I de l'étude SPRINT (N = 24), de la strate 1 de la phase II de l'étude SPRINT (N = 50), de la cohorte pédiatrique de l'étude chinoise de phase I (N = 16), de l'étude japonaise de phase I (N = 12) et de l'étude de phase I de l'effet de la nourriture (étude 15, N = 24).

En outre, la sécurité de la formulation granulés a été évaluée chez 36 patients pédiatriques (dose équivalant à 25 mg/m² deux fois par jour, sous forme de granulés) présentant une NF1 et ayant des NFP symptomatiques issus des phases I et II de l'étude SPRINKLE.
La sécurité du sélumétinib en monothérapie a été évaluée chez 137 patients adultes présentant une NF1 et ayant des NFP inopérables (25 mg/m² deux fois par jour, gélules) dans l'étude de phase III KOMET.

La durée totale médiane du traitement par sélumétinib dans le pool pédiatrique NF1-NFP était de 27 mois (intervalle : < 1 mois – 97 mois), 57 % des patients ayant été exposés au traitement par sélumétinib

pendant > 24 mois et 40 % pendant > 36 mois. La durée totale médiane du traitement par sélumétinib dans le pool adulte NF1-NFP était de 12 mois (intervalle : < 1 – 32 mois). Parmi ces patients, 50,4 % ont été exposés au traitement par sélumétinib pendant < 12 mois et les 49,6 % des patients restants ont été exposés au sélumétinib pendant > 12 mois.

Dans le pool pédiatrique NF1-NFP, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (incidence ≥ 40 %), étaient : vomissements (62 %), rash acnéiforme (60 %), diarrhée (56 %), créatine phosphokinase sanguine (CPK) augmentée (54 %), nausées (52 %), périonyxis (50 %), sécheresse cutanée (44 %) et fièvre (44 %). Des effets indésirables ayant conduit à des interruptions du traitement et des réductions de la dose ont été rapportés chez respectivement 61,9 % et 27,8 % des patients. Au total, 47,6 % des patients ont présenté des effets indésirables ayant conduit à une modification de la dose de sélumétinib (interruption du traitement ou réduction de la dose). Les effets indésirables ayant conduit à une modification de la dose de sélumétinib (incidence > 5 %) étaient les vomissements (19,8 %), les périonyxis (15,9 %), les nausées (11,1 %), les diarrhées (8,7 %), la fièvre (6,3%) et les rashs (acnéiformes [5,6 %] et non acnéiformes [5,6 %]). Des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 4,8 % des patients.

Dans l'étude SPRINKLE, à la première date limite de saisie des données (*data cut-off* ou DCO1), la durée totale médiane du traitement par sélumétinib était de 11 mois (intervalle : < 3 mois – < 26 mois). Trente-six patients pédiatriques ont été traités par le sélumétinib sous forme de granulés à une dose équivalant à 25 mg/m² deux fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (incidence ≥ 40 %) étaient la fièvre et la sécheresse cutanée (47 % pour chacun de ces effets) et les périonyxis (44 %). Des événements indésirables ayant conduit à des interruptions du traitement ont été rapportés chez 30,6 % des patients, tandis qu'aucun patient n'a présenté d'événements indésirables ayant conduit à une réduction de la dose. Au total, 22,2 % des patients ont présenté des effets indésirables ayant conduit à une modification de la dose (interruption du traitement ou réduction de la dose). Les effets indésirables ayant conduit à une modification de la dose (incidence > 5 %) étaient les vomissements (11,1 %), la fièvre (11,1 %) et les diarrhées (5,6 %). Aucun patient n'a présenté d'effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement.

Le profil de sécurité observé du sélumétinib en granulés dans l'étude SPRINKLE a été comparable à celui observé avec les données de sécurité poolées des patients pédiatriques traités par le sélumétinib en gélules (pool pédiatrique NF1-NFP).

Dans le pool adulte NF1-NFP, les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus (incidence ≥ 20 %), étaient : rash acnéiforme (55 %), créatine phosphokinase sanguine augmentée (37 %), diarrhée (30 %), rash non acnéiforme (27 %) et vomissements (20 %). Au total, 25,5 % des patients ont présenté des effets indésirables conduisant à une modification de la dose de sélumétinib (interruption du traitement ou réduction de la dose). L'effet indésirable ayant conduit à une modification de la dose (incidence ≥ 5 %) de sélumétinib était la créatine phosphokinase sanguine augmentée (5,8 %). Des effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 1,5 % des patients.

Le profil de sécurité a également été étayé par un pool de données de sécurité issues de 7 études cliniques chez des patients adultes avec différents types de tumeurs (N = 347) et ayant reçu 75 à 100 mg de sélumétinib deux fois par jour.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 5 présente les effets indésirables identifiés dans la population pédiatrique et adulte présentant une NF1 et ayant des NFP inopérables, ainsi que dans la population adulte présentant différents types de tumeurs (voir la note en dessous du tableau 5). La fréquence est déterminée d'après les pools pédiatrique et adulte (N = 126 et N = 137) tels que définis ci-dessus. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels (PT) sont classés par ordre décroissant de fréquence puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à

< 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), y compris les cas isolés.

Tableau 5. Effets indésirables rapportés dans les études NF1-NFP du sélumétinib et dans d'autres études cliniques menées chez des patients adultes avec différents types de tumeurs

SOC MedDRA et terme MedDRA	**Pool pédiatrique[a] (N = 126)**		**Étude KOMET[b] (N = 137)**	
	Fréquence globale (tous grades CTCAE)[c]	**Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus[d]**	**Fréquence globale (tous grades CTCAE)[c]**	**Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus[e]**
Affections oculaires				
Vision trouble^	Fréquent (9 %)	-	Fréquent (4 %)	-
Liquide sous-rétinien^	Fréquent (6 %)	-	-	-
Décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine (DEPR)/rétinopathie séreuse centrale (RSC)^*	Peu fréquent (0,8 %)	-	Peu fréquent (0,6 %)††	-
Occlusion de la veine rétinienne (OVR)* ††	-	-	Peu fréquent (0,3 %)	-
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Dyspnée*	Fréquent (6 %)	-	Fréquent (3 %)	Fréquent (1 %)
Affections gastro-intestinales				
Vomissements^	Très fréquent (62 %)	Fréquent (7 %)	Très fréquent (20 %)	-
Diarrhées^	Très fréquent (56 %)	Très fréquent (10 %)	Très fréquent (30 %)	-
Nausées^	Très fréquent (52 %)	Fréquent (2 %)	Très fréquent (17 %)	-
Stomatite^*	Très fréquent (40 %)	Fréquent (1 %)	Très fréquent (14 %)	Fréquent (1 %)
Constipation	-	-	Très fréquent (10 %)	-
Sécheresse buccale	Fréquent (4 %)	-	Fréquent (6 %)	-
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Rash (acnéiforme) ^*	Très fréquent (60 %)	Fréquent (2 %)	Très fréquent (55 %)	Fréquent (2 %)
Périonyxis^	Très fréquent (50 %)	Très fréquent (10 %)	Très fréquent (17 %)	Fréquent (3 %)
Sécheresse cutanée	Très fréquent (44 %)	Fréquent (1 %)	Très fréquent (13 %)	-
Rash (non acnéiforme)^*	Très fréquent (39 %)	Fréquent (2 %)	Très fréquent (27 %)	Fréquent (1 %)
Troubles pileux^*	Très fréquent (29 %)	-	Très fréquent (18 %)	-
Troubles généraux				
Fièvre	Très fréquent (44 %)	Fréquent (5 %)	Fréquent (5 %)	Fréquent (1 %)
Événement asthénique*	Très fréquent (37 %)	-	Très fréquent (15 %)	-
Œdème périphérique*	Très fréquent (18 %)	-	Très fréquent (16 %)	-
Œdème de la face*	Fréquent (8 %)	-	Fréquent (4 %)	-
Investigations [f]				

