



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. VOTUBIA – Réévaluation du SMR et de l'ASMR

M^{me} GATTULLI pour la HAS. - M. Daubert doit quitter la salle.

M. LE PRÉSIDENT. - [REDACTED], tu as la parole pour parler de VOTUBIA.

[REDACTED], **pour la HAS.** - VOTUBIA : comprimés et comprimés dispersibles à base évérolimus, un inhibiteur de mTOR. Vous voyez le dossier dans le cadre d'une réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande de la Commission dans deux indications, l'astrocytome sous-ependymaire à cellules géantes (SEGA) et l'angiomyolipome rénal, tous les deux associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville, une maladie rare.

Les revendications du laboratoire sont le maintien des niveaux actuels évalués par la Commission : un SMR important dans les deux indications. Il n'existe pas d'ISP. En termes d'ASMR, dans le SEGA, elle est de niveau II, importante dans la prise en charge des patients qui ne sont pas immédiatement éligibles à une chirurgie. La Commission avait évalué en 2012, dans le cadre de l'inscription, cette indication chez les patients âgés de plus de trois ans. Elle avait donné l'ASMR II en termes d'efficacité sur la réduction du volume des SEGA. Elle avait vu la même indication dans le cadre d'une extension chez l'enfant de moins de trois ans en décembre 2014 et confirmé l'ASMR II dans la population pédiatrique.

À cette époque, la Commission demandait à être destinataire de données complémentaires permettant de documenter l'utilisation de VOTUBIA en pratique courante et en particulier celles estimant le taux de réussite chez les patients secondairement éligibles à la chirurgie.

Dans la deuxième indication, la tumeur rénale, la Commission avait estimé en mars 2013 que VOTUBIA apportait une ASMR modérée, de niveau III dans la prise en charge des patients adultes qui présentent un risque de complication et qui ne peuvent bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate, à savoir une néphrectomie ou embolisation. En mars 2013, la Commission avait octroyé ce niveau III toujours en termes d'efficacité. Elle souhaitait être destinataire de données complémentaires permettant de documenter la place de VOTUBIA en pratique courante dans la stratégie de prise en charge de cette maladie, notamment les caractéristiques des patients et l'évolution de la prise en charge.

Je rappelle la place actuelle de VOTUBIA dans la stratégie thérapeutique. Actuellement, VOTUBIA est positionné comme un traitement à visée palliative, car il réduit le volume des tumeurs mais sans les détruire. C'est un traitement de première intention chez les patients qui ne sont pas immédiatement éligibles à la chirurgie, qui reste le traitement de référence curatif. Dans ces deux indications, VOTUBIA n'est donc pas positionné en alternative à la chirurgie.

Dans le dossier, le laboratoire a fourni deux types de données : des résultats d'études de suivi des études cliniques vues par la Commission précédemment et des résultats d'études observationnelles.

En ce qui concerne les études de suivi, dans l'indication du SEGA, il y a les résultats après cinq ans de suivi d'une étude de phase II, étude ouverte non comparative portant sur un effectif de 28 patients âgés de plus de trois ans. Il y avait d'autre part l'étude de phase III, EXIST-1. Le laboratoire a fourni les résultats de suivi après quatre ans de suivi en médiane. C'est une étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, ayant inclus 117 patients.

Dans l'indication des tumeurs rénales, le laboratoire a fourni les résultats à quatre ans de suivi d'une étude de phase III EXIST-2, également randomisée en double aveugle qui avait comparé VOTUBIA au placebo sur un effectif de 117 patients.

Concernant les données des études observationnelles, le laboratoire a fourni une analyse issue d'un registre international, l'étude TOSCA, registre comportant plus de 2 200 patients. Il a permis de recueillir des données sur la maladie, les caractéristiques des patients et les traitements mis en œuvre. Dans ce cadre, le laboratoire a fait un focus sur 228 patients inclus dans ce registre, suivis en France. Il y a d'autre part les données de l'étude TOSCA PASS, étude ancillaire de l'étude TOSCA, évaluant l'utilisation de VOTUBIA dans le cadre de son AMM dans les deux indications concernées par la réévaluation. Cette étude porte sur un effectif de 179 patients.

