

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mars 2013

VOTUBIA 2,5 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 219 475-8)

VOTUBIA 5 mg, comprimé

Boîte de 30 (CIP : 219 476-4)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	évérolimus
Code ATC (2011)	L01XE10 (antinéoplasique, inhibiteur de la mTOR)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Votubia est indiqué chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal (AML) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.»

Conclusions

SMR	SMR important
ASMR	Compte-tenu de l'efficacité de VOTUBIA (évérolimus) dans la réduction du volume des angiomyolipomes rénaux associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients adultes, VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate (néphrectomie ou embolisation).
Place dans la stratégie thérapeutique	
Recommandations	Avis favorable à l'inscription dans cette extension d'indication

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date de l'AMM initiale : 2/09/2011 (AMM centralisée « conditionnelle », rapporteur = Allemagne) Date de l'extension d'indication : 31/10/2012</p> <p>L'AMM initiale attribuée est conditionnelle ; la mise en place et la transmission des données relatives au suivi à long terme portant sur la durée de la réponse et le temps avant progression pour les études C2845 et M2301 (études dans les SEGA) ont été demandées par l'EMA au laboratoire.</p> <p>Cette extension d'indication est accompagnée de demandes d'études complémentaires relatives notamment à des données de cinétique, du potentiel génotoxique, de données à long termes de l'étude pivot M2302 (cf. paragraphe 8.4 de l'avis).</p> <p>Cette spécialité fait l'objet d'un Plan de Gestion des risques incluant notamment un suivi des risques « importants » suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- <u>Risques identifiés</u> : pneumonies non infectieuses, infections sévères, réactions anaphylactiques, stomatites, complications de cicatrisation de plaies, élévation de la créatinine, protéinurie, insuffisance rénale, hyperglycémie, diabète de novo, dyslipidémies, hypophosphatémies, insuffisance cardiaque, cytopénie, hémorragies, risque thromboembolique, aménorrhées secondaires, réactivation ou exacerbation d'infections préexistantes, tolérance des patients insuffisants hépatiques.- <u>Risques potentiels</u> : toxicité de l'appareil reproducteur, tératogénicité, retard au développement, infertilité, pancréatites, cholélithiase.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Médicament orphelin.</p>
Classification ATC	<p>2011 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE10 Everolimus</p>

02 CONTEXTE

En date du 4 janvier 2012, la Commission de la transparence a rendu un avis favorable à l'inscription de VOTUBIA 2,5 et 5 mg dans le « traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients âgés de 3 ans et plus qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA » (SMR important, ASMR II).

La présente demande d'inscription concerne une extension d'indication chez les patients avec un angiomyolipome rénal (AML) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Votubia est indiqué chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation de la somme des volumes des angiomyolipomes.

Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

Votubia est indiqué chez les patients âgés de 3 ans et plus, ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique.

Posologie

Angiomyolipome rénal associé à une STB

La dose recommandée de Votubia est de 10 mg une fois par jour.

La prise en charge des effets indésirables suspectés sévères ou intolérables peut nécessiter une réduction temporaire de la dose et/ou l'interruption du traitement par Votubia. Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose suggérée est environ 50 % plus faible que la dose quotidienne précédemment administrée (voir aussi rubrique 4.4).

Le Tableau 1 résume les recommandations pour la réduction de la dose, l'interruption ou l'arrêt de Votubia dans la prise en charge des effets indésirables. Les recommandations générales de prise en charge sont également fournies le cas échéant. Le jugement clinique du médecin traitant doit guider le plan de prise en charge de chaque patient sur la base d'une évaluation du rapport bénéfice/risque individuel. »

Tableau 1 Recommandations pour l'adaptation de la posologie de Votubia et la prise en charge en cas d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité ¹	Recommandations pour l'adaptation de la posologie de Votubia ² et la prise en charge
Pneumopathie non infectieuse	Grade 1 Asymptomatique, images radiographiques seulement	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Instaurer un suivi approprié.
	Grade 2 Symptomatique, n'interférant pas avec AJ ³	Envisager l'interruption du traitement, exclure une infection et envisager un traitement par corticoïdes jusqu'à l'amélioration des symptômes à un grade ≤ 1. Réintroduire Votubia à une dose inférieure. Arrêter le traitement en l'absence de récupération dans un délai de 4 semaines.
	Grade 3 Symptomatique, interférant avec AJ ³ , oxygène indiqué	Interrompre Votubia jusqu'à la résolution des symptômes à un grade ≤ 1. Exclure une infection, et envisager un traitement par corticostéroïdes. Envisager la reprise de Votubia à une dose inférieure. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4 Met en jeu le pronostic vital, assistance ventilatoire indiquée	Arrêter Votubia, exclure une infection et envisager un traitement par corticoïdes.
Stomatite	Grade 1 Symptômes minimes, régime alimentaire normal	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Prendre en charge par des bains de bouche sans alcool ou de l'eau salée (0,9 %) plusieurs fois par jour.
	Grade 2 Symptomatique mais peut manger et avaler un régime alimentaire modifié	Interruption temporaire du traitement jusqu'à la récupération à un grade ≤ 1. Réintroduire Votubia à la même dose. En cas de récurrence de la stomatite à un grade 2, interrompre le traitement jusqu'à la récupération à un grade ≤ 1. Réintroduire Votubia à une dose inférieure. Prendre en charge par des traitements buccaux antalgiques topiques (par exemple benzocaïne, aminobenzoate de butyle, chlorhydrate de tétracaïne, menthol) avec ou sans corticostéroïdes topiques (par exemple pâte orale de triamcinolone). ⁴
	Grade 3 Symptomatique et incapacité à manger et avaler	Interruption temporaire du traitement jusqu'à la récupération à un grade ≤ 1. Réintroduire Votubia à une dose inférieure. Prendre en charge par des traitements buccaux antalgiques topiques (par exemple benzocaïne, aminobenzoate de butyle, chlorhydrate de tétracaïne, menthol) avec ou sans corticostéroïdes topiques (par exemple pâte orale de triamcinolone). ⁴
	Grade 4 Symptômes associés à des conséquences mettant en jeu le pronostic vital	Arrêter Votubia et traiter par un traitement médical approprié.
Autres toxicités non hématologiques (sauf événements métaboliques)	Grade 1	Si la toxicité est tolérable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller.
	Grade 2	Si la toxicité est tolérable, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller. Si la toxicité devient intolérable, interruption temporaire du traitement jusqu'à la récupération à un grade ≤ 1. Réintroduire Votubia à la même dose.

		En cas de récurrence de la toxicité à un grade 2, interrompre Votubia jusqu'à la récupération à un grade \leq 1. Réintroduire Votubia à une dose inférieure.
	Grade 3	Interruption temporaire du traitement jusqu'à la récupération à un grade \leq 1. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller. Envisager la reprise de Votubia à une dose inférieure. Si une toxicité de grade 3 réapparaît, envisager l'arrêt du traitement.
	Grade 4	Arrêter Votubia et traiter par un traitement médical approprié.
Événements métaboliques (par exemple hyperglycémie, dyslipidémie)	Grade 1	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Instaurer un traitement médical approprié et surveiller.
	Grade 2	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire. Prendre en charge par un traitement médical approprié et surveiller.
	Grade 3	Interruption temporaire du traitement. Réintroduire Votubia à une dose inférieure. Prendre en charge par un traitement médical approprié et surveiller.
	Grade 4	Arrêter Votubia et traiter par un traitement médical approprié.

¹ Description des grades de sévérité : 1 = symptômes légers ; 2 = symptômes modérés ; 3 = symptômes sévères ; 4 = symptômes menaçant le pronostic vital.

² Si une réduction de la dose est nécessaire, la dose suggérée est environ 50 % plus faible que la dose précédemment administrée.

³ Activités journalières (AJ)

⁴ Éviter les produits contenant de l'alcool, de l'eau oxygénée, de l'iode et des dérivés du thym dans la prise en charge de la stomatite car ils pourraient aggraver les aphtes.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3,4}

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie autosomique dominante pluri systémique, caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes (hamartomes), dues à des anomalies de certaines cellules embryonnaires dans divers organes. L'atteinte est pluritissulaire, affectant préférentiellement le système nerveux central, la peau, les reins, le cœur et les poumons. Les signes neurologiques tels que les crises d'épilepsie, les troubles mentaux et le retard intellectuel dominent le tableau clinique.

La localisation rénale se traduit par l'apparition d'angiomyolipomes rénaux en général bilatéraux. Ces angiomyolipomes sont des tumeurs bénignes dont la principale complication est le risque d'hémorragie.