SOC MedDRA et terme MedDRA	Pool pédiatrique[a] (N = 126)		Étude KOMET[b] (N = 137)	
	Fréquence globale (tous grades CTCAE)[c]	**Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus[d]**	**Fréquence globale (tous grades CTCAE)[c]**	**Fréquence des événements de grade CTCAE 3 et plus[e]**
CPK sanguine augmentée^	Très fréquent (54 %)	Fréquent (6 %)	Très fréquent (37 %)	Fréquent (7 %)
ASAT augmentée	Très fréquent (37 %)	Fréquent (2 %)	Très fréquent (12 %)	Fréquent (1 %)
Hémoglobine diminuée*	Très fréquent (35 %)	Fréquent (2 %)	Très fréquent (11 %)	Fréquent (2 %)
Albumine sanguine diminuée*	Très fréquent (35 %)	-	Fréquent (2 %)	-
ALAT augmentée	Très fréquent (29 %)	Fréquent (2 %)	Très fréquent (11 %)	Fréquent (1 %)
Fraction d'éjection diminuée^	Très fréquent (21 %)	Fréquent (1 %)	Fréquent (7 %)	Fréquent (1 %)
Créatinine sanguine augmentée	Très fréquent (19 %)	Fréquent (1 %)	Fréquent (2 %)	-
Pression artérielle augmentée*	Très fréquent (11 %)	-	Fréquent (4 %)	Fréquent (2 %)

[a] Les données du pool pédiatrique NF1-NFP (N = 126) proviennent de la phase I de l'étude SPRINT (N = 24), de la strate 1 de la phase II de l'étude SPRINT (N = 50), de la cohorte pédiatrique de l'étude chinoise de phase I (N = 16), de l'étude japonaise de phase I (N = 12) et de l'étude de phase I de l'effet de la nourriture (n = 24). Les pourcentages de fréquence sont arrondis au nombre entier le plus proche.

[b] Les données du pool adulte NF1-NFP proviennent de l'étude KOMET (N = 137). Les pourcentages de fréquence sont arrondis au nombre entier le plus proche.

[c] D'après les Critères Terminologiques Communs pour les Événements Indésirables (CTCAE) de l'Institut National du Cancer, toutes les études ont utilisé la version 5.0 du CTCAE, à l'exception de l'étude pédiatrique SPRINT qui a utilisé la version 4.03 du CTCAE.

[d] Tous les événements étaient de grade CTCAE 3, sauf deux événements de grade CTCAE 4 de CPK sanguine augmentée et un événement de grade CTCAE 4 de créatinine sanguine augmentée. Il n'y a eu aucun décès.

[e] Tous les événements étaient de grade CTCAE 3, sauf un événement de grade CTCAE 4 de fièvre et quatre événements de grade CTCAE 4 de CPK sanguine augmentée. Il n'y a eu aucun décès.

[f] Dans l'étude SPRINT, toutes les anomalies de laboratoire ont été rapportées comme des événements indésirables. Dans les autres études ayant inclus des patients pédiatrique et adulte NF1-NFP, les anomalies de laboratoire n'ont été rapportées comme des événements indésirables que lorsqu'elles répondaient aux critères d'événements indésirables graves (EIG), entraînaient une interruption du traitement ou étaient jugées cliniquement pertinentes par l'investigateur.

CPK = créatine phosphokinase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; ALAT = alanine aminotransférase.

^ Voir « Description d'effets indésirables particuliers »

†† Effets indésirables identifiés dans d'autres études cliniques conduites chez des patients adultes (N = 347), présentant différents types de tumeurs et recevant un traitement par sélumétinib (75 mg deux fois par jour). Ces effets indésirables n'ont pas été rapportés dans la population pédiatrique ou adulte atteinte d'une NF1 avec des NFP inopérables.

*Effets indésirables basés sur des groupements de termes préférentiels (*preferred terms*, PT) individuels :

Événements asthéniques : asthénie, fatigue

Albumine sanguine diminuée : hypoalbuminémie, albumine sanguine diminuée

RSC / DEPR : décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien maculaire, choriorétinopathie, et rétinopathie

Dyspnée : dyspnée d'effort, dyspnée, dyspnée de repos

Œdème de la face : œdème périorbitaire, œdème de la face ($ regroupement uniquement pour le pool pédiatrique)

Œdème de la face : œdème périorbitaire, œdème de la face, gonflement des lèvres, œdème des paupières, gonflement du visage ($ regroupement uniquement pour l'étude KOMET)

Hémoglobine diminuée : anémie, hémoglobine diminuée

Troubles pileux : alopécie, couleur des cheveux ou des poils modifiée

Pression artérielle augmentée : pression artérielle augmentée, hypertension

Œdème périphérique : œdème périphérique, œdème, œdème localisé, gonflement périphérique

Rashs (acnéiformes) : dermatite acnéiforme, acné, folliculite

Rashs (non acnéiformes) : rash prurigineux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash, rash érythémateux, rash maculeux
OVR : trouble vasculaire rétinien, occlusion veineuse rétinienne, thrombose veineuse rétinienne
Stomatite : stomatite, ulcération buccale, aphtes, gonflement gingival

Description d'effets indésirables particuliers

Réduction de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)
Dans le pool pédiatrique NF1-NFP (N = 126), une réduction de la FEVG (PT : fraction d'éjection diminuée) a été rapportée chez 26 patients (21 %) ; parmi eux, chez 25 patients (19,8 %), l'effet indésirable (ADR) rapporté était de grade CTCAE 2 et chez un patient (0,8 %), l'effet indésirable était de grade CTCAE 3. Chez quatre patients (3,2 %), la diminution de la FEVG a conduit à une réduction de la dose et chez deux patients (1,6 %), la diminution de la FEVG a conduit à une interruption du traitement. Au moment de l'analyse, 20 des 26 patients s'étaient rétablis. Le délai médian jusqu'à l' apparition de la réduction de la FEVG au grade CTCAE maximum était de 283 jours (durée médiane de 110,5 jours).

Dans le pool adulte NF1-NFP (N = 137), une réduction de la FEVG (PT : fraction d'éjection diminuée) a été rapportée chez 10 patients (7 %) ; parmi eux, chez 1 patient (0,7 %), l'effet indésirable (ADR) rapporté était de grade CTCAE 3. Chez 2 patients (1,5 %), la diminution de la FEVG a conduit à une interruption du traitement. Au moment de l'analyse, 7 des 10 patients s'étaient rétablis. Le délai médian jusqu'à l' apparition de la réduction de la FEVG au grade CTCAE maximum était de 169 jours (environ 6 mois) [durée médiane de 112,5 jours (environ 4 mois)].

Les patients présentant initialement une FEVG en dessous de la LIN de l'établissement n'ont pas été inclus dans les études pivots. En outre, un faible nombre de cas graves de réduction de la FEVG associés au sélumétinib ont été rapportés chez des patients pédiatriques ayant participé à un programme d'accès précoce. Pour la prise en charge clinique d'une diminution de la FEVG (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Toxicité oculaire
Dans le pool pédiatrique NF1-NFP (N = 126), des événements de vision floue de grades CTCAE 1 et 2 ont été rapportés chez 11 patients (9 %). Deux patients (1,6 %) ont nécessité une interruption du traitement. Au moment de l'analyse, 10 des 11 patients s'étaient rétablis. Des événements de liquide sous-rétinien transitoires asymptomatiques de grade CTCAE 1 ont été observés chez 8 patients (6,3 %) ; aucun des patients n'a développé de rétinopathie ou autre effet indésirable oculaire. Aucun patient n'a requis de modification de la dose administrée et tous les événements sauf un ont été résolus. Un autre patient pédiatrique (0,8 %) a rapporté un événement de rétinopathie de grade CTCAE 1, et l'événement a été résolu sans modification de la dose administrée.

Dans le pool adulte NF1-NFP (N = 137), un événement de vision floue de grade CTCAE 1 a été rapporté chez 5 patients (4 %). Un patient (0,7 %) a nécessité une interruption du traitement. Tous les événements ont été pris en charge sans réduction de dose et, au moment de l'analyse, les 5 patients s'étaient rétablis.

En post-commercialisation, des cas de DEPR/RSC, des cas de décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, choriorétinopathie séreuse centrale, décollement rétinien séreux, rétinopathie séreuse, et de décollement de la rétine ont été rapportés. Étant donné que ces effets indésirables sont signalés à titre volontaire au sein d'une population dont la taille est inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Pour la prise en charge de nouveaux troubles visuels (voir rubriques 4.2 et 4.4).

De plus, un événement à type de DEPR a été rapporté chez un patient pédiatrique recevant le sélumétinib en monothérapie (25 mg/m^2 deux fois par jour) pour un astrocytome pilocytique affectant les voies optiques dans une étude pédiatrique à promotion externe (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Périonyxis
Dans le pool pédiatrique NF1-NFP (N = 126), un périonyxis a été rapporté chez 63 patients (50 %). Le délai médian jusqu'à la première apparition d'un événement de périonyxis de grade CTCAE maximum était de 375 jours (environ 12 mois) et la durée médiane des événements était de 55 jours (environ 2 mois). Chez la majorité des patients (51 patients, 40,5 % du pool pédiatrique NF1-NFP), l'événement était de grade CTCAE maximum 1 ou 2. Des événements de grade ≥ 3 sont survenus chez 12 patients (10 %). Dix-huit patients (14,3 %) ont nécessité une interruption du traitement en raison d'effets indésirables à type de périonyxis et 9 patients (7,1 %) ont présenté un périonyxis ayant conduit à une réduction de la dose.
Chez un patient (0,8 %), l'événement a conduit à l'arrêt du traitement.

Dans le pool adulte NF1-NFP (N = 137), un périonyxis a été rapporté chez 23 patients (17 %). Le délai médian jusqu'à la première apparition du périonyxis de grade CTCAE maximum était de 206 jours (environ 7 mois) et la durée médiane de l'événement était de 63 jours (environ 2 mois). Dix-neuf patients (13,9 %) ont présenté des événements de grade CTCAE 1 ou 2. Des événements de grade 3 sont survenus chez 4 patients (3 %). Un patient (0,7 %) a nécessité une interruption du traitement en raison d'un périonyxis, et 3 patients (2,2 %) ont présenté un événement de périonyxis ayant conduit à une réduction de la dose. Aucun des patients n'a dû interrompre le traitement en raison du périonyxis. Au moment de l'analyse, 11 des 23 patients s'étaient rétablis.

Augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine
Des effets indésirables de type CPK sanguine augmentée sont survenus chez 68 patients (54 %) du pool pédiatrique NF1-NFP (N = 126). Le délai médian jusqu'à la première apparition de l'augmentation de la CPK de grade CTCAE maximum était de 112 jours (environ 4 mois) et la durée médiane des événements de grade CTCAE maximum était de 126 jours (environ 4 mois). Dans la majorité des cas (61 cas, 48,4 % du pool pédiatrique NF1-NFP), le grade CTCAE maximum de l'événement était 1 ou 2. Des événements de grade CTCAE maximum 3 se sont produits chez 5 patients (4 %) et des événements de grade CTCAE 4 chez 2 patients (1,6 %). Cinq patients ont présenté un effet indésirable à type de CPK sanguine augmentée ayant conduit à une interruption du traitement et ayant nécessité une réduction de la dose.
Dans le pool adulte NF1-NFP (N = 137), des effets indésirables de CPK sanguine augmentée ont été rapportés chez 51 patients (37 %). Le délai médian jusqu'à la première apparition de l'augmentation de la CPK de grade CTCAE maximum était de 103 jours (environ 3 mois) et la durée médiane des événements était de 122 jours (environ 4 mois). Quarante-deux patients (30,7 %) ont présenté des événements de grade CTCAE 1 ou 2. Des événements de grade 3 sont survenus chez 5 patients (3,6 %) et des événements de grade 4 chez 4 patients (2,9 %). Six patients ont présenté une augmentation de la CPK sanguine conduisant à des interruptions du traitement, et une réduction de la dose a été nécessaire chez 3 patients. Au moment de l'analyse, 21 des 51 patients s'étaient rétablis.

Toxicités gastro-intestinales
Dans le pool pédiatrique NF1-NFP (N = 126), les vomissements (78 patients, 62 %), les diarrhées (71 patients, 56 %), les nausées (66 patients, 52 %) et les stomatites (50 patients, 40 %) étaient les effets gastro-intestinaux (GI) les plus fréquemment rapportés. La majorité de ces cas étaient de grade CTCAE 1 ou 2.

Des événements de grade CTCAE ≥ 3 ont été rapportés pour les diarrhées (10 %), les vomissements (7 %), les nausées (2 %) et les stomatites (1 %). Des modifications de la dose ont été nécessaires chez 25 patients (19,8 %) ayant des vomissements, 14 patients (11,1 %) ayant des nausées, 11 patients (8,7 %) ayant une diarrhée et 6 patients (4,8 %) ayant une stomatite. Chez un patient de chacun des groupes ayant rapporté une diarrhée, des nausées et une stomatite, l'événement a conduit à l'arrêt du traitement. Une réduction de la dose est survenue chez un patient ayant présenté un effet indésirable à type de diarrhée et deux patients ayant présenté un effet indésirable à type de stomatite. Aucun effet indésirable de grade CTCAE ≥ 4 n'a été rapporté.