Le troisième type d'étude observationnelle est l'étude OSCAR, étude observationnelle française rétrospective et prospective, qui est descriptive sur la prise en charge des tumeurs rénales, portant sur un effectif de 103 patients.

Je vous dis un mot des résultats des études. Dans l'indication SEGA, sur l'étude de suivi de l'étude de phase II non comparative ayant inclus 28 patients, 22 patients ont été traités pendant cinq ans. À l'inclusion, le volume médian des SEGA était de 1,74 cm³. À six mois, lors de l'évaluation du critère principal, ce volume était de 0,93 cm³; après quatre ans de suivi, 1,02 cm³; et après cinq ans, 1,17 cm³ avec une évaluation centralisée.

Les résultats de l'étude de suivi de la phase III EXIST-1, étude versus placebo : le critère de jugement principal était l'évaluation de la réduction du volume des SEGA à six mois. Le résultat avait démontré 34,6 % de répondeurs dans le groupe VOTUBIA versus 0 dans le groupe placebo. Lors de la réinscription, la Commission avait vu les résultats intermédiaires de la phase d'extension après 28 mois de traitement qui avait montré une réduction du volume de SEGA chez 48,6 % des patients. À l'analyse finale après quatre ans, le taux de réponse était de 57,7 %. Aucun patient n'a nécessité de chirurgie en raison de la progression du SEGA pendant toute la durée de l'étude.

Dans l'autre indication, les tumeurs rénales, les données de suivi de l'étude EXIST-2, étude comparative versus placebo, le critère principal avait été examiné à six mois. Il avait montré un taux de répondeurs de 41,8 % dans le groupe évérolimus versus 0 dans le groupe placebo. La Commission avait vu des résultats intermédiaires après 28 mois de traitement montrant un taux de réponse globale des patients de 53 %. À la date de l'analyse finale, le taux de réponse est de 58 %. Il est noté que la proportion de patients sans progression quatre ans après le début du traitement a été estimée à 83 %.

Concernant les études observationnelles sur registre, l'étude TOSCA a inclus 2214 patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville. Parmi ces patients, il y en avait 30 % qui avaient un SEGA et 60 % une tumeur rénale. 62 % des patients inclus étaient âgés de moins de 18 ans.

Un peu plus de la moitié des patients de l'étude TOSCA ayant un SEGA ont reçu un traitement pour leur SEGA après un délai médian de 610 jours après diagnostic. Parmi ces patients, 55 % ont été traités par un inhibiteur mTOR seul et 35 % par une chirurgie seule. Sur les 179 patients traités par VOTUBIA, ils avaient des SEGA multiples (46 %), bilatéraux (44 %) ou en progression (31 %). Si on fait un focus sur le sous-groupe des patients suivis en France, la chirurgie seule concernait 63,5 % des patients et 28,8 % ont été traités par inhibiteur de mTOR seul. Dans 7,7 % des cas, l'inhibiteur mTOR a été prescrit postérieurement à la chirurgie.

Dans ce registre, si nous regardons les patients qui ont une tumeur rénale, parmi les 1317 patients inclus dans TOSCA, 36,7 % ont été traités, dont 43 % avec un inhibiteur mTOR seul et 34 % avec une chirurgie seule. Si nous regardons spécifiquement les patients traités et suivis en France, il y avait 156 patients, et une minorité de ces patients a reçu un traitement, à savoir 25,6 %. Parmi ceux-ci, 72 % étaient traités par inhibiteur mTOR et 32,5 % par intervention chirurgicale seule. Le traitement par inhibiteur mTOR a été suivi d'une chirurgie seulement chez trois patients. Pour six autres patients, le traitement par inhibiteur mTOR a fait suite à la chirurgie.

Dans l'étude rétrospective OSCAR, parmi les 96 patients avec une sclérose tubéreuse de Bourneville, 35 patients ont été traités par inhibiteur de mTOR avec un suivi médian d'un an. Chez ces patients traités par inhibiteur, ils ont regardé le nombre de complications et ont constaté qu'il a diminué de 0,131 par patient-année avant la mise sous traitement à 0,022 par patient-année après mise sous traitement.

Sur le plan de la tolérance, les données disponibles ne mettent pas en évidence de nouveau signal par rapport au profil connu de tolérance de VOTUBIA, comprenant stomatites, fièvre, rhinopharyngite et diarrhées. J'ai fait appel à M. Niaudet qui a examiné le dossier. Il y a une contribution de l'association sclérose tubéreuse de Bourneville.

Je laisse la parole à M. Niaudet.

M. LE PRÉSIDENT. - D'abord l'association de patients.

M^{me} SIMONIN. - Je reprends la contribution de l'association Sclérose tubéreuse de Bourneville.

Ils ont 800 abonnés en lien direct et ils ont sollicité 390 personnes, malades ou aidants, pour se prononcer sur ce traitement.

Le STB touche 8000 personnes en France. Cela touche tous les organes : cerveau, cœur, peau, rein, poumon, tumeur de la rétine, fragilité de l'émail dentaire.

La gestion au quotidien, c'est surtout la gestion de l'épilepsie et des troubles intellectuels. 50 % des malades de plus de 25 ans sont en situation de dépendance.

Dans les traitements, le VOTUBIA pour les indications des tumeurs au rein et au cerveau ainsi traitement de l'épilepsie depuis quelques semaines. Ils ont eu l'expérience de ce traitement.

Après, les autres traitements sont les traitements antiépileptiques, chirurgie du cerveau, chirurgie du cœur, traitement abrasif ou laser de la peau, utilisation d'évérolimus en pommade, chirurgie du rein, embolisation, greffe, traitement des pneumothorax, greffe du poumon, orthophonie, psychomotricité. C'est une pathologie assez lourde.

À l'exception de VOTUBIA, chaque thérapeutique cible un organe. On multiplie les ordonnances et les administrations de médicaments, ce qui pose problème pour les patients qui ont du mal à prendre tous ces médicaments.

La prise de VOTUBIA le plus tôt possible stoppe l'apparition des tumeurs ou limite significativement leur croissance. Il n'est pas rare qu'une régression soit constatée. D'un point de vue de la cognition, les familles rapportent un meilleur développement des personnes malades, notamment les enfants.

Quelles sont les principales attentes ? Il est avéré que VOTUBIA joue un rôle déterminant dans la limitation voire la régression des tumeurs cérébrales, source de foyer épileptique difficile à gérer pour les aidants. Le VOTUBIA a démontré chez de nombreux patients son efficacité sur l'ensemble des organes. Le nombre d'exams et d'interventions chirurgicales est considérablement diminué, ce qui améliore grandement la qualité de vie.

Les capacités cognitives sont améliorées. La prise en cachet est très facile. Le suivi des dosages sanguins est un moindre mal. L'évolution de lésions pulmonaires chez les femmes est stoppée ou ralentie. Aucun autre dispositif ne permet d'obtenir ce résultat.

Les effets indésirables de VOTUBIA sont connus, principalement liés à une baisse des défenses immunitaires. Dans les cas extrêmes, des doses plus faibles permettent malgré tout d'obtenir des effets positifs qu'aucune autre stratégie thérapeutique ne pourrait atteindre.

Concernant l'aspect financier, en France, 42 % des aidants estiment que la complexité du parcours de soins implique un coût de 500 à 5000 € par an et de 5000 à 10 000 € pour 13 % d'entre eux. Toute solution qui permet de limiter la complexité de la maladie a donc un impact important de ce point de vue.

M. le P^r NIAUDET.- Je vais être bref. [REDACTED] a bien expliqué le dossier.

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie à transmission autosomique dominante. Environ 80 % des cas sont dus à des mutations de novo. L'incidence est évaluée à 1 sur 5000 à 1 sur 10 000 naissances. Cette maladie est en rapport avec des mutations soit de TSC1 soit de TSC2 qui codent respectivement pour l'hamartine et la tubérine, deux protéines qui sont

exprimées dans tous les tissus et tous les organes. Les deux gènes ont un rôle de gène suppresseur de tumeur. Le complexe hamartine/tubérine a pour rôle d'inhiber les signaux cellulaires médiés par mTOR. C'est la raison principale du traitement proposé par évérolimus qui est un inhibiteur de mTOR.

Comme on l'a souligné, c'est des tumeurs bénignes qui se développent dans de très nombreux organes : cerveau, cœur, peau, œil, rein, poumon, foie. De plus, il y a un risque de tumeur maligne.

Dans le cadre de la réévaluation, on parle de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA). C'est une tumeur bénigne de progression lente qui se développe habituellement dans la région péri-ventriculaire dont la prévalence est de 5 à 20 % selon les séries. Ces SEGAs deviennent symptomatiques chez 6 à 9 % des patients, habituellement des patients jeunes, entre 10 et 30 ans, mais parfois beaucoup plus tôt, à partir de l'âge de 18 mois.

Les signes cliniques principaux sont une hydrocéphalie obstructive (céphalée, vomissement, etc.) ou des signes déficitaires, notamment perte de la vision.

Il y a deux options thérapeutiques dans le traitement de ces tumeurs : la résection chirurgicale et le traitement médical par évérolimus.

Dans le cas de SEGAs unilatéraux, totalement réséquables sans haut risque chirurgical, et chez des patients qui n'ont pas d'autre comorbidité, l'indication est, en première intention, l'ablation chirurgicale. Par contre, pour les SEGAs multiples ou infiltrants, pour lesquels la résection chirurgicale ne peut être complète, ces patients sont candidats à l'évérolimus.

Je ne reviens pas sur l'essai multicentrique détaillé par [REDACTED] il y a un instant. Les données à long terme de l'étude EXIST-1 après quatre années de traitement montrent un taux de réponse de près de 60 %, en augmentation par rapport aux évaluations précédentes. La réduction significative du volume des tumeurs a été observée chez 77 % des patients.

Concernant les données d'utilisation d'évérolimus en vie réelle, cela a été précisé avec l'étude TOSCA et TOSCA PASS sur 2200 patients dans TOSCA et 179 patients pour TOSCA PASS. L'évérolimus a été prescrit principalement aux patients ayant des tumeurs multiples. C'était le cas pour 55 % des patients alors que 35 % des patients ont eu un traitement chirurgical.

La deuxième indication est l'angiomyolipome rénal, qui est la lésion rénale la plus fréquente avec une prévalence de 50 à 60 %. Cette prévalence augmente avec l'âge. L'augmentation progressive de la taille des angiomyolipomes et le risque d'hémorragie au sein des angiomyolipomes peuvent entraîner des douleurs, une hypertension artérielle, une altération de la fonction rénale. Le risque hémorragique augmente avec la taille de la tumeur.

Nous avons comme possibilité une chirurgie prophylactique ou l'embolisation qui sont retenues pour prévenir les hémorragies chez les patients dont la taille de l'angiomyolipome est supérieure à 4 cm de diamètre, surtout ceux richement vascularisés. On réserve l'évérolimus

aux patients ayant des tumeurs multiples, dont la taille augmente de plus de 5 mm par an, et chez les patients qui ont déjà subi une néphrectomie partielle ou embolisation.

Les angiomyolipomes de grande taille et multiples nécessitent souvent des embolisations répétées, qui sont des facteurs de risque d'insuffisance rénale. C'est également le cas pour les interventions chirurgicales répétées.

Les essais ont bien montré que l'évérolimus réduit la taille des tumeurs, diminue le risque de progression des lésions. Ceci a été bien démontré dans une étude en double aveugle chez 188 patients, l'étude EXIST-2.

Les données à long terme de cette étude, après quatre années de traitement, montrent le maintien de l'efficacité du traitement avec un taux de réponse en augmentation, à 58 %, une réduction du volume des tumeurs chez une proportion plus importante des patients et une progression de volume de ces tumeurs chez seulement 14 % des patients.

Je ne reviendrai pas sur TOSCA et TOSCA PASS.

Sur la tolérance, les principaux effets secondaires sont observés chez plus de 20 % des patients au cours de la première année : stomatites, nasopharyngites, acné, céphalées, hypercholestérolémies. La fréquence de ces effets indésirables diminue en intensité avec la poursuite du traitement. Les données de tolérance issues du suivi des études de phase II et III sont sur une durée maximum de cinq ans et les résultats des études observationnelles sur registre ne mettent pas en évidence de nouveau signal par rapport au profil de tolérance connu de l'évérolimus, qui semble mieux toléré dans cette indication que chez les patients après transplantation d'organe.

En conclusion, compte tenu de l'ensemble des données, je considère qu'il n'y a pas lieu de modifier les conclusions précédentes de la Commission concernant le SMR qui reste important dans le traitement des SEGAs et AML et probablement dans d'autres indications, en particulier les signes neurologiques.

Les données des différentes études ne permettent pas de connaître le taux de réussite du traitement par VOTUBIA chez les patients atteints de SEGAs qui seraient secondairement éligibles à la chirurgie. Je regrette un peu de ne pas avoir de données concernant l'évolution clinique des patients dans les études TOSCA et TOSCA PASS, notamment en termes de complications de la maladie ou d'échec de traitement.

Compte tenu de ces informations manquantes par rapport à ce qu'avait demandé la Commission, je pourrais suggérer que le niveau d'ASMR pour les SEGAs soit ramené à III au lieu de II ou que la Commission réévalue VOTUBIA après une réponse plus précise du laboratoire aux questions qui lui avaient été posées.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ces éléments très complets. C'est un bel exemple de suivi avec l'intérêt que cela présente et les limites que tu as signalées en dernier.

M. le P^r CLANET.- Je voudrais faire quelques commentaires. Premièrement, je voudrais noter l'importance et la qualité du registre sur la connaissance de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Les données sur les 2000 patients (TOSCA et TOSCA PASS) sont extrêmement fournies dans une meilleure connaissance de la maladie, sur ses aspects neurologiques, l'épilepsie, etc.

Deuxième point, dans ce registre, il y a six workpackages de recherche, dont l'un est sur les manifestations neurologiques, le second sur les corrélations génotype/phénotype, le troisième sur la modélisation, etc. Ce sont des éléments intéressants et importants à partir desquels on peut essayer de se faire une idée de la stratégie utilisée par rapport au SEGA, par rapport à ces astrocytomes. Je rappelle que ces sont essentiellement sous-épendymaires. C'est l'épilepsie qui doit toucher le cortex pour se manifester, cela donne souvent de l'hydrocéphalie et de l'hypertension intracrânienne. C'est pourquoi il y a un objectif de diminuer les complications. C'est une tumeur bénigne.

D'après ce que nous voyons dans l'étude observationnelle, sur le nombre (je ne sais plus combien il y a dans le workpackage 1) d'astrocytomes, la première chose que font les spécialistes : c'est d'abord de ne rien faire. Si la tumeur est petite, on surveille et on suit. Quand il y a une modification, c'est la chirurgie en premier, quand elle est possible. Quand la localisation ne le permet pas ou que la lésion est bilatérale, on fait dérivation ou on donne l'évérolimus.

Dans l'étude TOSCA, sur le nombre de patients, malgré le fait que certains ont eu des IRM, nous n'avons pas la possibilité de savoir ce que cela donne à cinq et à sept ans. Finalement, nous avons uniquement des données sur un petit groupe de patients qui viennent des études de suivi, 26 ou 27 patients, suivis avec des données sur l'évolution de l'IRM, donc du volume lésionnel. Suivant qui interprète, si c'est le groupe qui suit dans l'étude ou si ce sont les médecins qui suivent les patients, il y en a deux ou sept qui récidivent ou dont la lésion, après avoir été réduite, soit de la moitié, soit d'un tiers, récidive au bout de cinq à six ans.

Globalement, je n'ai pas le sentiment que VOTUBIA transforme la stratégie thérapeutique. Je pense que c'est un traitement utile, que c'est un traitement à intégrer dans la stratégie. Il ne transforme pas radicalement le pronostic de ces enfants.

Je suis tout à fait dans le même sens que toi. Pour le SEGA, au vu des données, je l'alignerai à un III. Il ne me semble pas que ce soit d'un niveau de magnitude de ce que nous accordons à un II.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce reste tout de même un traitement majeur dans cette pathologie. C'est indiscutable. À la fin, tu avais l'air de dire...

M. le P^r NIAUDET.- C'est le seul traitement à visée pathogénique et qui est efficace.

M. le P^r CLANET.- Je m'interrogeais entre un III et un II. Nous avons mis un II.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela ne guérit pas.

M. le D^r KOUZAN.- En fait, ce dossier a un certain nombre de similitude ou cousinage avec la lymphangioliéiomyomatose vue il y a quelques mois avec le sirolimus. C'est le même désordre physiopathologique au niveau mTOR. C'est la même thérapeutique un peu étiologique. Apparemment, c'est le même effet réducteur, avec ce que j'ai compris de ce que j'ai lu et entendu, il y a quand même, au long cours, le maintien de l'activité du médicament.

La raison pour laquelle je fais ce rapprochement, c'est que le laboratoire du sirolimus avait demandé IV, nous avons donné III en disant qu'il était trop modeste. Si nous faisons juste une corrélation, pour le poumon et le rein avec le sirolimus, s'il y a eu III, je pense que ce serait cohérent qu'il y ait III pour l'évérolimus dans ces deux pathologies.

M. LE PRÉSIDENT.- OK.

M. Le P^r GUILLOT.- J'ai du mal à me faire une idée dans le dossier sur le nombre de patients qui deviennent vraiment opérables soit à court soit à long terme. Si vraiment cela rend opérables de manière majoritaire les patients qui ne l'étaient pas, cela change quand même la stratégie, de mon point de vue. Cela permet l'accessibilité à un traitement curatif définitif.

M. le P^r NIAUDET.- J'ai essayé de trouver dans le dossier et j'en ai pas trouvé la réponse.

M. Le P^r GUILLOT.- On est deux.

M. le P^r CLANET.- Étant donné que l'on opère... Cela fait 2 cm³. C'est rare quand ils sont très gros. Si cela peut être opéré, cela l'est. Ceux qui ne sont pas opérés, c'est soit à cause de la localisation, soit parce qu'ils sont bilatéraux et on essaie de réduire la taille et d'éviter les complications. S'il y a une hydrocéphalie on dérive. Ce n'est pas la même chose que dans une approche type cancer où je diminue la tumeur pour opérer.

L'évérolimus est utilisé dans les situations où la neurochirurgie (comme c'est souvent le cas en neurochirurgie,) nous ne pouvons pas... D'abord, c'est bénin, on enlève. Si on ne peut pas enlever, alors on trouve des solutions palliatives. L'évérolimus se situe dedans, mais pas dans une attitude telle que celle où on diminue la taille et on l'enlève.

M. le P^r NIAUDET.- [REDACTED], vous pouvez préciser : dans le premier essai, quels étaient les critères d'inclusion pour les SEGA ? Était-ce uniquement des tumeurs qui ne soient opérables immédiatement ? Nous pouvons penser que les tumeurs volumineuses, on préfère les faire diminuer avant d'opérer.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour le SEGA, dans l'EXIST-1, étude de phase III, comparative versus placebo, le critère d'inclusion au départ était les patients âgés de plus de trois ans avec SEGA associé à une sclérose tubéreuse définie selon critère de Gomez ou par des tests génétiques et la présence d'une lésion SEGA supérieure ou égale à 1 cm de diamètre, une augmentation de volume des SEGA d'au moins 10 % ou la présence d'une nouvelle lésion supérieure ou égale à 5 mm de diamètre ou d'une ventriculomégalie définie par une augmentation d'au moins 10 %

du volume de chacun des ventricules latéraux identifiés par comparaison de l'IRM à l'inclusion et d'une IRM antérieure.

M. le P^r NIAUDET.- Dans ces critères d'inclusion, ils peuvent avoir inclus des patients opérables. C'est pour répondre en partie.

M. le D^r LENGLINÉ.- J'ai compris qu'il y avait certains patients pour lesquels il y avait une progression malgré le traitement, que ce n'était pas efficace. A-t-on une idée des déterminants de cette résistance au traitement ? En gros, vu qu'il y a des effets secondaires, est-ce qu'on doit proposer ce traitement à tout le monde ou on a des éléments pour cibler une population qui pourrait en tirer bénéfice ?

M. le P^r NIAUDET.- Dans le dossier, je n'ai pas vu d'élément permettant de répondre à cette question. Ils parlent des patients qui secondairement ont évolué, mais sans préciser...

[REDACTED], pour la HAS.- Dans les tumeurs rénales, il y a un renseignement sur les patients répondeurs. Il y avait 65 % de répondeurs. Une progression a été observée chez 16 patients. La raison la progression était une augmentation de la taille pour six patients (augmentation de la taille de la tumeur ou augmentation de la taille des reins). Et neuf patients ont continué le traitement malgré la progression en raison d'un bénéfice clinique. C'est ce qu'ils indiquent.

M. le P^r CLANET.- Sur les stratégies, il manque quand même un spécialiste, neurochirurgien pédiatre ou spécialiste de la filière maladies rares sur ces pathologies, pour savoir comment il se situe et quelle est la stratégie aujourd'hui.

[REDACTED], pour la HAS.- J'avais contacté plusieurs personnes et aucune n'a accepté de faire l'évaluation.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons des données en quantité suffisante pour nous prononcer.

[REDACTED], pour la HAS.- Initialement, nous avons eu une expertise. Pour les évaluations précédentes, nous avons eu un expert.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La question est : est-ce que les données en vie réelle obtenue permettent de modifier l'appréciation initiale ?

Pour RAPAMUNE, vous aviez dit que nous avons donné une ASMR III, c'est une ASMR IV. Ce n'est pas grave.

M. le D^r KOUZAN.- Alors, il y a une déconnexion encore plus grande.

M. le D^r VANIER.- En fait, je n'arrive pas à comprendre en lisant le dossier, entre les deux indications, pourquoi il y a un ASMR II dans l'une et ASMR III dans l'autre.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a eu une disparité d'évaluation qu'apparemment, nous aimerions rétablir.

M. le D^r BLONDON.- Ce n'est pas bien clair pour moi. Est-ce que ces modifications de taille des tumeurs se traduisent en bénéfice clinique très net par rapport à l'évolution naturelle de la maladie ? Est-ce qu'on mesure ou on sait estimer la diminution de l'incidence d'hydrocéphalie, d'épilepsie, de troubles cognitifs ?

[REDACTED], pour la HAS.- Je n'ai pas vu ce type d'informations dans le dossier.

M. le P^r CLANET.- Sur les troubles cognitifs, non. Sur l'épilepsie, il y a des éléments dans le dossier. Il semble dire que le traitement permette de réduire l'activité de l'épilepsie (ce qui m'étonne un peu, mais pourquoi pas ?) et de diminuer les traitements antiépileptiques en tout cas momentanément. C'est ce qu'ils suggèrent.

[REDACTED], pour la HAS.- Sachant qu'il y a une indication spécifique dans l'épilepsie pour VOTUBIA. Elle ne fait pas partie de cette réévaluation. L'indication épilepsie avait été vue en juin 2018 dans une extension d'indication. Dans cette maladie, spécifiquement dans l'épilepsie pharmacorésistante, il y avait eu une ASMR IV.

M. Le P^r GUILLOT.- Pour mon information, il n'y a pas de lien entre l'astrocytome et l'épilepsie ?

M. le P^r CLANET.- Il peut y avoir de l'épilepsie dans la sclérose tubéreuse de Bourneville sans avoir d'astrocytome. Par contre, je pense qu'à partir du moment où tu as un astrocytome qui est situé dans une région où si tu as une association avec une hydrocéphalie, cela peut aggraver l'épilepsie. Il y a des relations. Quelle est la période l'un ou l'autre ? La sclérose tubéreuse de Bourneville donne de l'épilepsie.

M^{me} SIMONIN.- Dans le rapport de l'association de patients, il y a quand même une amélioration des facultés cognitives.

M. LE PRÉSIDENT.- Si vous voulez bien, nous allons passer au vote. Nous devons séparer les deux indications puisqu'il y avait deux ASMR différents. Dans un premier temps, le SEGA, il y avait un SMR important. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

L'ASMR était de niveau II. Qui est pour le maintien d'un ASMR de niveau II ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : unanimité.

Pour l'angiomyolipome rénal, il y avait un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

ASMR III : unanimité.

Nous pouvons être vraiment satisfaits du suivi du médicament avec des études correctes et informatives. Il nous manque la qualité de vie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En termes d'efficacité clinique, ils auraient pu aller un peu plus loin, il me semble, mais c'est une remarque personnelle.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour les avis d'experts extrêmement détaillés.

M. le P^r NIAUDET.- Nous avons une belle description de la maladie, mais sur l'évolution de la maladie et l'évolution sous traitement, la prévention des complications dans la lecture du dossier. Je n'ai pas trouvé.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez trouvé quand même le maintien de l'efficacité.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas dans l'étude TOSCA.

M. le P^r CLANET.- C'est dans les études de suivi précédentes.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord. Nous pourrions améliorer les études post-inscription.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

