

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

RAPAMUNE (sirolimus), immunosuppresseur

Intérêt clinique important dans le traitement de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire et progrès thérapeutique mineur dans la stratégie thérapeutique

L'essentiel

- ▶ RAPAMUNE a désormais l'AMM dans le traitement la lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.
- ▶ Une étude a démontré la supériorité du sirolimus par rapport au placebo chez des patientes ayant une lymphangioléiomyomatose sporadique avec VEMS $\leq 70\%$, avec une quantité d'effet supplémentaire par rapport au placebo démontrée sur la pente du VEMS à 12 mois, considérée comme cliniquement pertinente. Il n'y a pas de donnée robuste de morbi-mortalité, ni de qualité de vie.
- ▶ RAPAMUNE est un traitement de première intention dans cette indication.

Indication préexistante*

RAPAMUNE avait déjà l'AMM chez les adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale, en prévention du rejet d'organe (pour plus de précisions, cf. AMM).

Stratégie thérapeutique

- Le traitement est fonction du type et de la sévérité des atteintes concernées. En l'absence de traitement curatif, il a pour objectifs de, notamment, limiter la progression de la LAM, d'en réduire les séquelles et d'améliorer la qualité de vie des patients par une prise en charge du handicap et de la perte de fonction pulmonaire.
- La prise en charge symptomatique comprend notamment :
 - une prise en charge du trouble ventilatoire obstructif et de l'hypoxémie lorsqu'elle existe (bronchodilatateurs et de l'oxygène): du fait d'une réponse partielle du trouble obstructif aux bronchodilatateurs, ces traitements ne sont pas poursuivis systématiquement, une réponse étant obtenue dans seulement un quart des cas ;
 - un traitement spécifique des complications pleurales (pneumothorax, pleurésies chyleuses) ;
 - un traitement interventionnel des angiomyolipomes rénaux le cas échéant, embolisation ou résection chirurgicale, en fonction des éléments morphologiques ; il est à noter que l'évérolimus (VOTUBIA) est utilisé hors AMM. En effet, VOTUBIA a l'AMM chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville qui présentent un risque de complications mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate.
- La réhabilitation respiratoire à l'effort est proposée aux patients dont les efforts sont limités par la dyspnée, bien qu'il n'existe pas d'études spécifiques examinant son bénéfice dans la LAM.
La transplantation pulmonaire peut être proposée en cas d'insuffisance respiratoire invalidante et en fonction de l'âge. Une rechute de la LAM sur le poumon greffé est possible.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issues de l'étude MILES, RAPAMUNE est un traitement de première intention dans la LAM sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.
Les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues à court terme (12 mois), et à ce jour, il n'y a pas de donnée robuste sur l'efficacité et la tolérance de RAPAMUNE à moyen et long terme.

* Cette synthèse ne porte pas sur ces indications.

Données cliniques

- L'étude MILES de phase III randomisée en double aveugle versus placebo a inclus 89 patientes (43 dans le groupe placebo et 46 dans le groupe sirolimus), atteintes de LAM sporadique, d'âge moyen de 45 ans et avec un VEMS moyen à l'inclusion de 1367 ml (± 420).
- Sur une période de 12 mois de traitement, la pente de variation mensuelle du VEMS (critère de jugement principal) a été significativement différente entre les groupes traités, avec une valeur de -12 ml (± 2) dans le groupe placebo et de +1 (± 2) dans le groupe sirolimus ($p < 0,0001$), en faveur de celui-ci. Il est à noter que 12 % des patients du groupe placebo et 46 % des patients sirolimus avaient un VEMS à 12 mois égal ou supérieur à la valeur à l'inclusion.
- Au cours de l'étude, les 89 patientes de l'étude ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Parmi les événements indésirables les plus fréquemment rapportés, la diarrhée, l'acné, les nausées, douleurs abdominales et œdème périphérique ont semblé plus importants dans le groupe sirolimus que dans le groupe placebo. De plus, le cholestérol total et les triglycérides ont été augmentés dans le groupe sirolimus. La fréquence de survenue de stomatite et céphalée a semblé similaire entre les deux groupes. Vingt-et-un patients ont rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG) dont 8 dans le groupe sirolimus. Des EIG cardiaques ont été rapportés uniquement dans le groupe sirolimus : péricardite avec ou sans trouble du rythme, tachycardie et surcharge volémique après embolisation d'un angiomyolipome), douleur thoracique.
- Il persiste des incertitudes principalement liées à :
 - l'absence de hiérarchisation des critères de jugement secondaires,
 - l'absence de donnée robuste à moyen et long terme dans une maladie chronique qui peut évoluer sur plusieurs dizaines d'années, permettant de connaître le maintien de l'efficacité du sirolimus ainsi que son profil de tolérance,
 - l'absence de donnée robuste permettant de démontrer un impact sur la qualité de vie,
 - l'absence de démonstration d'une réduction de la morbi-mortalité.

Conditions particulières de prescription

- Prescription initiale hospitalière de 6 mois.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par RAPAMUNE est important dans l'extension d'indication de l'AMM.
- RAPAMUNE apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 3 avril 2019 (CT-17471)
disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »