



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 juillet 2016

évérolimus

VOTUBIA, comprimé

B/30 comprimés à 2,5 mg (CIP : 34009 219 475 8 8)

B/30 comprimés à 5 mg (CIP : 34009 219 476 4 9)

B/30 comprimés à 10 mg (CIP : 34009 219 477 0 0)

VOTUBIA, comprimé dispersible

B/30 comprimés à 2 mg (CIP : 34009 276 435 1 4)

B/30 comprimés à 3 mg (CIP : 34009 276 436 8 2)

B/30 comprimés à 5 mg (CIP : 34009 276 437 4 3)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

Code ATC	L01XE10 (antinéoplasique, inhibiteur de la mTOR)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Modification des conditions
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Indications concernées	« 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 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. »
--	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 2 septembre 2011 (procédure centralisée) ; Rectificatifs les 19/06/2014, 26/06/2014, 18/07/2014, 25/09/2014, 23/10/2014, 26/02/2015 et 10/12/2015 (cf. paragraphe 04.2) AMM conditionnelle
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Médicament orphelin dans l'indication « traitement des SEGA associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville » (04/08/2010)
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE10 évérolimus

02 CONTEXTE

Par effet de renouvellement conjoint, avec CERTICAN (évérolimus) réinscrit pour une durée de 5 ans sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux à compter du 13/10/2015 et de AFINITOR, examen des spécialités VOTUBIA comprimé et VOTUBIA comprimé dispersibles. Compte tenu des indications différentes, trois avis distincts sont rendus pour le renouvellement d'inscription de cette gamme.

Dans ses avis d'inscription et d'extension d'indication en date du 4 janvier 2012 et du 17 décembre 2014, la Commission a considéré que le SMR de VOTUBIA était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état de données à long terme disponibles :

- dans l'indication SEGA :
 - o étude de phase II (C2485) : données après 4 ans de suivi (point d'analyse au 12 décembre 2012), correspondant à une exposition minimale de 4 ans pour tous les patients encore inclus dans l'étude,
 - o étude de phase III Exist-1 : données après 28,3 mois de suivi en médiane (analyse, point d'analyse au 11 janvier 2013),
- dans l'indication AML :
 - o étude de phase III Exist-2 : données à long terme après 27,9 mois de suivi en médiane (analyse, point d'analyse au 1^{er} mai 2013),

Par ailleurs, le laboratoire a également fait état des résultats de l'analyse exploratoire d'un sous-groupe de patients avec AML issue de l'étude Exist-1, qui ne seront pas présentés dans cet avis.

4.1.1 Etude C2485 – données après 4 ans de suivi

Dans cette étude de phase II, ouverte, non comparative réalisée chez 28 patients avec SEGA associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville suivis pendant 6 mois (critère principal), une phase de suivi ouverte était proposée aux patients ayant terminé les 6 premiers mois. Parmi le 27 patients ayant terminé cette première phase, 23 (82,1%) était toujours dans l'étude après 4 ans de suivi.

Pour rappel, le critère principal de jugement était l'évolution du volume médian du SEGA 6 mois après le début du traitement (ou lors de la dernière évaluation disponible chez les patients ayant arrêté le traitement avant les 6 mois) par rapport à l'inclusion ; cette évolution a été déterminée par IRM cérébrale avec lecture centrale indépendante. Une réduction $\geq 30\%$ du volume médian du SEGA était considérée comme cliniquement pertinente.

Après 4 ans de suivi, le bénéfice observé à 6 mois sur le volume médian des SEGA ($0,93 \text{ cm}^3$ [0,31 ; 7,98]) par rapport à l'inclusion ($1,74 \text{ cm}^3$ [0,49 - 14,23]) a été maintenu : $1,02 \text{ cm}^3$ [0,18 ; 4,19].

4.1.2 Etude Exist-1 – données à 28,3 mois de suivi médian (analyse intermédiaire non prévue au protocole)

Dans cette étude de phase III, comparative évérolimus (VOTUBIA) versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 117 patients avec SEGA associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville ; les patients étaient suivis jusqu'à ce qu'une progression des SEGA¹, une toxicité

¹ Pour rappel, lors de l'inscription de cette spécialité, seuls des résultats préliminaires, 6 mois après la fin de la randomisation (clôture de l'analyse au 02/03/2011), étaient disponibles.

inacceptable ou un arrêt de traitement quelle que soit la cause soit observé. Un suivi de 4 ans en ouvert était prévu et 111/117 patients ont été inclus.

Le critère principal de jugement était le taux de réponse (pourcentage de patients répondeurs) avec lecture centrale indépendante défini par :

- une réduction du volume initial des SEGA $\geq 50\%$,
- l'absence d'aggravation d'autres lésions que les lésions de SEGA visées,
- l'absence de développement de nouveaux SEGA ≥ 1 cm de longueur,
- l'absence de nouvelle hydrocéphalie ou de signe d'aggravation.

Des IRM de contrôle ont été effectuées à 12, 24 et 48 semaines puis tous les ans.

Six mois après la fin de la randomisation (analyse préliminaire au 02/03/2011), une réduction significative du taux de répondeurs a été observée avec évérolimus versus placebo : 34,6% versus 0, différence 34,6 [15,1 ; 52,4], $p < 0,0001$.

Aucune évolution cliniquement pertinente ($>50\%$) n'a été observée chez 62,8% des patients du groupe évérolimus et 92,3% du groupe placebo (test statistique non disponible).

Les résultats intermédiaires² de la phase d'extension après 28,3 mois sur les 4 ans prévus, montrent qu'une réduction du volume total des SEGA $\geq 50\%$ a été observée chez 48,6% [39 ; 58,3] des patients. Par ailleurs, une évolution du volume des SEGA a été rapportée chez 9 patients.

4.1.3 Etude Exist-2 - données à 27,9 mois de suivi médian (analyse intermédiaire non prévue au protocole)

Dans cette étude de phase III, comparant évérolimus (VOTUBIA) au placebo, randomisée, en double-aveugle, 118 patients avec angiomyolipomes rénaux associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville ou une lymphangioléiomyomatose sporadique; 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. Un suivi de 4 ans ouvert était prévu et 112/118 patients ont été inclus.

Le critère principal était le 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.

Après 6 mois, le taux de répondeurs observé a été significativement plus élevé 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).

Des résultats intermédiaires de la phase d'extension après 27,9 mois en médiane sur les 4 ans sont disponibles. Après 96 semaines, le taux de réponse globale des patients a été de 53,6% et une réduction du volume des angiomyolipomes $\geq 50\%$ a été observée chez 64,5% des patients (n=76).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

² France N et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex : 2-year open-label extension of randomised Exist-1. Lancet 2014 Dec 15(13):1513-20.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance française et internationales.

Depuis la mise sur le marché de VOTUBIA en France, 90 patients présentant une STB ont été traité (2/3 dans l'AML et 1/3 dans les SEGA). Au total, 21 notifications d'effets indésirables ont été recueillies dont 4 graves.

- Chez l'adulte de plus de 18 ans, 12 cas ont été collectés :
 - o dans l'indication SEGA, 1 cas de fièvre à 39°C avec hypertriglycémie ;
 - o dans l'indication AML, 8 cas : accident vasculaire cérébral** avec hypercholestérolémie, hypertension, anémie, œdème périphérique, infection respiratoire ** (critère de gravité : hospitalisation), syndrome érysipéle** des membres inférieurs et hypercholestérolémie ; cancer du sein** (critère de gravité : médicalement significatif) ; pneumothorax** avec intolérance digestive (critère de gravité : hospitalisation), douleurs gingivales avec une concentration sanguine d'évérolimus inférieure à 5 ng/ml, diminution de la concentration plasmatique résiduelle d'évérolimus à 2.1 ng/ml avec suspicion d'une possible interaction avec rufinamide**, augmentation de la somnolence**, détérioration de la fonction rénale ;
 - o dans l'indication STB, 3 cas : effets indésirables cutanés à type de psoriasis**, acné et éruption rosacéiforme** ; irrégularités menstruelles associées à une augmentation de l'agressivité à une perte de poids dans un cas, à une thrombopénie dans un autre cas.
- Dans une indication non précisée, 4 cas : 3 cas d'élévation des CPK** dont un associé à une augmentation des triglycérides, 1 cas de troubles de la cicatrisation au niveau des membres inférieurs.

Les 5 autres cas concernaient des indications hors AMM (autres maladies génétiques, non précisées).

(**) Inattendu selon le RCP

Le laboratoire a également déposé les données cumulatives des PSUR jusqu'au 31/03/2014. Au cours de cette période, 784 cas ont été identifiés. Les effets indésirables les plus fréquents étaient :

- Troubles gastro-intestinaux : vomissements, diarrhées et stomatites,
- Infections: pneumonie, toux, dyspnée,
- Troubles généraux : fièvre
- Affections du système nerveux : convulsions, céphalées, malaise.

A la demande des Autorités de santé, suite notamment à l'évaluation du PSUR 6, les données de tolérance dans la population pédiatrique ont fait l'objet d'une demande de suivi dans le PSUR 7 couvrant la période entre le 1er avril 2014 et le 31 mars 2015. Il en ressort que les effets indésirables relatifs au SOC « Infections » tels que les infections respiratoires et de l'oreille sont proportionnellement plus représentées dans la population pédiatrique et notamment chez les enfants de moins de 3 ans par rapport aux populations adultes et âgées. Ces résultats étant en accord avec les données épidémiologiques³ concernant l'incidence des infections respiratoires dans la population pédiatrique, il a été conclu qu'aucune modification des documents d'information du produit n'était nécessaire.