Dans le pool adulte NF1-NFP (N = 137), les diarrhées (41 patients, 30 %), les vomissements (27 patients, 20 %), les nausées (23 patients, 17 %), les stomatites (19 patients, 14 %) et les constipations (13 patients, 10 %) étaient les événements gastro-intestinaux (GI) les plus souvent rapportés. La majorité de ces

événements étaient de grade CTCAE 1 ou 2. Chez 1 patient (0,7 %), un événement de grade CTCAE 3 a été rapporté pour les stomatites. Une interruption du traitement a été nécessaire chez 2 patients (1,5 %) pour les nausées et les vomissements, et chez 1 patient (0,7 %) pour les diarrhées et les stomatites. La dose a été réduite chez 1 patient (0,7 %) ayant un effet indésirable de nausées et de stomatites. Un patient a rapporté un événement de nausée qui a conduit à l'arrêt du traitement.

Toxicités cutanées
Dans le pool pédiatrique NF1-NFP (N = 126), des rashs acnéiformes ont été observés chez 76 patients (60 %) (délai médian de survenue de 29 jours ; durée médiane de 176 jours [environ 6 mois] pour l'événement de grade CTCAE maximum). Dans la majorité des cas (73 patients, 58 % du pool pédiatrique NF1-NFP), ces effets indésirables rapportés étaient de grade CTCAE maximum 1 ou 2. Chez 4 patients (3,2 %), les rashs acnéiformes ont conduit à une interruption du traitement et chez 3 patients (2,4 %), les rashs acnéiformes ont entraîné une réduction de la dose. Des effets indésirables de grade CTCAE 3 ont été rapportés chez 3 patients (2,4 %).

D'autres rashs (non acnéiformes) ont été observés chez 49 patients (39 %) dans le pool pédiatrique NF1-NFP et étaient principalement de grade CTCAE 1 ou 2 (46 patients, 36,5 % du pool pédiatrique NF1-NFP).

Dans le pool adulte NF1-NFP (N = 137), des rashs (acnéiformes) ont été observés chez 75 patients (55 %) [délai médian de survenue : 12 jours ; durée médiane de 124 jours (environ 4 mois) pour l'événement de grade CTCAE maximum]. Soixante-douze patients (53 %) ont rapporté des événements indésirables de grade CTCAE 1 ou 2. Des événements de grade 3 ont été rapportés chez 3 patients (2,2 %). Pour 3 patients (2,2 %), les rashs acnéiformes ont entraîné une interruption du traitement, et chez 2 patients (1,5 %) les rashs acnéiformes ont conduit à une réduction de la dose et un arrêt du traitement. Des rashs (non acnéiformes) ont été observés chez 37 patients (27 %), et étaient principalement de grade CTCAE 1 ou 2 (36 patients, 26,3 %).

Troubles pileux
Dans le pool pédiatrique NF1-NFP (N = 126), 37 patients (29 %) ont présenté des troubles pileux (rapportés comme [PT : couleur des cheveux ou des poils modifiée] chez 21 patients [16,7 %] et comme une raréfaction des cheveux ou des poils [PT : alopécie] chez 30 patients [23,8 %]). Tous les cas étaient de grade CTCAE 1 (33 patients, 26,2 %) ou 2 (4 patients, 3,2 %) et une interruption du traitement a été rapportée chez un patient (0,8 %).

Dans le pool adulte NF1-NFP (N = 137), 24 patients (18 %) ont présenté des troubles pileux (rapportés comme des changements de couleur des cheveux ou des poils [PT : couleur des cheveux ou des poils modifiée] chez 6 patients (4,4 %) et une raréfaction des cheveux ou des poils [PT : alopécie] chez 20 patients (14,6 %). Tous les cas étaient de grade CTCAE 1 ou 2. Une interruption du traitement a été rapportée chez 1 patient (0,7 %) et une réduction de la dose chez 2 patients (1,5 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun traitement spécifique en cas de surdosage. En cas de surdosage, il faut être attentif à l'apparition d'éventuels signes et symptômes d'effets indésirables, et les patients doivent bénéficier d'une prise en charge et d'une surveillance appropriée si nécessaire. La dialyse est inefficace en cas de surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, inhibiteurs des protéines kinases, Code ATC : L01EE04

Mécanisme d'action
Le sélumétinib est un inhibiteur sélectif des protéines kinases MEK (*mitogen activated protein kinase*) 1 et 2. Le sélumétinib bloque l'activité des protéines MEK et la voie RAF-MEK-ERK. L'inhibition des protéines MEK peut donc bloquer la prolifération et la survie des cellules tumorales dans lesquelles la voie RAF-MEK-ERK est activée.

Efficacité clinique

L'efficacité du sélumétinib chez les patients pédiatriques et adultes atteints de NF1-NFP a été évaluée dans des études décrites ci-dessous.

SPRINT
L'efficacité de Koselugo a été évaluée dans la strate 1 de la phase II d'une étude en ouvert, multicentrique et monobras (SPRINT) chez 50 patients pédiatriques présentant des NFP inopérables liés à la NF1 et à l'origine d'une morbidité significative. Pour être qualifié d'inopérable, le NFP devait ne pas pouvoir être complètement réséqué chirurgicalement sans risque de morbidité substantielle du fait d'un englobement de structures vitales ou de leur proximité, de son caractère invasif ou d'une vascularisation importante du NFP. Les patients ont été exclus en raison des toxicités oculaires suivantes : toute RSC présente ou passée, toute OVR présente ou passée, pression intraoculaire > 21 mmHg (ou limite supérieure à la normale ajustée en fonction de l'âge) connue ou glaucome non contrôlé. Les patients ont reçu du sélumétinib sous forme de gélules à raison de 25 mg/m^2 (SC) deux fois par jour pendant 28 jours (1 cycle de traitement), selon un schéma d'administration continu. Le traitement était arrêté si le patient ne tirait plus de bénéfice clinique, présentait une toxicité inacceptable ou une progression du NFP, ou à la discrétion de l'investigateur.

Le NFP cible, à savoir le NFP à l'origine des complications ou symptômes cliniques pertinents (morbidités liées au NFP), a été évalué en termes de taux de réponse à l'aide d'une analyse centralisée d'IRM (imagerie par résonance magnétique) volumétrique d'après les critères REiNS (*Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis*). La réponse tumorale a été évaluée à l'inclusion et pendant le traitement tous les 4 cycles pendant 2 ans, puis tous les 6 cycles.

Les patients ont fait l'objet d'analyses d'IRM volumétriques du NFP cible ainsi que d'évaluations des résultats cliniques, qui comprenaient des évaluations fonctionnelles et des résultats rapportés par le patient.