Les angiomyolipomes de plus de 4 cm ont plus de risques de complications. Il est conseillé de les traiter préventivement par embolisation ou chirurgie.

Les AML hémorragiques représentent une situation clinique d'urgence nécessitant une intervention chirurgicale immédiate. Dans ce contexte, en présence d'AML hémorragiques, l'embolisation est proposée en première intention. Lorsque l'embolisation n'est pas réalisable ou en présence d'AML > 5 cm une néphrectomie partielle peut être proposée.

Une greffe rénale pourra être envisagée en cas d'insuffisance rénale.

En traitement préventif des complications des AML, VOTUBIA (évérolimus) est le premier médicament à visée palliative permettant de réduire le volume des angiomyolipomes ; il ne permet pas de les réduire totalement (contrairement à la chirurgie curative).

¹ Dr Wolkenstein « Sclérose tubéreuse de Bourneville » Orphanet, février 2008.

² Pfister et al. Stratégie diagnostique et thérapeutique des angiomyolipomes. Progrès thérapeutique 2002,12 :108-13.

³ Rouvières et al. Atteintes de la sclérose tubéreuse de Bourneville : recommandations de prise en charge. Progrès en urologie 2012 :367-79.

⁴ Guide ALD Lymphangioliomyomatose. HAS mars 2012

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

VOTUBIA est le premier traitement disponible dans l'indication spécifique « angiomyolipome rénal (AML) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate ».

06.2 Autres technologies de santé

L'embolisation artérielle peut être employée en présence d'AML à risque de complications. Une néphrectomie partielle peut être proposée en cas d'échec de l'embolisation ou lorsque celle-ci n'est pas possible.

VOTUBIA intervient en cas d'impossibilité ou de non pertinence de ces interventions.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		Périmètres (indications) et condition(s) particulières
	Indications		
	Prise en charge Oui/Non/Evaluation en cours		
Allemagne	Pris en charge depuis septembre 2011 dans l'indication SEGA et depuis novembre 2012 dans l'indication AML		NA
Royaume-Uni	Pris en charge depuis Octobre 2011 dans l'indication SEGA	Evaluation en cours dans l'indication AML.	NA
Italie	Evaluation en cours dans les deux indications SEGA et AML		
Espagne	Evaluation en cours dans les deux indications SEGA et AML		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de VOTUBIA (évérolimus) dans les angiomyolipomes repose sur :

- une étude (pivot) de phase III (M2302-EXIST-2), randomisée en double-aveugle, qui a comparé l'efficacité de l'évérolimus versus placebo en termes de réduction du volume des angiomyolipomes chez 118 patients avec une sclérose tubéreuse de Bourneville ou une lymphangioliéiomyomatose sporadique,
- une analyse exploratoire d'un sous-groupe de patients avec angiomyolipomes issue de l'étude M2301 (étude pivot de la première indication dans les SEGA) qui ne seront pas présentés dans cet avis.

08.1 Efficacité : étude M2302- EXIST-2

Méthodologie : étude de phase III, comparant évérolimus (VOTUBIA) au placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 118 patients avec angiomyolipomes associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville ou une lymphangioliéiomyomatose sporadique; les patients étaient suivis jusqu'à ce qu'une progression des angiomyolipomes, une toxicité inacceptable ou un arrêt de traitement quelle qu'en soit la cause soient observés. L'analyse finale a été effectuée 6 mois après que le dernier patient ait été randomisé.

Critères d'inclusion : patients de 18 ans et plus avec :

- une sclérose tubéreuse de Bourneville définie selon les critères de Gomez (cf. annexe) par deux signes majeurs ou un signe majeur + 2 signes mineurs, ou une lymphangioliéiomyomatose sporadique,
- un diagnostic d'angiomyolipome rénal,
- au minimum une lésion d'angiomyolipome ≥ 3 cm confirmée par deux évaluations radiologiques successives.

Traitements :

- Evérolimus 10 mg/j, n=79,
- Placebo, n=39.

Critère principal : taux de réponse (pourcentage de patients répondeurs), défini par :

- une réduction du volume des angiomyolipomes $\geq 50\%$; le volume des angiomyolipomes étant équivalent à la somme des volumes de toutes les lésions identifiées,
- l'absence de développement de nouveaux angiomyolipomes de taille supérieure à 1 cm de diamètre,
- l'absence d'une augmentation du volume rénal $\geq 20\%$ du NADIR,
- l'absence d'angiomyolipome hémorragique de grade ≥ 2 .

Des imageries (IRM ou scanner) de contrôle ont été effectuées à 3 et 6 mois puis tous les 6 mois.

RESULTATS :

L'âge médian des patients inclus était de 32 ans dans le groupe évérolimus et de 29 ans dans le groupe placebo. Une sclérose tubéreuse de Bourneville a été identifiée chez 97,5 % des patients du groupe évérolimus et 92,3% du groupe placebo.

La répartition des volumes des lésions était légèrement différente à l'inclusion : 84,8% des patients du groupe évérolimus versus 79,5% des patients du groupe placebo présentaient des lésions supérieures à 4 cm de diamètre.

Tableau 1 : Taux de réponse (analyse en ITT)

	Évérolimus n=79	Placebo n=39
Patients répondeurs	N=33/79	N=0/39
Pourcentage [IC 95%]	41,8% [30,8 ; 53,4]	0% [0,0 ; 9,0]
Différence vs placebo [IC 95%] p versus placebo	41,8 [23,5 ; 58,4] <0,0001	
Patients non répondeurs		
- Stabilisation clinique	32 (40,5%)	31 (79,5%)
- Progression des angiomyolipomes	1 (1,3%)	2 (5,1%)
- Non réévaluable	13 (16,5%)	6 (15,4%)

Le taux de répondeurs a été observée significativement plus élevée avec évérolimus qu'avec le placebo : 41,8% versus 0, différence 41,8 [23,5 ; 58,4], p<0,0001.

Aucune évolution cliniquement pertinente (réduction du volume des AML>50%) n'a été observée chez 40,5% des patients du groupe évérolimus et 79,5% du groupe placebo (test statistique non disponible).

08.2 Tolérance

Dans l'étude de phase III Exist-2, des effets indésirables ont été observés chez 76/79 patients du groupe évérolimus (96,2%) et 25/39 patients du groupe placebo (64,1%). Des effets indésirables graves (grade 3-4) ont été observés chez respectivement 19% des patients du groupe évérolimus versus 2,6% des patients du groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été (>11%) :

- stomatite : 48,1% vs 2,6%,
- hypercholestérolémie : 20,3% vs 2,6%,
- ulcération buccale : 16,5% vs 5,1%,
- acné : 15,2% vs 5,1%,
- asthénie : 12,7% vs 7,7%,
- anémie : 11,4% vs 2,6%.

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de l'évérolimus (VOTUBIA) dans les angiomyolipomes (AML) ont été évaluées dans une étude versus placebo (Exist-2), chez des patients avec angiomyolipomes associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville. Le pourcentage de répondeurs_était défini par réduction $\geq 50\%$ du volume des AML; l'absence de nouveaux AML > 1 cm, d'une augmentation du volume rénal $\geq 20\%$ et d'AML hémorragique de grade ≥ 2 .

Efficacité

Le taux de répondeurs a été plus élevé avec l'évérolimus qu'avec le placebo : 41,8% versus 0, différence 41,8 [23,5 ; 58,4], $p < 0,0001$.

Aucune évolution cliniquement pertinente (réduction $\geq 50\%$ du volume des AML) n'a été observée chez 40,5% des patients du groupe évérolimus et 79,5% du groupe placebo (test statistique non disponible).

Tolérance

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études ont été : stomatites, hypercholestérolémies, ulcération buccale, acné, asthénie, anémie.

Discussion

L'efficacité de l'évérolimus a été démontrée sur la variation du volume des angiomyolipomes mais pas sur un critère clinique tel que l'amélioration des symptômes liés à la maladie : hémorragie ou insuffisance rénale.

Par ailleurs, si l'évérolimus réduit le volume des angiomyolipomes, il ne permet pas de les réduire totalement. Aussi, l'arrêt du traitement est susceptible de conduire à une reprise de la croissance tumorale. Un traitement chronique par évérolimus est donc probablement nécessaire alors que la sécurité d'une posologie cumulative élevée est inconnue.

Enfin, contrairement à la localisation cérébrale (SEGA) où la taille de la tumeur est corrélée à la gravité et conditionne l'urgence de la prise en charge ceci n'est pas le cas des atteintes rénales (AML).

08.4 Programme d'études

Dans le cadre de son AMM, cette extension d'indication est accompagnée d'obligations et exigences dictées par l'AMM, comprenant notamment la soumission du rapport d'étude clinique comprenant la phase d'extension de l'étude M2302 (étude dans les angiomyolipomes).

Par ailleurs, le laboratoire s'est engagé à fournir :

- une documentation adéquate la pharmacocinétique de l'évérolimus chez les enfants (CL/F, volume apparent, C_{max} , C_{min} , ASC, etc), incluant (mais ne se limitant pas à) l'impact de l'âge, le poids, la surface corporelle, l'administration conjointe d'inducteurs enzymatiques afin de compléter la compréhension encore limitée des propriétés de l'évérolimus dans ce groupe de patients,
- une réévaluation du potentiel génotoxique des impuretés de l'évérolimus.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,3, 4,5}

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie autosomique dominante pluri systémique caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes (hamartomes), dues à des anomalies de certaines cellules embryonnaires, dans divers organes. L'atteinte est pluritissulaire, affectant préférentiellement le système nerveux central, la peau, les reins, le cœur et les poumons. Les signes neurologiques tels que les crises d'épilepsie, les troubles mentaux et le retard intellectuel dominent le tableau clinique.

La localisation rénale se traduit par l'apparition d'angiomyolipomes rénaux en général bilatéraux. Le principal problème posé par ces angiomyolipomes qui sont des tumeurs bénignes est le risque d'hémorragie particulièrement important lorsque la taille est de plus de 4 cm de diamètre

L'angiomyolipome rénal asymptomatique < 4 cm de diamètre ne justifie pas de traitement systématique, à moins que des symptômes ne surviennent. Il doit être suivi par échographie annuelle. Les angiomyolipomes de taille > 4 cm de diamètre ou avec anévrisme intratumoral > 5 mm comportent un risque accru de saignement. Ils doivent être suivis par échographie deux fois par an pour en évaluer la croissance. Lorsqu'un traitement préventif d'un AML asymptomatique est décidé, l'embolisation doit être proposée en première intention ; la chirurgie peut être proposée en cas d'échec de l'embolisation ou dans certains cas particuliers (AML isolé, localisation exorénale...).

Les AML hémorragiques représentent une situation clinique d'urgence nécessitant une intervention chirurgicale immédiate. Dans ce contexte, l'embolisation artérielle est proposée en première intention. Lorsque l'embolisation n'est pas possible ou que la taille de l'angiomyolipome est supérieur à 5 cm, la néphrectomie partielle peut être proposée et doit être la plus conservatrice possible.

Une greffe rénale pourra être envisagée en cas d'insuffisance rénale.

Place de Votubia dans la stratégie thérapeutique :

En traitement préventif des angiomyolipomes extensifs présentant des risques de complications, dans un contexte non hémorragique, VOTUBIA (évérolimus) est le premier médicament à visée palliative. Il permet de réduire le volume des angiomyolipomes mais ne permet pas de les réduire totalement, contrairement à la chirurgie curative.

Par ailleurs, l'arrêt du traitement conduit à une reprise de la croissance tumorale, rendant le traitement nécessairement chronique alors que la sécurité d'une posologie cumulative élevée est encore inconnue. De ce fait, selon les experts, l'évérolimus devrait être réservé aux patients avec angiomyolipomes extensifs présentant des risques de complications, dans un contexte non hémorragique ne pouvant pas bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate (embolisation ou néphrectomie).

L'évérolimus ne doit pas faire perdre la chance de traitement par la chirurgie ; il ne s'agit donc pas d'une alternative à la chirurgie mais d'un traitement temporaire, éventuellement en préparation à celle-ci.

⁵ Pfister et al. Stratégie diagnostique et thérapeutique des angiomyolipomes. Progrès thérapeutique 2002,12 :108-13.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les angiomyolipomes rénaux (AML) sont une des manifestations de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Ce sont des tumeurs rénales par nature bénignes dont la principale complication est la rupture hémorragique spontanée, qui peut dans de rares cas entraîner une insuffisance rénale chronique, voire être mortelle..
- ▶ L'évérolimus (VOTUBIA) qui réduit le volume des AML sans les réduire complètement, entre dans le cadre d'un traitement à visée palliative,
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de première intention chez les patients avec AML extensif présentant des risques de complications, dans un contexte non hémorragique et ne pouvant bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate (embolisation ou néphrectomie).
- ▶ Il n'existe pas à ce jour d'alternative.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

▶ Intérêt de santé publique :

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique rare. Les angiomyolipomes (AML) constituent la manifestation rénale la plus fréquente de la STB et surviennent chez 34% à 80% des patients. Votubia est indiqué chez des patients ne nécessitant pas une embolisation ou une chirurgie conservatrice immédiate. En raison du faible nombre de sujets concernés, le fardeau représenté par la population susceptible d'être traité par Votubia pour un AML associé à une STB est faible.

Les résultats de l'essai mené versus placebo ont montré l'efficacité à court terme de Votubia sur la réduction de la taille des AML (traitement palliatif) (41,9% vs 0% de répondeurs). Aucune amélioration de la morbidité à court terme (en termes d'impact sur les hémorragies et la fonction rénale notamment) n'a été mise en évidence dans cet essai.

On ne dispose que de données à court terme (70% des patients avec suivi < 1 an, médiane de suivi radiologique < 6 mois et durée de médiane de traitement = 38 semaines).

Les données disponibles ne permettent donc pas de quantifier l'impact de Votubia en termes de morbidité à moyen et long terme (fonction rénale, hémorragies, tolérance du traitement...), de mortalité et de qualité de vie par rapport à la prise en charge actuelle.

La transposabilité des données de l'essai à la pratique courante est acceptable.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour VOTUBIA dans cette nouvelle indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VOTUBIA est important dans l'extension d'indication chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal (AML) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présentent un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la tumeur ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu de l'efficacité de VOTUBIA (évérolimus) dans la réduction du volume des angiomyolipomes rénaux extensifs associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville, VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes qui présentent un risque de complications et qui ne peuvent bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate (néphrectomie ou embolisation).

010.3 Population cible^{1,3}

La population cible de VOTUBIA correspond aux patients avec angiomyolipomes rénaux associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui ne peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale immédiate.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- selon les données d'Orphanet¹, la prévalence de la STB dans la population générale est estimée à 8,8/100 000 en Europe, ce qui, rapporté à la population Française correspond à environ 5 800 patients,
- les angiomyolipomes rénaux touchent 34 à 80% des patients, soit 1900 à 4 600 patients,
- selon les experts, seuls 50% des patients nécessitent un traitement (950 à 2 300 patients) et environ 1/3 de ces patients ne peuvent pas bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate (néphrectomie ou embolisation), soit 320 à 770 patients.

Estimation

La population cible de VOTUBIA dans cette extension d'indication est comprise entre 320 et 770 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements** : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

La Commission de la Transparence souhaite disposer de données complémentaires permettant de documenter la place de Votubia, en pratique courante dans la stratégie de prise en charge des AML chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (caractéristiques cliniques des patients, évolution de leur prise en charge).

Annexe

Table 5-1 Diagnostic criteria for Tuberous Sclerosis Complex

Major Features
<ol style="list-style-type: none">1. Facial angiofibromas or forehead plaque2. Non-traumatic ungual or periungual fibroma3. Hypomelanotic macules (three or more)4. Shagreen patch (connective tissue nevus)5. Multiple retinal nodular hamartomas6. Cortical tuber^a7. Subependymal nodule8. Subependymal giant cell astrocytoma9. Cardiac rhabdomyoma, single or multiple10. Lymphangioleiomyomatosis^b11. Renal angiomyolipoma^b
Minor Features
<ol style="list-style-type: none">1. Multiple, randomly distributed pits in dental enamel2. Hamartomatous rectal polyps^c3. Bone cysts^d4. Cerebral white matter radial migration lines^{a,d}5. Gingival fibromas6. Non-renal hamartoma^c7. Retinal achromic patch8. 'Confetti' skin lesions9. Multiple renal cysts^c
Definite Tuberous Sclerosis Complex: Either two Major Features or one Major Feature plus two Minor Features.
<p>^a The co-occurrence of cerebral cortical dysplasia and cerebral white matter radial migration lines should be considered as one major feature of TSC.</p> <p>^b In patients with both lymphangioleiomyomatosis and renal angiomyolipoma, another feature of TSC must be identified before a definite diagnosis is assigned.</p> <p>^c Histologic confirmation of these features is suggested.</p> <p>^d Radiographic confirmation of these features is sufficient.</p>