Les Effets de l'évérolimus sur la croissance et le développement cérébral, en particulier chez les patients de moins de 3 ans font l'objet d'une surveillance particulière dans le cadre du plan de pharmacovigilance de Votubia®.

Les résultats des études menées chez le rat et les souris suggèreraient des effets sur la croissance et le développement cérébral des enfants. Actuellement, il n'y a pas de données cliniques ou non cliniques définitives qui permettent de caractériser l'effet de l'évérolimus (positif ou négatif) sur le développement cérébral dans le cadre de la prise en charge d'une sclérose

³ Shapiro ED. Epidemiology of acute respiratory infections. Seminars in Pediatric Infectious Diseases. 1998; Vol. 9 (1): 31-6.

tubéreuse de Bourneville (TSC). Une recherche dans la base de pharmacovigilance internationale Novartis à partir des SOC « affections du système nerveux », « affections psychiatriques », « Caractéristiques socio-environnementales » et du preferred term « retard de développement », a retrouvé 64 événements indésirables pouvant évoquer un effet sur le développement cérébral survenus chez 36 enfants âgés de moins de 3 ans et traités pour une TSC. La plupart des effets indésirables étaient des convulsions. D'autres effets indésirables tels que troubles cognitifs, irritabilité, logorrhée, trouble du système nerveux, comportement anormal ou encore retard psychomoteur ont aussi été rapportés.

En conclusion, aucune nouvelle information de sécurité relative à un effet sur la croissance et sur le développement cérébral au cours du traitement avec Votubia® n'a été identifiée. Il est à signaler que, certaines notifications reçues en faible nombre, suggèrent une amélioration dans le développement neurologique et du comportement pendant le traitement. Cet événement d'intérêt particulier continuera à faire l'objet d'un suivi renforcé dans le prochain PSUR.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques :

- effets indésirables : intégration des données de tolérance des études Exist-1 et 2 et C2485 et ajout notamment de l'aménorrhée, la rhinopharyngite, l'acné, les menstruations irrégulières, la sinusite, la pneumonie, gingivite, lymphoedème, angioedème, l'otite moyenne, hypertriglycémie, irritabilité, agressivité et d'un effet indésirable de grade 3-4, la cellulite.
- mises en garde et précautions d'emploi : ajout de l'utilisation concomitante avec les IEC et les sartans en raison du risque d'œdème de Quincke.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel automne 2015), VOTUBIA n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville^{4,5,6} et l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)^{7,8} associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis les dernières évaluations par la Commission en date du 4 janvier 2012 et du 17 décembre 2014, la place de VOTUBIA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴ Pfister et al. Stratégie diagnostique et thérapeutique des angiomyolipomes. Progrès thérapeutique 2002,12 :108-13.

⁵ Rouvières et al. Atteintes de la sclérose tubéreuse de Bourneville : recommandations de prise en charge. Progrès en urologie 2012 :367-79.

⁶ Guide ALD Lymphangioliomyomatose. HAS mars 2012

⁷ Dr Wolkenstein « Sclérose tubéreuse de Bourneville » Orphanet, février 2008.

⁸ D'Andon et al. « Gliomes de bas grade ou astrocytomes » IGR, mars 2005.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 4 janvier 2012 et du 17 décembre 2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

Astrocytomes sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)

▮ Les SEGA sont une des manifestations de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Ce sont des tumeurs cérébrales par nature bénignes mais qui peuvent induire des déficits fonctionnels et des retards mentaux de par leur situation et leur progression, même lente. L'augmentation du volume des astrocytomes peut, dans certains cas, conduire à l'obstruction des voies de circulation du liquide céphalorachidien (hydrocéphalie) et engager le pronostic fonctionnel et vital des patients.

▮ L'évérolimus qui réduit le volume des SEGA sans les détruire complètement, entre dans le cadre d'un traitement à visée spécifique, dans certains cas évolués de SEGA.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important, y compris chez les enfants de moins de 3 ans (forme orodispersible). Le rapport efficacité/effets indésirables à long terme n'est pas connu.

▮ Dans certains cas évolués de SEGA, ces spécialités pourraient être des traitements de première intention.

▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Angiomyolipomes

▮ 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.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VOTUBIA sous forme de :

- comprimé reste important dans les indications et à la posologie de l'AMM chez les enfants de moins de 3 ans ;
- comprimé dispersible reste important dans les indications et à la posologie de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.