À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 10,2 ans (min-max : 3,5 – 17,4 ans), 60 % étaient des hommes et 84 % étaient caucasiens.

Le volume médian du NFP cible à l'inclusion était de 487,5 mL (min-max : 5,6 – 3 820 mL). Les morbidités liées aux NFP présentes chez ≥ 20 % des patients étaient les suivantes : défiguration, atteintes motrices, douleur, trouble des voies aériennes, trouble visuel et atteintes vésicale/intestinale.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO), défini par le pourcentage de patients présentant une réponse complète (disparition du NFP cible) ou une réponse partielle (réduction ≥ 20 % du volume du NFP, confirmée lors d'une évaluation tumorale ultérieure réalisée dans les 3 à 6 mois), d'après une analyse centralisée au *National Cancer Institute* (NCI). La durée de la réponse (DR) a également été évaluée.

Les résultats d'efficacité fournis sont basés sur les données au *data cut-off* de mars 2021, sauf indication contraire.

Tableau 6. Résultats d'efficacité de la strate 1 de la phase II de l'étude SPRINT

Paramètre d'efficacité	**SPRINT (N = 50)**
Taux de réponse objective [a, b]	
Taux de réponse objective, n (%) ($IC_{95\,\%}$)	34 (68 %) (53,3 ; 80,5)
Réponse complète	0
Réponse partielle confirmée, n (%)[b]	34 (68 %)
Durée de la réponse	
DR ≥ 12 mois, n (%)	31 (91,2 %)
DR ≥ 24 mois, n (%)	26 (76,5 %)
DR ≥ 36 mois, n (%)	21 (61,8 %)

IC – intervalle de confiance, DR – durée de la réponse.

[a] Les réponses nécessitaient une confirmation au moins 3 mois après la satisfaction des critères de la première réponse partielle.

[b] Réponse complète : disparition de la lésion cible ; réponse partielle : réduction du volume du NFP cible ≥ 20 % par rapport à l'inclusion.

Une analyse indépendante centralisée de la réponse tumorale d'après les critères REiNS (*data cut-off* : juin 2018) a montré un TRO de 44 % ($IC_{95\,\%}$: 30,0 ; 58,7).

Le délai médian de survenue de la réponse était de 7,2 mois (min-max : 3,3 mois – 3,2 ans). Le délai médian (min-max) de survenue de la réduction maximale de la taille du NFP par rapport à l'inclusion était de 15,1 mois (min-max : 3,3 mois - 5,2 ans). La DR médiane à compter de la survenue de la réponse n'a pas été atteinte ; au *data cut-off*, la durée de suivi médiane était de 41,3 mois. Le délai médian écoulé entre le début du traitement et la progression de la maladie sous traitement n'a pas été atteinte.

Au *data cut-off* ou à la dernière analyse sous traitement des patients ayant interrompu le traitement, 25 (50 %) patients demeuraient en réponse partielle confirmée, 1 patient (2 %) présentait une réponse partielle non confirmée, 12 (24 %) présentaient une maladie stable et 10 (20 %) présentaient une progression de la maladie.

KOMET

L'efficacité de Koselugo chez les patients adultes a été évaluée dans une étude de phase III, multicentrique, internationale avec un design parallèle, randomisé 1 : 1, en double aveugle et contrôlé par placebo, avec deux bras. Au total, 145 patients adultes ont été randomisés pour recevoir soit du sélumétinib 25 mg/m² (SC) soit un placebo deux fois par jour pendant 12 cycles (cycles de 28 jours). À la fin du cycle 12, les patients sous placebo sont passés à un traitement par sélumétinib, en ouvert, ou plus tôt si la progression de la maladie était confirmée par le *Independent Central Review* (ICR). Le traitement était arrêté si un patient ne tirait plus de bénéfice clinique, en cas de toxicité inacceptable, de décision du patient, de progression du NFP, ou à la discrétion de l'investigateur.

L'étude KOMET a inclus des hommes et des femmes adultes (âgés de ≥ 18 ans à l'inclusion) présentant une NF1 et ayant des NFP symptomatiques inopérables ; au moins un NFP cible était mesurable par analyse d'IRM volumétrique ; le score de douleur chronique du NFP cible était documenté pendant une période minimale (au moins 4 jours sur 7 pendant au moins 2 semaines au cours de la période de sélection) ; la dose du médicament utilisé contre la douleur NFP était stable au moment de l'inclusion.

Le NFP cible, défini comme le NFP cliniquement le plus pertinent et mesurable par analyse IRM volumétrique, et, le cas échéant, un NFP non-cible supplémentaire, a été évalué pour le taux de réponse à l'aide d'une analyse IRM volumétrique centralisée selon les critères REiNS. La réponse tumorale a été évaluée à l'inclusion et pendant le traitement tous les 4 cycles pendant 2 ans, puis tous les 6 cycles. Des analyses d'IRM volumétrique du NFP cible et du NFP non-cible ont été réalisées ainsi que des évaluations des résultats cliniques,

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie initiale étaient généralement bien équilibrées entre les bras sélumétinib et placebo. Les caractéristiques démographiques de base dans les bras sélumétinib et placebo étaient les suivantes : l'âge médian à l'inclusion était de 29 ans (intervalle : 18 à 60 ans), 51,7 % étaient des hommes, 55,9 % étaient caucasiens et 31 % étaient asiatiques. Le volume médian du NFP cible était de 110,18 mL pour le bras sélumétinib et de 221,85 mL pour le bras placebo. Les morbidités liées aux NFP les plus fréquentes étaient la douleur, le dysfonctionnement moteur et la défiguration, affectant 23 % ou plus des patients dans les deux bras. Les morbidités des voies respiratoires, de la vision et des intestins/vessie étaient moins fréquentes, affectant 4,2 % ou moins des patients dans les deux bras sélumétinib et placebo.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) pour le sélumétinib à la fin du cycle 16. Le TRO était défini comme le pourcentage de patients présentant une réponse complète confirmée (disparition du NFP cible, confirmée par un examen consécutif dans les 3 à 6 mois après la première réponse) ou une réponse partielle confirmée (réduction du volume du NFP cible ≥ 20 %, par rapport à la valeur initiale, confirmée par un examen consécutif dans les 3 à 6 mois suivant la première réponse) à la fin du cycle 16, tel que déterminé par l'ICR selon les critères REiNS.

Lors de l'analyse principale planifiée, l'étude a atteint son critère principal démontrant un TRO statistiquement significatif par rapport au placebo. Au *data cut-off* (DCO) *final*, la durée d'exposition totale médiane était de 749 jours (environ 25 mois) chez les patients randomisés pour le sélumétinib. La durée de réponse médiane à partir de l'apparition de la réponse n'a pas été atteinte. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7. Résultats d'efficacité de l'étude KOMET

Paramètre d'efficacité	**Sélumétinib (N = 71)**	**Placebo (N = 74)**
Taux de réponse objective à la fin du cycle 16 (TRO) [a, b, c]		
TRO % ($IC_{95\ \%}$)	19,7 (11,2 ; 30,9)	5,4 (1,5 ; 13,3)
p-value [d]	0,0112	
Meilleure réponse objective à la fin du cycle 16, n (%) [a, b, c, e]		
Réponse complète confirmée	0	0
Réponse partielle confirmée	14 (19,7 %)	4 (5,4 %)
Délai de survenue de la réponse [a]		
Médiane ($IC_{95\ \%}$), mois	3,7 (3,61 ; 11,07)	ND
Durée de la réponse (DR) [f, g, h]		
Médiane ($IC_{95\ \%}$), mois	NR (11,5 ; NE)	ND
Nombre et pourcentage restant en réponse		
≥ 6 mois, n (%)	14 (100 %)	ND
≥ 12 mois, n (%)	9 (64,3 %)	ND

IC – intervalle de confiance, NE – non évalué, NR – non atteint, ND – non déterminé pour le groupe de traitement par placebo.

[a] Les résultats sont basés sur l'analyse principale planifiée (DCO : 5 août 2024), une fois que tous les patients ont eu la possibilité de terminer le cycle 16 .

[b] Chaque cycle de traitement dans l'étude est de 28 jours calendaires (le cycle 16 correspond à environ 15 mois).

[c] Patients avec une réponse complète ou partielle confirmée par une évaluation centrale indépendante (ICR) selon les critères REiNS. La réponse a été confirmée par un examen consécutif dans les 3 à 6 mois suivant la première réponse, déterminée par une évaluation centrale indépendante (ICR) selon les critères REiNS.

[d] p-value bilatérale calculée en utilisant la méthode exacte de Fisher (alpha de 0,047) par comparaison entre le sélumétinib et le placebo.

[e] Réponse complète : disparition de la lésion cible ; Réponse partielle : réduction du volume du NFP cible ≥ 20 % par rapport à l'inclusion ; Maladie stable : changement de volume insuffisant par rapport à l'inclusion pour être qualifié de réponse partielle ou de maladie progressive ; Maladie progressive : augmentation du volume du NFP cible ≥ 20 % par rapport à l'inclusion ou au moment documenté de la meilleure réponse.

[f] Durée de la réponse depuis la date de la première réponse documentée (confirmée par la suite) jusqu'à la date de la progression documentée par l'ICR selon les critères REiNS.

[g] Calculée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

[h] Calculé pour les patients randomisés dans le groupe sélumétinib, qui avaient obtenu une réponse partielle confirmée (RPc) à la fin du cycle 16 et incluant les données jusqu'à la clôture finale du recueil des données (17 mars 2025, après que tous les patients ont eu la possibilité de terminer le cycle 24).

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) chez les patients pédiatriques (3 à ≤ 18 ans) atteints de NF1-NFP et chez les patients adultes (≥ 18 ans) atteints de NF1-NFP sont comparables.

Après administration de sélumétinib sous forme de gélules, à la dose recommandée de 25 mg/m^2 deux fois par jour chez les patients pédiatriques (âgés de 3 à ≤ 18 ans), la moyenne géométrique (coefficient de variation [%CV]) de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était de 731 ng/mL (62 %) et celle de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du médicament (ASC_{0-12h}) après la première dose était de 2 009 ng·h/mL (35 %). Une accumulation minime d'un facteur d'environ 1,1 a été observée à l'état d'équilibre lors d'une administration deux fois par jour.

Dans l'étude KOMET, à la dose recommandée de 25 mg/m² deux fois par jour chez les patients adultes (≥ 18 ans), la moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique [%CV]) de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était de 789 ng/mL (47 %) et celle de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du médicament (ASC_{0-12h}) était de 2 986 ng·h/mL (43 %) à l'état d'équilibre.

Pour tous les âges, une accumulation minimale allant de 1,2 à 1,5 a été observée après l'administration de sélumétinib.

Chez les patients pédiatriques (âgés de 3 à ≤ 18 ans), à une dose de 25 mg/m^2 administrée par voie orale, le sélumétinib a une clairance apparente de 8,8 L/h, un volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre de 78 L et une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 6,2 heures.

Chez les patients adultes (≥ 18 ans), à une dose de 25 mg/m² administrée par voie orale, le sélumétinib a une clairance apparente de 14,1 L/h, un volume de distribution apparent moyen à l'état d'équilibre de 126,1 L et une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 9,0 heures.

Absorption

Chez les sujets sains adultes, la biodisponibilité orale absolue moyenne du sélumétinib était de 62 %. Après administration par voie orale, le sélumétinib est absorbé rapidement, avec un pic de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre (t_{max}) atteint 2 heures après la dose.

Effet de la nourriture

Dans des études cliniques séparées conduites chez des sujets sains adultes et des patients adultes atteints de tumeurs solides avancées, une dose de 75 mg de sélumétinib sous forme de gélules administrée avec un repas à forte teneur en lipides a produit une diminution moyenne de la C_{max} respectivement de 50 % et 62 % par rapport à une administration à jeun. L'ASC moyenne du sélumétinib a été réduite respectivement de 16 % et 19 %, et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) a été allongé d'environ 1,5 à 3 heures (voir rubrique 4.2).

Chez les sujets sains adultes, une dose de 50 mg de sélumétinib sous forme de gélules administrée avec un repas à faible teneur en lipides a produit une C_{max} 60 % plus basse que celle obtenue à jeun. L'ASC du sélumétinib a été réduite de 38 % et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale

(t_{max}) a été allongé d'environ 0,9 heure (voir rubrique 4.2). De même, chez les sujets sains adultes, après un repas à faible teneur en lipides (400 à 500 calories, 25 % de lipides), la C_{max} et l'ASC étaient diminuées respectivement de 39 % et 4 %, et la t_{max} retardée d'environ 1,3 heure.

Chez les patients adolescents atteints NFP inopérables liés à la NF1, traités à la dose de 25 mg/m^2 deux fois par jour plusieurs jours, l'administration concomitante de sélumétinib en gélules avec un repas à faible teneur en lipide a produit une C_{max} 24 % plus basse par rapport à une administration à jeun. L'ASC du sélumétinib a été réduite de 8 % et le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale (t_{max}) a été retardé d'environ 0,57 heure (voir rubrique 4.2).

Une analyse pharmacocinétique de population (Pop-PK) a également montré que l'administration concomitante d'un repas à faible ou forte teneur en lipides entraînait une diminution moyenne de l'exposition (ASC) au sélumétinib par rapport à une administration à jeun (23,1 % et 20,7 %, respectivement), ce qui n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

Sur la base des résultats précédents, l'effet de la nourriture (repas riche ou pauvre en lipides et indépendamment de la nourriture) pour les deux formulations (gélules et granulés) ne devrait pas avoir de répercussions cliniquement pertinentes sur l'ASC du sélumétinib, car l'ampleur de l'effet sur la biodisponibilité (F1) après administration orale est inférieure à 30 %.

Distribution
Le volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre du sélumétinib, aux doses allant de 20 à 30 mg/m^2, allait de 78 à 171 L chez les patients pédiatriques. Des valeurs comparables ont été observées chez les patients adultes avec des doses de 25 mg/m², et elles variaient de 40 à 3710 L. Ces valeurs indiquent une distribution modérée dans les tissus.

In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est de 98,4 % chez l'être humain. Le sélumétinib se lie principalement à la sérum-albumine (96,1 %), davantage qu'à l'α 1-glycoprotéine acide (< 35 %).

Biotransformation
In vitro, le sélumétinib subit des réactions métaboliques de phase 1, notamment une oxydation de la chaîne latérale, une N-déméthylation et une perte de la chaîne latérale pour former des métabolites amide et acide. Le CYP3A4 est la principale isoforme responsable du métabolisme oxydatif du sélumétinib, les CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1 et CYP3A5 étant impliqués dans une moindre mesure. Les études *in vitro* indiquent que le sélumétinib subit également des réactions métaboliques de phase 2 directes pour former des glucuronoconjugués, impliquant principalement les enzymes UGT1A1 et UGT1A3. La glucuronoconjugaison est une voie d'élimination importante pour les métabolites de phase 1 du sélumétinib, impliquant plusieurs isoformes UGT.

Après administration par voie orale de ^{14}C-sélumétinib à des sujets sains de sexe masculin, le sélumétinib sous forme inchangée (~40 % de la radioactivité) et d'autres métabolites comme le glucuronide du métabolite imidazoindazole (M2 ; 22 %), le sélumétinib-glucuronide (M4 ; 7 %), le N-desméthyl-sélumétinib (M8 ; 3 %), et l'acide N-desméthyl carboxylique (M11 ; 4 %) représentaient la majorité de la radioactivité circulante dans le plasma humain. Le N-desméthyl-sélumétinib représente moins de 10 % des taux de sélumétinib dans le plasma humain mais il est environ 3 à 5 fois plus puissant que la molécule mère, contribuant pour environ 21 % à 35 % de l'activité pharmacologique globale.

Interactions
In vitro, le sélumétinib n'est pas un inhibiteur des CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et CYP2E1. *In vitro*, le sélumétinib n'est pas un inducteur des CYP1A2 et CYP2B6. Le sélumétinib est un inducteur du CYP3A4 *in vitro*, il n'est toutefois pas attendu que cela soit cliniquement significatif.

In vitro, le sélumétinib inhibe les UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6 et UGT1A9 mais ces effets ne devraient pas être cliniquement pertinents.

Interactions avec les protéines de transport

D'après les études *in vitro*, le sélumétinib est un substrat des transporteurs BCRP et P-gp mais il est peu susceptible de faire l'objet d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes. Les études *in vitro* suggèrent que le sélumétinib n'inhibe pas la protéine de résistance du cancer du sein (*breast cancer resistance protein*, BCRP), la P-glycoprotéine (P-gp), l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT2, l'OAT1, la MATE1 et la MATE2K à la dose pédiatrique recommandée. Un effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique des substrats de l'OAT3 co-administrés ne peut être exclu.

Élimination
Chez les sujets sains adultes, après une dose orale unique de 75 mg de sélumétinib radiomarqué, 59 % de la dose a été retrouvée dans les selles (19 % sous forme inchangée) et 33 % de la dose administrée a été retrouvée dans les urines (< 1 % sous forme inchangée) au bout de 9 jours de recueil d'échantillons.

Populations particulières
Insuffisance rénale
L'exposition à une dose de 50 mg de sélumétinib administrée par voie orale a été évaluée chez des sujets adultes présentant une fonction rénale normale (N = 11) et des sujets atteints d'IRT (N = 12). Le groupe IRT a présenté une C_{max} et une ASC respectivement 16 % et 28 % plus faibles, la fraction libre de sélumétinib étant 35 % plus élevée chez les sujets atteints d'IRT. Par conséquent, les ratios pour la C_{max} et l'ASC de la fraction libre étaient de 0,97 et 1,13 dans le groupe IRT par rapport au groupe présentant une fonction rénale normale. Une légère augmentation, d'environ 20 %, du ratio métabolite N-desméthyl/molécule mère pour l'ASC a été détectée dans le groupe IRT par rapport au groupe présentant une fonction rénale normale. Étant donné que l'exposition chez les sujets atteints d'IRT était similaire à celle des sujets présentant une fonction rénale normale, aucune évaluation n'a été réalisée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'influence significative sur l'exposition au sélumétinib (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique
Des sujets adultes présentant une fonction hépatique normale (N = 8) et atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A, N = 8) ont reçu 50 mg de sélumétinib, des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B, N = 8) ont reçu une dose de 50 ou 25 mg, et des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C, N = 8) ont reçu une dose de 20 mg. Les ASC normalisées en fonction de la dose du sélumétinib total et de la fraction libre correspondaient chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à respectivement 86 % et 69 % des valeurs d'ASC chez les sujets présentant une fonction hépatique normale. L'exposition (ASC) au sélumétinib était plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et sévère (Child-Pugh C) ; les valeurs d'ASC du sélumétinib total et de la fraction libre correspondaient respectivement à 159 % et 141 % (Child-Pugh B) et à 157 % et 317 % (Child-Pugh C) de celles des sujets présentant une fonction hépatique normale (voir rubrique 4.2). La liaison aux protéines a eu tendance à être plus faible chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère, même si elle est restée > 99 % (voir rubrique 4.3).

Origine ethnique
Après une dose unique, l'exposition au sélumétinib semble être plus importante chez les sujets sains adultes japonais, asiatiques non japonais et indiens que chez les sujets adultes occidentaux, mais il existe une très grande similitude avec les sujets occidentaux après correction en fonction du poids ou de la SC (voir rubrique 4.2).

Autres patients adultes (> 18 ans)
Les paramètres PK chez les sujets sains adultes et les patients adultes atteints de tumeurs solides avancées sont similaires à ceux des patients pédiatriques (âgés de 1 à ≤ 18 ans) atteints de NF1.

Chez les patients adultes la C_{max} et l'ASC ont augmenté de manière proportionnelle à la dose sur un intervalle de doses allant de 25 mg à 100 mg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Génotoxicité

Le sélumétinib s'est révélé positif dans l'étude du micronoyau chez la souris via un mode d'action aneugène. L'exposition moyenne à la fraction libre (C_{max}) à la dose sans effet observable (*no observed effect level*, NOEL) était environ 27 fois supérieure à l'exposition clinique à la fraction libre à la dose maximale recommandée chez l'homme (*maximum recommended human dose*, MRHD) de 25 mg/m^2.

Cancérogenèse
Le sélumétinib ne s'est pas révélé cancérogène chez le rat ou la souris transgénique.

Toxicité à doses répétées
Dans les études de toxicité à doses répétées chez des souris, des rats et des singes, les principaux effets observés après exposition au sélumétinib étaient cutanés, au niveau du tractus gastro-intestinal (GI) et osseux. Des croûtes associées à des érosions microscopiques et à des ulcérations ont été observées chez le rat à une exposition à la fraction libre similaire à l'exposition clinique (ASC de la fraction libre) à la MRHD. Des inflammations et ulcérations au niveau du tractus GI associées à des anomalies secondaires au niveau du foie et du système lymphoréticulaire ont été observées chez la souris à des expositions à la fraction libre correspondant à environ 28 fois l'exposition clinique à la fraction libre à la MRHD. Une dysplasie de la plaque de croissance (physaire) a été observée chez le rat mâle ayant reçu du sélumétinib pendant une durée allant jusqu'à 3 mois, à une exposition à la fraction libre correspondant à 11 fois l'exposition clinique à la fraction libre à la MRHD. Les anomalies GI ont montré des signes de réversibilité après une période de récupération. La réversibilité n'a pas été évaluée pour les toxicités cutanées et la dysplasie physaire. Un engorgement vasculaire des corps caverneux du muscle bulbocaverneux a été observé chez les souris mâles dans une étude de 26 semaines à la dose de 40 mg/kg/jour (28 fois l'exposition clinique à la fraction libre à la MRHD) ayant conduit à une obstruction significative de l'appareil urinaire ainsi qu'à une inflammation et une hémorragie luminale de l'urètre ayant conduit au décès prématuré de souris mâles.

Toxicité sur la reproduction
Des études de toxicité sur le développement et la reproduction ont été menées chez la souris. La fertilité n'a pas été affectée chez les mâles jusqu'à 40 mg/kg/jour (correspondant à 22 fois l'ASC de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Chez les femelles, les performances d'accouplement et la fertilité n'ont pas été affectées jusqu'à 75 mg/kg/jour mais une diminution réversible du nombre de fœtus vivants a été observée à ce niveau de dose ; la dose sans effet toxique observable ((*no observed adverse effect level*, NOAEL) en termes d'effets sur les performances de la reproduction était de 5 mg/kg/jour (environ 3,5 fois l'ASC de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Une augmentation, liée au traitement, de l'incidence des malformations externes (ouverture des yeux, fente palatine) a été rapportée en l'absence de toxicité maternelle dans les études sur le développement embryo-fœtal à des doses > 5 mg/kg/jour, ainsi que dans l'étude sur le développement pré et postnatal à des doses ≥ 1 mg/kg/jour (correspondant à 0,4 fois la C_{max} de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Les autres effets liés au traitement observés à des niveaux de dose non maternotoxiques dans ces études consistaient en une embryo-létalité et une diminution du poids fœtal à des doses ≥ 25 mg/kg/jour (correspondant à 22 fois l'ASC de la fraction libre chez l'homme à la MRHD), des réductions de la croissance postnatale des petits et, lors du sevrage, un nombre plus faible de petits répondant au critère de contraction pupillaire à la dose de 15 mg/kg/jour (correspondant à 3,6 fois la C_{max} de la fraction libre chez l'homme à la MRHD). Le sélumétinib et son métabolite actif ont été excrétés dans le lait des souris allaitantes à des concentrations à peu près équivalentes à celles retrouvées dans le plasma.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule
Tocofersolan (Vitamine E sous forme de succinate de polyéthylène glycol (succinate de D α-tocophéryl polyéthylène glycol).

Enveloppe de la gélule
Koselugo 10 mg, gélules
Hypromellose (E464)
Carraghénane (E407)
Chlorure de potassium (E508)
Dioxyde de titane (E171)
Cire de carnauba (E903)

Koselugo 25 mg, gélules
Hypromellose (E464)
Carraghénane (E407)
Chlorure de potassium (E508)
Dioxyde de titane (E171)
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)
Oxyde de fer jaune (E172)
Cire de carnauba (E903)
Amidon de maïs

Encre d'impression
Koselugo 10 mg, gélules
Gomme-laque standard (E904)
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol (E1520)
Hydroxyde d'ammonium (E527)

Koselugo 25 mg, gélules
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)
Cire de carnauba (E903)
Gomme-laque standard (E904)
Mono-oléate de glycéryle

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.
Conserver le flacon soigneusement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Koselugo 10 mg, gélules
Flacon en plastique polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture blanche de sécurité enfant en polypropylène.

Koselugo 25 mg, gélules
Flacon en plastique polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture bleue de sécurité enfant en polypropylène.

Chaque flacon contient 60 gélules et un absorbeur d'humidité à base de gel de silice. Chaque boîte contient un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les patients doivent être informés de ne pas retirer l'absorbeur d'humidité du flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

EXPLOITANT
Alexion Pharma France SAS
103-105 rue Anatole France
92 300 Levallois-Perret
Tel : 01 47 32 36 21
Fax : 01 47 10 24 46

reclamations.pharmacovigilance@astrazeneca.com
Medinfo.EMEA@alexion.com
Quality.France@alexion.com

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KOSELUGO 10 mg et 25 mg, gélules		
Numéro d'AMM	**Code CIP**	**Présentation**
EU/1/21/1552/001	34009 302 301 7 6	10 mg gélules - Flacon (PEHD) – Boîte de 60 gélules
EU/1/21/1552/002	34009 302 301 8 3	25 mg gélules - Flacon (PEHD) – Boîte de 60 gélules

9. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Médicament soumis à prescription hospitalière.
Prescription réservée aux spécialistes en pédiatrie, en dermatologie, en neurologie, en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Les présentations ci-dessous sont inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics ainsi que la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus » :

N° CIP	**Présentation**	**Taux de remboursement**	**PFHT**	**PPTTC**
34009 302 301 7 6	10 mg gélules - Flacon (PEHD) – Boîte de 60 gélules	65%	4 470,00 €	4 696,75 €
34009 302 301 8 3	25 mg gélules - Flacon (PEHD) – Boîte de 60 gélules	65%	11 175,00 €	11 542,56 €

Dans l'extension d'indication « en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes », les présentations ci-dessous sont :

- Non inscrites sur la liste des spécialités agrées à l'usage des collectivités et divers services publics à la date de septembre 2026 ;
- Non inscrites sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux à la date de septembre 2026 ;
- Prises en charge uniquement au titre du dispositif d'accès précoce prévu par l'article 78 de la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2021, dont la décision a été adoptée par le Collège de la HAS (Décision n° 2025.0200 DC/SEM) le 4 septembre 2025 dans l'indication susmentionnée : « en monothérapie dans le traitement des neurofibromes plexiformes (NFP) symptomatiques inopérables liés à une neurofibromatose de type 1 (NF1) chez les patients adultes. »

N° UCD	**Présentation**	**Taux de remboursement**	**Montant de l'indemnité maximale par UCD**
3400890014182	Koselugo 10 mg gélules	100%	74,50 €/UCD
3400890014199	Koselugo 25 mg gélules	100%	186,25 €/UCD

L'UCD correspond à une gélule de la spécialité correspondante. Ces spécialités sont disponibles uniquement en présentations de 1 flacon (PEHD) de 60 gélules.

10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 juin 2021
Date du dernier renouvellement : 23 avril 2026

11. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

3 septembre 2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu