

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
13 juin 2018

*Date d'examen par la Commission : 18 avril 2018
L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 16 mai 2018
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 13 juin 2018*

évérolimus**VOTUBIA, comprimé dispersible**

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

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

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

Laboratoire NOVARTIS

Code ATC	L01XE10 (antinéoplasique, inhibiteur de la mTOR)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« VOTUBIA est indiqué comme traitement en association chez les patients âgés de 2 ans et plus chez qui des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important dans l'extension d'indication « en association chez les patients âgés de 2 ans et plus chez qui des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville ».
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité d'évérolimus par rapport au placebo sur la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie à 3 mois chez des patients atteints de STB avec une épilepsie partielle pharmacorésistante à 2 ou 3 antiépileptiques en association, - d'un maintien suggéré de cet effet dans le temps, - du profil de tolérance caractérisé par des stomatites, des ulcérations de la bouche et de la diarrhée, - des incertitudes sur la tolérance au long terme dans une population jeune, - du besoin médical important dans cette maladie rare, la Commission considère que VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes à plus de 2 antiépileptiques, avec ou sans généralisation secondaire, associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.
ISP	VOTUBIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	VOTUBIA peut être utilisé en association aux antiépileptiques classiques, lorsque l'épilepsie devient pharmacorésistante (c'est-à-dire après échec de plus de 2 antiépileptiques). Chez les patients éligibles à la chirurgie, à savoir les patients avec un foyer épileptogène unique et identifiable, VOTUBIA n'est pas une alternative à la chirurgie et son utilisation ne doit pas retarder une décision chirurgicale.
Recommandations	Seuls les comprimés dispersibles de VOTUBIA sont concernés par l'extension d'indication. Les comprimés de VOTUBIA et les comprimés dispersibles de VOTUBIA ne doivent pas être utilisés de façon interchangeable. Les deux formes pharmaceutiques ne doivent pas être associées pour obtenir la dose souhaitée. Il faut utiliser systématiquement la même forme pharmaceutique en fonction de l'indication traitée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 02/09/2011 dans l'indication « chez les patients 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 SEGA¹ » Rectificatifs (extensions d'indication²) : 15/11/2013 dans l'indication « chez les patients de moins de 3 ans 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 SEGA³. » 27/01/2017 dans l'indication des crises épileptiques pharmacorésistantes associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville. AMM conditionnelle jusqu'au 16 novembre 2015	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (04/08/2010) Médicament à prescription hospitalière Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement	
Classification ATC	2018 L L01 L01X L01XE L01XE10	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Agents antinéoplasiques Autres antinéoplasiques Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase Évérolimus

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics des spécialités VOTUBIA, comprimé dispersible, dans une extension d'indication « chez les patients âgés de 2 ans et plus chez qui des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) ».

Dans son avis d'inscription du 17/12/2014, dans l'indication du traitement des patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessite une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA, la Commission de la transparence a considéré que le SMR était important et l'ASMR de niveau V par rapport aux autres présentations (comprimés) déjà

¹ Avis de la Commission du 04/01/2012 : SMR important, ASMR II.

² La forme comprimé de VOTUBIA est également indiquée « 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 » (extension d'indication en date du 31/10/2012 - Avis de la Commission du 20/03/2013 SMR important et ASMR importante (niveau III) 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 dans la prise en charge des patients qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate (néphrectomie ou embolisation)).

³ Avis de la Commission du 17/12/2014 : SMR important, ASMR II.

inscrites (Avis du 4/01/2012 : SMR important, ASMR importante (de niveau II) compte-tenu de l'efficacité de VOTUBIA dans la réduction du volume des astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients âgés de 3 ans et plus, qui ne sont pas immédiatement éligibles à une résection chirurgicale de SEGA).

L'évérolimus, principe actif de VOTUBIA, est un inhibiteur sélectif de mTOR (*mammalian target of rapamycin* – cible de la rapamycine chez les mammifères).

Pour information, l'évérolimus est également commercialisé sous le nom de CERTICAN pour la prévention des rejets de greffe et sous le nom d'AFINITOR pour les indications en cancérologie.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Crises épileptiques pharmacorésistantes associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville

VOTUBIA est indiqué comme traitement en association chez les patients âgés de 2 ans et plus chez qui des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).

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.»

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

Un suivi soigneux de la concentration plasmatique peut être nécessaire pour obtenir l'effet thérapeutique optimal. Les doses qui seront tolérées et efficaces varient entre les patients. Un traitement antiépileptique concomitant peut modifier le métabolisme de l'évérolimus et contribuer à cette variabilité (voir rubrique 4.5 du RCP).

La posologie est établie individuellement sur la base de la surface corporelle (SC) en utilisant la formule de Dubois, où le poids (P) est exprimé en kilogrammes et la taille (T) est exprimée en centimètres :

$$SC = (P^{0,425} \times T^{0,725}) \times 0,007184$$

[...]

Dose initiale et concentrations résiduelles cibles dans le traitement de la STB ayant des crises épileptiques pharmacorésistantes

La dose initiale recommandée de VOTUBIA pour le traitement des patients ayant des crises épileptiques est présentée dans le Tableau 1. Différents dosages de Votubia comprimés dispersibles peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.

Tableau 1 Dose initiale de VOTUBIA chez les patients atteints d'une STB et de crises épileptiques pharmacorésistantes

Âge	Dose initiale sans co-administration du CYP3A4/PgP	Dose initiale avec co-administration du CYP3A4/PgP
< 6 ans	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥ 6 ans	5 mg/m ²	8 mg/m ²

[...]

Surveillance de la dose

Les concentrations résiduelles d'évérolimus dans le sang doivent être évaluées au moins 1 semaine après le début du traitement. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration résiduelle plus élevée dans l'intervalle cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale.

Détermination de la dose

La posologie pour chaque patient doit être déterminée par augmentation progressive de la dose par paliers de 1 à 4 mg jusqu'à obtenir la concentration résiduelle cible pour une réponse clinique optimale. L'efficacité, la sécurité, les traitements concomitants et la concentration résiduelle actuelle doivent être pris en compte lors de la détermination de la dose. La détermination de la dose pour chaque patient peut être basée sur une proportion simple :

Nouvelle dose d'évérolimus = dose actuelle x (concentration cible / concentration actuelle)

[...]

Population pédiatrique

[...]

La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique de VOTUBIA chez les enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'une STB et de crises épileptiques pharmacorésistantes n'ont pas été établis. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Les résultats des études cliniques n'ont pas démontré d'impact de VOTUBIA sur la croissance ni sur le développement pubertaire. »

05 BESOIN MEDICAL⁴

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie autosomique dominante pluri systémique caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes au plan histologique (hamartomes), dues à des anomalies de certaines cellules embryonnaires, dans divers organes. L'atteinte est pluri-tissulaire, 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.

Un taux de 85% des patients présentent une épilepsie d'apparition précoce (spasmes infantiles et/ou convulsions focales).

La STB est due à des mutations des gènes *TSC1* (9q34) et *TSC2* (16p13.3) qui codent pour des protéines inhibant indirectement mTOR. Lorsqu'il est exprimé en excès, mTOR est responsable d'une activité glutamate disproportionnée, conduisant à l'interruption de la plasticité synaptique.

La STB est une maladie chronique et permanente. Lors du passage à l'âge adulte, les convulsions peuvent persister, les atteintes rénales et/ou pulmonaires peuvent devenir plus importantes et induire des risques de morbidité significative et de mortalité. Les troubles psychologiques et comportementaux peuvent apparaître, persister ou devenir plus significatifs.

La prise en charge de la STB est multidisciplinaire et inclut l'utilisation de la vigabatrine (inhibiteur de la GABA transaminase), efficace contre les spasmes infantiles et les convulsions d'apparition précoce.

L'évérolimus (inhibiteur de la voie de signalisation mTOR) a actuellement une place dans la stratégie thérapeutique comme traitement à visée palliative :

- car il réduit le volume des astrocytomes sous-épendymaire à cellules géantes (ou SEGA⁵, une des manifestations de la STB) sans les détruire complètement. C'est un traitement de 1^{ère} intention chez les patients qui ne sont pas immédiatement éligibles à une résection chirurgicale

⁴ Site Orphanet. Sclérose tubéreuse de Bourneville consulté le 26/02/2018.

⁵ Les SEGA sont des tumeurs cérébrales gliales de bas grade (classification OMS) pathognomoniques de la STB.

de SEGA. Selon les experts, l'évérolimus devrait être réservé à la préparation de l'abord chirurgical permettant de le rendre plus simple et plus complet dans certains cas évolués de SEGA.

- comme traitement préventif des angiomyolipomes extensifs présentant des risques de complications, dans un contexte non hémorragique, VOTUBIA en comprimés 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).

Dans ces 2 indications, l'évérolimus n'est pas une alternative à la chirurgie mais un traitement temporaire, éventuellement en préparation à celle-ci.

Le besoin médical en médicament n'est pas couvert dans le traitement des crises épileptiques pharmacorésistantes associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament disposant d'une AMM spécifique dans les crises épileptiques pharmacorésistantes associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux qui peuvent être utilisés chez les patients atteints de STB et présentant une épilepsie pharmacorésistante sont :

- la chirurgie, essentiellement réservée aux patients insuffisamment contrôlés après 2 antiépileptiques et présentant un foyer épileptogène identifiable parmi les différentes lésions présentes ;
- la stimulation du nerf vague, principalement utilisée chez les patients non éligibles à la chirurgie ;
- le régime cétoène utilisé dans les mêmes cas que la stimulation du nerf vague.

► Conclusion

En dehors des possibilités thérapeutiques non médicamenteuses mentionnées au paragraphe 06.2 adaptées dans certains cas, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge*	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Pris en charge depuis octobre 2011 dans l'indication SEGA	Remboursement individuel patient par patient
Allemagne	Pris en charge depuis octobre 2011 dans l'indication SEGA et dans l'épilepsie depuis février 2017	
Pays-Bas	Pris en charge depuis avril 2012 dans l'indication SEGA	
Belgique	Pris en charge depuis août 2016 dans les indications SEGA	
Espagne	Pris en charge depuis juin 2013 dans l'indication SEGA et dans l'épilepsie depuis septembre 2017	
Italie	Pris en charge depuis juin 2016 dans l'indication SEGA	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

08.1 VOTUBIA 2,5 mg et 5 mg, comprimé (présentations non concernées par l'extension d'indication)

Date de l'avis et motif de la demande	4 janvier 2012 Inscription
Indication concernée	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.
Libellé du SMR	Important.
Libellé de l'ASMR	Compte-tenu de l'efficacité de VOTUBIA (évérolimus) dans la réduction du volume des astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients âgés de 3 ans et plus, VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients qui ne sont pas immédiatement éligibles à une résection chirurgicale de SEGA.
Population cible	[...] Compte-tenu des éléments précités, la population cible de VOTUBIA (évérolimus) peut être estimée à une centaine de patients.

Date de l'avis et motif de la demande	20 mars 2013 Extension d'indication
Indication concernée	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.
Libellé du SMR	Important
Libellé de l'ASMR	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 importante (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).

08.2 VOTUBIA 2 mg, 3 mg, 5 mg, comprimé dispersible (présentations concernées par l'extension d'indication)

Date de l'avis et motif de la demande	17 décembre 2014 Inscription de la forme en comprimé dispersible Extension d'indication pour les formes comprimés.
Indication concernée	VOTUBIA, comprimé dispersible «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. »

	VOTUBIA, comprimé : extension d'indication chez les enfants âgés de moins de 3 ans.
Libellé du SMR	Important
Libellé de l'ASMR	VOTUBIA, comprimé dispersible Ces présentations représentent un complément de gamme pour la pédiatrie et pour les patients ayant des difficultés à avaler. Par conséquent, ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux autres présentations déjà inscrites. VOTUBIA, comprimé : Comme pour les patients âgés de plus de 3 ans ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA, VOTUBIA, sous forme de comprimé, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge de la population pédiatrique âgée de moins de 3 ans.

Date de l'avis et motif de la demande	6 juillet 2016 Renouvellement d'inscription
Indication concernée	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.
Libellé du SMR	Important
Libellé de l'ASMR	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier du laboratoire repose sur :

- une étude de phase I/II⁶, ouverte, non comparative, qui a évalué l'efficacité de l'évérolimus sur le contrôle des crises d'épilepsie chez des patients pharmacorésistants atteints de STB. Les résultats ne sont pas détaillés dans le présent avis en raison du caractère ouvert et non comparatif ce qui ne permet pas d'apporter des résultats plus robustes que ceux issus de l'étude de phase III (EXIST-3).
- une étude de phase III⁷ (EXIST-3), randomisée, en double aveugle qui a comparé la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie dans 2 groupes de doses d'évérolimus (concentrations plasmatiques résiduelles 3 à 7 ng/ml et 9 à 15 ng/ml) par rapport à un groupe placebo, chez des patients atteints de STB avec une épilepsie partielle pharmacorésistante à 1 à 3 antiépileptiques en association. Le groupe placebo était justifié

⁶ Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K et al. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. Ann Neurol 2013; 74:679-87.

⁷ French JA, Lawson JA, Yapici Z et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2016 ; S0140-6736 : 31419-2.

par l'absence d'alternative thérapeutique pertinente pour les patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude versus placebo

Référence	Etude EXIST-3										
Type d'étude	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle comparant l'efficacité et la tolérance de l'ajout de l'évérolimus aux traitement antiépileptiques, à des doses permettant d'atteindre des concentrations plasmatiques résiduelles de 3 ⁸ à 7 ng/ml ou 9 à 15 ng/ml, par rapport à un placebo, chez des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) avec une épilepsie pharmacorésistante.										
Schéma de l'étude	Décompte des crises (journal) Dose stable d'antiépileptiques Selection Randomisation Antiépileptiques + évérolimus 3 à 7 ng/ml Antiépileptiques + évérolimus 9 à 15 ng/ml Antiépileptiques + placebo Antiépileptiques + évérolimus 6 à 10 ng/ml Antiépileptiques + évérolimus 3 à 15 ng/ml V1 V2 V11 V15 <table><tr><td>Phase de référence 8 sem</td><td colspan="2">Phase principale</td><td colspan="2">Phase d'extension</td></tr><tr><td></td><td>Titration 6 sem</td><td>Maintenance 12 sem</td><td>Transition 8 sem</td><td>Maintenance Au moins 40 sem</td></tr></table>	Phase de référence 8 sem	Phase principale		Phase d'extension			Titration 6 sem	Maintenance 12 sem	Transition 8 sem	Maintenance Au moins 40 sem
Phase de référence 8 sem	Phase principale		Phase d'extension								
	Titration 6 sem	Maintenance 12 sem	Transition 8 sem	Maintenance Au moins 40 sem							
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 29/04/2013. Date de point : 02/10/2015. A cette date, tous les patients avaient complété la phase principale de l'étude ou arrêté le traitement. L'exposition totale à l'évérolimus était comprise entre 39,2 et 43,7 patients-années.										
Objectifs de l'étude	Principal : comparer la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie par rapport à la phase de référence, dans chaque groupe de doses d'évérolimus (i.e. concentrations plasmatiques résiduelles 3 à 7 ng/ml et 9 à 15 ng/ml) par rapport au placebo, chez des patients atteints de STB présentant une épilepsie partielle pharmacorésistante, et recevant 1 à 3 antiépileptiques en association. Secondaires : comparer les groupes évérolimus et le groupe placebo sur : ▪ l'atteinte d'une suppression complète des crises d'épilepsies, ▪ le taux de patients atteignant une réduction ≥25% de la fréquence hebdomadaire des crises par rapport à la phase de référence, ▪ la distribution des réductions de la fréquence hebdomadaire des crises par rapport à la phase de référence, ▪ le nombre de jours sans crise.										

⁸ L'AMM prévoit une concentration plasmatique résiduelle de 5 à 15 ng/ml.

	- la durée du traitement, - la qualité de vie, - l'évolution neurocognitive, neurocomportementale et neurodéveloppementale.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - Patient âgé de 2 à 65 ans (sauf les patients européens qui pouvaient être inclus à partir de l'âge de 1 an suite à une demande de l'EMA) ; - Diagnostic cliniquement défini de STB selon les critères de Gomez modifiés (1999) et une épilepsie partielle définie selon la classification de l'<i>International League Against Epilepsy</i> révisés en 2009. L'épilepsie devait être pharmacorésistante : - antécédents d'échec de contrôle des crises d'épilepsies focales malgré un traitement par ≥ 2 protocoles d'antiépileptiques successifs seuls ou en association, - avec ≥ 16 crises quantifiables d'épilepsie partielle (avec aucune période sans crise de 21 jours successifs ou plus) au cours de la phase de référence de 8 semaines, - l'utilisation de stimulations du nerf vague était autorisée, - les patients pouvaient avoir eu recours à la chirurgie au moins 12 mois avant l'inclusion ; - Traitement par 1, 2 ou 3 antiépileptiques à dose stable depuis au moins 4 semaines avant la phase de référence. Traitement maintenu, si possible, au cours de la phase principale. Le traitement ne devait pas contenir plus d'un inducteur puissant du CYP3A4. - Taux d'ASAT et d'ALAT $< 2,5 \times$ la borne supérieure normale (ULN), bilirubinémie $< 1,5 \times$ ULN, créatininémie $< 1,5 \times$ ULN, hémoglobine ≥ 9 g/dl, plaquettes $\geq 80\ 000$ cellules/mm³, nombre de neutrophiles $\geq 1\ 000$ cellules/mm³. Principaux critères de non inclusion : - Patient avec des crises d'épilepsie secondaires à un trouble métabolique, toxique, infectieux, psychogénique ou à un abus médicamenteux ou liées à une maladie aiguë, - SEGA nécessitant une chirurgie immédiate, - Patients âgés de moins de 2 ans avec des spasmes infantiles non traités, - Antécédent d'épisode d'état de mal épileptique dans les 52 semaines précédant l'inclusion, - Antécédent de crises groupées (sans individualisation possible des crises) dans les 26 semaines précédant l'inclusion.
Cadre et lieu de l'étude	99 centres dans 25 pays dont la France (7 centres en France [9 patients])
Traitements étudiés	Évérolimus en comprimé dispersible, titré de façon à obtenir une concentration plasmatique résiduelle comprise - soit entre 3 et 7 ng/ml (groupe évérolimus 3-7 ng/ml) - soit entre 9 et 15 ng/ml (groupe évérolimus 9-15 ng/ml). Placebo sous forme de comprimé dispersible pour suspension orale. Au cours de la période de titration de 6 semaines, les doses pouvaient être ajustées jusqu'à 3 fois afin d'atteindre la concentration plasmatique résiduelle cible (pour le groupe placebo le nombre de comprimés à administrer était augmenté ou réduit aléatoirement afin de simuler la titration et de maintenir l'aveugle). Au cours de la période d'entretien de 12 semaines, il était attendu que la majorité des patients continuent à la dose définie précédemment. Un ajustement de dose était possible pour un motif de tolérance. Au cours de la phase d'extension, des ajustements de dose pouvaient être réalisés sur décision de l'investigateur ou selon le système IRT afin de maintenir la concentration plasmatique résiduelle entre 3 et 15 ng/ml (avec une période de

	transition entre 6 et 10 ng/ml au cours des 8 premières semaines de cette phase). Pour les patients intolérants au traitement, des modifications de la dose administrée et/ou des interruptions temporaires du traitement pouvaient être réalisées.
Critère de jugement principal	Réduction, par rapport à la phase de référence, de la fréquence des crises d'épilepsie⁹ liées à la STB au cours de la période d'entretien de la phase principale, évaluée selon 2 méthodes : - le taux de réponse défini par la proportion de patients avec une réduction ≥50% de la fréquence hebdomadaire des crises entre la phase de référence et la période d'entretien pour l'Europe (EMA), - le pourcentage de réduction de la fréquence hebdomadaire des crises au cours de la période d'entretien par rapport à la phase de référence, pour les Etats-Unis (FDA).
Principaux critères de jugement secondaires	- Proportion de patients sans crise au cours de l'ensemble de la période d'entretien. - Proportion de patients atteignant une réduction ≥25% de la fréquence des crises au cours de la période d'entretien par rapport à la phase de référence. - Réduction de la fréquence des crises (en %) au cours de la période d'entretien par rapport à la phase de référence. - Evolution du nombre moyen de jours sans crise, par période de 28 jours, au cours de la période d'entretien par rapport à la phase de référence. - Délai entre le début et l'arrêt du traitement. - Evaluation des crises à long terme au cours de la phase d'extension, en termes de fréquence, de taux de réponse et de nombre de jours sans crise. - Evolution de la qualité de vie mesurée par les questionnaires QOLCE¹⁰ (pour les patients âgés de 10 ans ou moins), QOLIE-AD-48¹¹ (pour les patients âgés de 11 à 17 ans) et QOLIE-31-P¹² (pour les patients âgés de 18 ans ou plus). - Tolérance NB : Pour les patients ayant arrêté le traitement au cours de la période de titration, l'ensemble des critères ont été évalués pendant cette période.
Taille de l'échantillon	Le calcul reposait sur le taux de réponse (i.e. critère principal d'efficacité selon la définition de l'EMA), avec une estimation d'un taux de réponse de 15% dans le groupe placebo et de 35% dans chacun des groupes évérolimus. Un échantillon de 355 patients permettrait d'atteindre une puissance de 90% pour chaque comparaison (i.e. chaque groupe d'évérolimus vs placebo) avec un niveau de significativité unilatéral de 1,25% pour chaque test de Chi² de Cochran-Mantel-Haenszel et avec une randomisation équilibrée (soit 115 patients par groupe). A noter que suite à une erreur dans les recommandations de titration, découverte précocement lors de l'étude et empêchant la titration malgré des valeurs de C_{min} hors de l'intervalle cible, il a été décidé d'augmenter la taille de l'échantillon dans le groupe évérolimus 9-15 ng/ml de 10 patients (soit 125 patients au total dans le groupe).
Méthode de randomisation	Randomisation par permutation de bloc (taille de bloc de 6) avec un système « <i>Interactive Response Technology</i> » (IRT). Stratification selon le groupe d'âge.
Méthode d'analyse des	Analyse des critères de jugement de l'efficacité : sur la population randomisée. Utilisation du nombre de crises dans le journal complété par le patient ou son tuteur.

⁹ Crises de plus de 10 minutes notées par le patient ou son tuteur dans un calendrier.

¹⁰ QOLCE: Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire. Questionnaire en 16 sous-scores et 1 score total. Les scores obtenus sont notés de 0 à 100, les scores les plus élevés correspondant à une meilleure qualité de vie.

¹¹ QOLIE-AD-48: Quality of Life in Epilepsy Inventory for Adolescents. Questionnaire en 48 items et 8 sous-scores. Les scores obtenus sont notés de 0 à 100, les scores les plus élevés correspondant à une meilleure qualité de vie.

¹² QOLIE-31-P: Quality of Life in Epilepsy-Patient-Weighted. Questionnaire en 39 items et 7 sous-scores. Les scores obtenus sont notés de 0 à 100, les scores les plus élevés correspondant à un meilleur fonctionnement et une meilleure qualité de vie.

résultats	Fréquence moyenne hebdomadaire des crises au cours de la phase de référence (SFB) = 7 x nombre de crises au cours des 8 semaines de la phase de référence / nombre de jours renseignés sur cette période, Fréquence moyenne hebdomadaire des crises au cours de la période d'entretien (SFM) : - pour les patients n'ayant pas arrêté le traitement au cours de la période de titration de 6 semaines = 7 x nombre de crises au cours de la période d'entretien / nombre de jours renseignés sur cette période, - pour les autres patients = 7 x nombre de crises au cours de la période de titration / nombre de jours renseignés sur cette période, Réduction en % de la fréquence moyenne hebdomadaire des crises pendant la période d'entretien par rapport à la phase de référence (%Red) = 100 x (SFB – SFM) / SFB. Critère de jugement principal selon l'EMA : patient répondeur si réduction $\geq 50\%$ de la fréquence hebdomadaire des crises entre la phase de référence et la période d'entretien (i.e. %Red ≥ 50). Comparaison entre les groupes évérolimus et placebo par un test χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par groupe d'âge. Procédure de Bonferroni-Holm pour assurer une erreur de type I unilatérale de 2,5%. Critère de jugement principal selon la FDA = réduction en % de la fréquence moyenne hebdomadaire des crises (%Red). Comparaison entre les groupes évérolimus et placebo par une analyse de la covariance sur les rangs (ANCOVA), avec la fréquence moyenne hebdomadaire des crises lors de la phase de référence comme covariable, et stratifié par groupe d'âge. Procédure de Bonferroni-Holm pour assurer une erreur de type I unilatérale de 2,5%. Analyses de sensibilité en considérant : - uniquement la population per protocol, - que les patients ayant arrêté le traitement avant la fin de la phase principale étaient non répondeurs et ne présentaient aucune modification de la fréquence des crises par rapport à la phase de référence, - le calcul de la fréquence des crises sur l'ensemble de la phase principale (i.e. période de titration ET période d'entretien), - une imputation des données manquantes quotidiennes sur le journal des patients en utilisant soit une approche au meilleur cas avec 0 crise imputée pour les jours manquants, soit une approche conservatrice avec le nombre maximal quotidien de crises expérimentées par ce patient imputé pour les jours manquants.
------------------	--

Résultats

Au total, 366 patients ont été inclus et randomisés dont 117 patients dans le groupe évérolimus 3-7 ng/ml, 130 patients dans le groupe évérolimus 9-15 ng/ml et 119 patients dans le groupe placebo.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés en moyenne de 12,6 ans. L'ensemble des patients avaient au moins 2 caractéristiques majeures de la STB selon les critères de Gomez. Les plus fréquentes ($\geq 50\%$ des patients) étaient la présence de tubers corticaux (91,5%), ≥ 3 tâches achromiques (83,6%), nodule sous-épendymaire (82,5%) et angiofibrome ou plaque fibreuse frontale (68,3%).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients à la visite de sélection

	Évérolimus 3-7 ng/ml N=117	Évérolimus 9-15 ng/ml N=130	Placebo N=119	Total N=366
Age, ans				
Moyenne (ET)	12,57 (10,09)	12,85 (10,01)	12,39 (9,43)	12,61 (9,83)
Médiane	9,72	10,08	10,34	10,06
Min, max	2,2 ; 56,3	2,3 ; 50,5	2,2 ; 52,0	2,2 ; 56,3
Nombre de caractéristiques selon les critères de Gomez pour le diagnostic de STB, n (% patients)				
≥ 2 caractéristiques majeures	117 (100)	130 (100)	119 (100)	366 (100)
Caractéristiques majeures de la STB selon les critères de Gomez, n (% patients)				
Tubers corticaux	103 (88,0)	117 (90,0)	115 (96,6)	335 (91,5)
≥ 3 tâches achromiques	97 (82,9)	105 (80,8)	104 (87,4)	306 (83,6)
Nodule sous-épendymaire	87 (74,4)	109 (83,8)	106 (89,1)	302 (82,5)
Angiofibrome ou plaque fibreuse frontale	79 (67,5)	93 (71,5)	78 (65,5)	250 (68,3)

	Évérolimus 3-7 ng/ml N=117	Évérolimus 9-15 ng/ml N=130	Placebo N=119	Total N=366
Angiomyolipome rénal	49 (41,9)	56 (43,1)	47 (39,5)	152 (41,5)
Rhabdomyome cardiaque	42 (35,9)	56 (43,1)	52 (43,7)	150 (41,0)
Shagreen patch	34 (29,1)	50 (38,5)	44 (37,0)	128 (35,0)
Hamartomes rétiens multiples	20 (17,1)	23 (17,7)	30 (25,2)	73 (19,9)
SEGA	20 (17,1)	23 (17,7)	20 (16,8)	63 (17,2)
Fibrome unguéal ou péri-unguéal non traumatique	15 (12,8)	26 (20,0)	16 (13,4)	57 (15,6)
Lymphangiomeiomyomatose	1 (0,9)	2 (1,5)	3 (2,5)	6 (1,6)
Délai entre le diagnostic initial de l'épilepsie liée à la STB et la randomisation, années				
Moyenne (ET)	10,6 (9,5)	11,5 (9,7)	11,2 (8,9)	11,1 (9,3)
Historiques des types de crises avant la phase de référence, n (% patients)				
Crises complexes focales	96 (82,1)	112 (86,2)	93 (78,2)	301 (82,2)
Crises secondairement généralisées	84 (71,8)	90 (69,2)	75 (63,0)	249 (68,0)
Crises focales simples	44 (37,6)	54 (41,5)	51 (42,9)	149 (40,7)
Etat de mal épileptique	11 (9,4)	26 (20,0)	19 (16,0)	56 (15,3)
Crises généralisées	14 (12,0)	14 (10,8)	15 (12,6)	43 (11,7)
Autres	30 (25,6)	37 (28,5)	35 (29,4)	102 (27,9)
Types de crises au cours de la phase de référence, n (% patients)				
Crises complexes focales	79 (67,5)	87 (66,9)	72 (60,5)	238 (65,0)
Crises secondairement généralisées	60 (51,3)	68 (52,3)	63 (52,9)	191 (52,2)
Crises focales simples	19 (16,2)	24 (18,5)	25 (21,0)	68 (18,6)
Crises généralisées	2 (1,7)	2 (1,5)	2 (1,7)	6 (1,6)
Autres	5 (4,3)	2 (1,5)	5 (4,2)	12 (3,3)
Fréquence hebdomadaire des crises au cours de la phase de référence, crises/semaines				
Moyenne (ET)	16,35 (23,95)	17,37 (26,06)	17,47 (25,86)	-
Antécédents de traitement avant la phase de référence, n (% patients)				
Chirurgie pour traiter l'épilepsie	22 (18,8)	28 (21,5)	17 (14,3)	67 (18,3)
Stimulation du nerf vague	16 (13,7)	14 (10,8)	14 (11,8)	44 (12,0)
Régime cétogène	7 (6,0)	18 (13,8)	14 (11,8)	39 (10,7)
Nb d'échecs aux ttt antiépileptiques				
<2	0	0	0	0
2	4 (3,4)	8 (6,2)	5 (4,2)	17 (4,6)
3	15 (12,8)	9 (6,9)	13 (10,9)	37 (10,1)
4	22 (18,8)	27 (20,8)	16 (13,4)	65 (17,8)
5	22 (18,8)	25 (19,2)	22 (18,5)	69 (18,9)
6	10 (8,5)	17 (13,1)	10 (8,4)	37 (10,1)
>6	44 (37,6)	44 (33,8)	53 (44,5)	141 (38,5)
Traitements reçus au cours de la phase de référence, n (% patients)				
Stimulation du nerf vague	13 (11,1)	11 (8,5)	10 (8,4)	34 (9,3)
Régime cétogène	1 (0,9)	2 (1,5)	4 (3,4)	7 (1,9)
Antiépileptiques, en association	117 (100)	130 (100)	119 (100)	366 (100)
1	7 (6,0)	18 (13,8)	15 (12,6)	40 (10,9)
2	55 (47,0)	55 (42,3)	41 (34,5)	151 (41,3)
3	55 (47,0)	56 (43,1)	62 (52,1)	173 (47,3)
>3	0	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,5)
Précisions sur les traitements antiépileptiques reçus au cours de la phase de référence				
Interruption du traitement	0	0	0	0
Changement de dose	1 (0,9)	6 (4,6)	1 (0,8)	8 (2,2)
Observance au traitement	115 (98,3)	122 (93,8)	116 (97,5)	353 (96,4)

La majorité des patients ont complété la phase principale (346 patients [94,5%]), 2,5% avaient arrêté le traitement au cours de la période de titration et 3,0% au cours de la phase d'entretien. Le taux d'arrêt de traitement était comparable entre les 3 groupes, la principale raison étant la survenue d'un EI (11 patients [3,0%]).

Un total de 342 patients (93,4%) était inclus dans la phase d'extension et 292 (79,8%) étaient toujours sous traitement à la date de point.

Les principaux motifs d'arrêt du traitement au cours de cette phase étaient la survenue d'un EI (7,1%) et le retrait de consentement du patient (4,1%).

Tableau 2 : Disposition des patients au cours de la phase principale et de la phase d'extension

	Évérolimus 3-7 ng/ml N=117	Évérolimus 9-15 ng/ml N=130	Placebo N=119	Total N=366
Phase principale				
Traitement en cours	0	0	0	0
Fin de traitement	117 (100)	130 (100)	119 (100)	366 (100)
Arrêt de traitement pendant la période de titration	3 (2,6)	5 (3,8)	1 (0,8)	9 (2,5)
Arrêt de traitement pendant la période d'entretien	4 (3,4)	3 (2,3)	4 (3,4)	11 (3,0)
Phase principale complétée	110 (94,0)	122 (93,8)	114 (95,8)	346 (94,5)
Raison d'arrêt du traitement				
Survenue d'un EI	5 (4,3)	4 (3,1)	2 (1,7)	11 (3,0)
Efficacité insuffisante	0	2 (1,5)	2 (1,7)	4 (1,1)
Retrait de consentement	2 (1,7)	1 (0,8)	1 (0,8)	4 (1,1)
Déviation du protocole	0	1 (0,8)	0	1 (0,3)
Phase d'extension				
Patients inclus	110 (94,0)	118 (90,8)	114 (95,8)	342 (93,4)
Traitement en cours	90 (76,9)	102 (78,5)	100 (84,0)	292 (79,8)
Fin de traitement	20 (17,1)	16 (12,3)	14 (11,8)	50 (13,7)
Arrêt de traitement	0	0	0	0
Phase d'extension complétée	0	0	0	0
Raison d'arrêt du traitement				
Survenue d'un EI	11 (9,4)	7 (5,4)	8 (6,7)	26 (7,1)
Retrait de consentement	4 (3,4)	6 (4,6)	5 (4,2)	15 (4,1)
Efficacité insuffisante	3 (2,6)	2 (1,5)	1 (0,8)	6 (1,6)
Déviation du protocole	2 (1,7)	1 (0,8)	0	3 (0,8)

Résultats sur le critère principal de jugement

L'évérolimus, quelle que soit sa concentration plasmatique résiduelle, était significativement plus efficace que le placebo :

- sur la proportion de patients répondeurs¹³ plus importante dans les groupes évérolimus 3-7 ng/ml (28,2%) et évérolimus 9-15 ng/ml (40,0%) par rapport au groupe placebo (15,1% ; respectivement OR=2,21, IC95% [1,16 ; 4,20] ; p=0,008 (p prédéfini de 0,025) et OR=3,93, IC95% [2,10 ; 7,32] ; p<0,001) (Définition EMA),
- sur la réduction de la fréquence hebdomadaire des crises au cours de la période d'entretien par rapport à la phase de référence plus importante dans les groupes évérolimus 3-7 ng/ml (18,0%) et évérolimus 9-15 ng/ml (34,2%) par rapport au groupe placebo (4,7% ; avec une différence médiane entre les groupes respectivement de 15,96%, IC 95% [1,98 ; 31,68] ; p=0,003 et de 27,46%, IC95% [16,36 ; 43,36] ; p<0,001, inférieur au p prédéfini de 0,025), (Définition FDA).

¹³ Répondeur = réduction ≥50% de la fréquence hebdomadaire des crises entre la phase de référence et la période d'entretien.

Tableau 3 : Résultats sur le critère de jugement principal selon la définition de l'EMA et de la FDA

	Évérolimus 3-7 ng/ml N=117	Évérolimus 9-15 ng/ml N=130	Placebo N=119
Critère de jugement principal selon la définition de l'EMA			
Proportion de patients répondeurs, n (%) [IC95%]	33 (28,2) [20,3 ; 37,3]	52 (40,0) [31,5 ; 49,0]	18 (15,1) [9,2 ; 22,8]
OR versus placebo [IC95%] p	2,21 [1,16 ; 4,20] 0,008 ¹⁴	3,93 [2,10 ; 7,32] <0,001 ¹⁴	-
Critère de jugement principal selon la définition de la FDA			
Nombre hebdomadaire moyen de crises au cours de la phase de référence (ET)	16,35 (23,95)	17,37 (26,06)	17,47 (25,86)
Nombre hebdomadaire moyen de crise au cours de la période d'entretien (ET)	12,93 (23,70)	11,30 (19,98)	16,37 (25,32)
Variation moyenne du nombre hebdomadaire de crise (ET)	-3,42 (12,84)	-6,07 (12,42)	-1,18 (7,26)
Réduction en % de la fréquence des crises entre la période d'entretien et la phase de référence : Moyenne % (ET) Médiane % [IC95%]	18,00 (62,85) 29,29 [18,82 ; 41,88]	34,22 (51,86) 39,55 [35,03 ; 48,74]	4,71 (54,12) 14,86 [0,11 ; 21,71]
Différence médiane versus placebo [IC95%] p	15,96 [1,98 ; 31,68] 0,003 (< p prédéfini de 0,025)	27,46 [16,36 ; 43,36] <0,001 (< p prédéfini de 0,025)	-

Les analyses de sensibilité ont confirmé les résultats obtenus lors de l'analyse principale.

Résultats sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Les résultats sur les critères de jugement secondaires figurent dans le tableau ci-après.

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires (phase principale)

	Évérolimus 3-7 ng/ml N=117	Évérolimus 9-15 ng/ml N=130	Placebo N=119
Proportion de patients sans crise au cours de l'ensemble de la période d'entretien			
Proportion de patients sans crise, n (%) [IC ₉₅]	6 (5,1) [1,9 ; 10,8]	5 (3,8) [1,3 ; 8,7]	1 (0,8) [0 ; 4,6]
OR vs placebo [IC ₉₅]	6,55 [0,77 ; 55,73]	4,99 [0,57 ; 44,03]	-
Proportion de patients atteignant une réduction ≥25% de la fréquence hebdomadaire des crises au cours de la période d'entretien par rapport à la phase de référence			
Proportion de patients avec réduction ≥25% des crises, n (%) [IC ₉₅]	61 (52,1) [42,7 ; 61,5]	91 (70,0) [61,3 ; 77,7]	45 (37,8) [29,1 ; 47,2]
OR vs placebo [IC ₉₅]	1,77 [1,05 ; 2,97]	3,82 [2,25 ; 6,48]	-
Distribution de la réduction de fréquence hebdomadaire des crises au cours de la période d'entretien par rapport à la phase de référence			
Réduction de la fréquence hebdomadaire des crises en %, n (%) :			
100	6 (5,1)	5 (3,8)	1 (0,8)
≥75 à <100	7 (6,0)	20 (15,4)	6 (5,0)
≥50 à <75	20 (17,1)	27 (20,8)	11 (9,2)
≥25 à <50	28 (23,9)	39 (30,0)	27 (22,7)
>-25 à <25	41 (35,0)	24 (18,5)	49 (41,2)
≤-25	15 (12,8)	15 (11,5)	24 (20,2)
Donnée manquante	0	0	1 (0,8)

¹⁴ < p prédéfini de 0,025.

	Évérolimus 3-7 ng/ml N=117	Évérolimus 9-15 ng/ml N=130	Placebo N=119
Proportion de jours sans crise, par période de 28 jours, au cours de la période d'entretien par rapport à la phase de référence			
Nombre médian de jours sans crise /28 jours, n/28j :			
Phase de référence	8,07	7,22	6,50
Phase principale	11,86	15,76	8,62
Variation médiane, n/28j	+2,00	+4,01	+0,47
Différence moyenne vs placebo, n/28j	+1,4	+4,2	-
[IC ₉₅]	[-0,4 ; 3,1]	[2,5 ; 5,9]	-

La durée du traitement était comparable entre les groupes évérolimus 3-7 ng/ml, évérolimus 9-15 ng/ml et placebo, respectivement :

- 97,4%, 96,2% et 99,2% des patients ont reçu le traitement pendant 6 semaines,
- 95,7%, 95,4% et 97,5% l'ont reçu pendant 12 semaines,
- 70,1%, 71,5% et 75,6% l'ont reçu pendant 18 semaines.

Résultats de la phase d'extension

L'analyse de la phase d'extension a été réalisée lorsque tous les patients ayant reçu au moins une dose d'évérolimus dans la phase principale et/ou d'extension avaient complété au minimum les 48 semaines de traitement de la phase d'extension (soit 48 semaines après la fin de la phase principale) ou avaient arrêté le traitement. Les données au-delà de 2 ans doivent être interprétées avec précaution étant donné la diminution du nombre de patients évaluable : 95 patients avaient arrêté le traitement avant d'atteindre 2 ans de suivi et 103 patients n'avaient pas atteint les 2 ans de suivi à la date du cut-off du 02 septembre 2016.

La proportion de patients répondeurs¹³ est passée de :

- 31,0% (IC₉₅ [26,2 ; 36,1] à la semaine 18 (semaines 7-18, N=352)
- à 46,6% (IC₉₅ [40,9 ; 52,5]) à la semaine 54 (semaines 43-54, N=298) (après 1 an de traitement)
- et à 57,7% (IC₉₅ [49,7 ; 65,4]) à la semaine 102 (semaines 92-102, N=163) (après 2 ans de traitement).

La réponse a été maintenue chez 50% des patients (définie comme le maintien d'une réponse à n'importe quel intervalle de 12 semaines sans changement vers un statut de non répondeur à la date de cut-off) et a duré au moins 48 semaines pour 59% de ces patients.

Le pourcentage médian de réduction de la fréquence hebdomadaire des crises par rapport à la phase de référence (par période de 12 semaines) est passé de :

- 31,7% (IC₉₅ [28,5 ; 36,1] ; n=352) à la semaine 18 (semaines 7-18)
- à 46,67% (IC₉₅ [40,17 ; 54,02] ; n=298) à la semaine 54 (semaines 43-54) (après 1 an de traitement)

et à 56,92% (IC₉₅ [50,00 ; 68,42] ; n=163) à la semaine 102 (semaines 91-102) (après 2 ans de traitement).

9.1.2 Qualité de vie

Le questionnaire QOLCE¹⁰ a été rempli par les aidants (>80% dans les groupes évérolimus et >75% dans le groupe placebo). Les groupes évérolimus et placebo étaient numériquement comparables. Les résultats sur les questionnaires QOLIE-AD-48¹¹ et QOLIE-31-P¹² étaient difficilement interprétables du fait du nombre très restreint de patients ayant complété le questionnaire au début et à la fin de la phase principale (≤50% dans tous les groupes). Une explication possible de ce taux faible de remplissage peut être liée à l'état cognitif très dégradé des patients du fait de leur maladie et des traitements antérieurs (patient souvent lourdement prétraités).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude EXIST-3, la fréquence des événements indésirables (EI) a été plus importante chez les patients des groupes évérolimus (92,3% [n=108] et 94,6% [n=123]) que chez les patients du groupe placebo (77,3% [n=92]).

Les EI les plus fréquemment rapportés (>20% des patients) étaient les stomatites (28,2%, 30,8% et 3,4% respectivement dans les groupes évérolimus 3-7 ng/ml, 9-15 ng/ml et placebo), les ulcérations de la bouche (23,9%, 21,5% et 4,2%) et les diarrhées (17,1%, 21,5% et 5,0%).

Les EI jugés reliés au traitement ont été plus fréquents chez les patients des groupes évérolimus que chez les patients du groupe placebo (66,7%, 78,5% versus 33,6% respectivement) et étaient essentiellement des stomatites (23,9%, 30,8% et 3,4% respectivement) et des ulcérations de la bouche (23,9%, 19,2% et 4,2% respectivement).

La fréquence des EI graves (EIG) a été également plus élevée chez les patients des groupes évérolimus (13,7% et 13,8% versus 2,5% chez les patients du groupe placebo). Seules les pneumonies ont été retrouvées chez plus de 2% des patients d'un groupe (3,1% dans le groupe évérolimus 9-15 ng/ml).

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant les périodes du 1^{er} avril 2014 au 31 mars 2015 et du 1^{er} avril 2015 au 31 mars 2016. Leur analyse n'a pas mis en évidence de nouveau signal. Le PRAC a approuvé l'arrêt de la surveillance des risques importants potentiels suivants dans le cadre des PSUR : pancréatites, cholélithiases et obstruction intestinale/iléus.

9.2.3 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$) issus des données regroupées de tolérance sont (par ordre décroissant) : la stomatite, la rhinopharyngite, la fièvre, les diarrhées, l'infection des voies respiratoires supérieures, les vomissements, la toux, les céphalées, les rash, l'aménorrhée, l'acné, les cycles menstruels irréguliers, la pneumonie, la sinusite, l'infection des voies urinaires, la pharyngite, la diminution de l'appétit, la fatigue et l'hypercholestérolémie.

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (incidence $\geq 1\%$) ont été la pneumonie, la stomatite, l'aménorrhée, la neutropénie, la fièvre, les cycles menstruels irréguliers, la cellulite et l'hypophosphatémie. Les grades suivent la classification CTCAE Version 3.0 et 4.03. »

9.2.4 Plan de gestion des risques

Les risques suivants font toujours l'objet d'une surveillance particulière :

Risques importants identifiés du PGR :

- hémorragies (cérébrales et gastro-intestinales),
- fertilité de la femme (incluant les aménorrhées secondaires),

Risques importants potentiels du PGR :

- infertilité masculine,
- toxicité sur le développement post-natal,
- femmes enceintes ou allaitantes,
- atrophie / perte de masse musculaire.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2017), VOTUBIA n'est pas suffisamment prescrit pour apparaître dans ce panel.

09.4 Résumé & discussion

Une étude de phase III⁷ (EXIST-3), randomisée, en double aveugle a comparé la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie dans 2 groupes de doses d'évérolimus (concentrations plasmatiques résiduelles 3 à 7 ng/ml et 9 à 15 ng/ml) par rapport à un groupe placebo, chez des patients atteints de STB avec une épilepsie partielle pharmacorésistante à 2 (41,3% des patients) ou 3 (47,3% des patients) antiépileptiques en association. Un total de 366 patients a été randomisé dont 117 patients dans le groupe évérolimus « 3 et 7 ng/ml », 130 patients dans le groupe évérolimus « 9 et 15 ng/ml » et 119 patients dans le groupe placebo.

Les patients étaient âgés en moyenne de 12,6 ans (âge médian 10,06 ans, [2,2 – 56,3]). Les caractéristiques de la STB les plus fréquentes ($\geq 50\%$ des patients) étaient la présence de tubers corticaux (91,5%), ≥ 3 tâches achromiques (83,6%), nodule sous-épendymaire (82,5%) et angiofibrome ou plaque fibreuse frontale (68,3%).

Près de 20% des patients avaient antérieurement eu une intervention chirurgicale pour traiter l'épilepsie.

Au cours de la période d'entretien de 12 semaines, l'évérolimus, en association aux antiépileptiques a été significativement plus efficace que le placebo en association aux antiépileptiques (critère de jugement principal) :

- sur la proportion de patients répondeurs¹⁵ plus importante dans les groupes évérolimus 3-7 ng/ml (28,2%) et évérolimus 9-15 ng/ml (40,0%) par rapport au groupe placebo (15,1% ; respectivement OR=2,21, IC95% [1,16 ; 4,20] ; $p=0,008$ et OR=3,93, IC95% [2,10 ; 7,32] ; $p<0,001$) (Définition EMA),
- sur la réduction de la fréquence hebdomadaire des crises plus importante dans les groupes évérolimus 3-7 ng/ml (18,0%) et évérolimus 9-15 ng/ml (34,2%) par rapport au groupe placebo (4,7% ; avec une différence médiane entre les groupes respectivement de 15,96%, IC 95% [1,98 ; 31,68] ; $p=0,003$ et de 27,46%, IC95% [16,36 ; 43,36] ; $p<0,001$), (Définition FDA).

Ces résultats mettent en évidence un effet dose de l'évérolimus.

Entre 3,8% et 5,8% des patients n'ont présenté aucune crise dans le groupe traité par évérolimus versus 0,8% dans le groupe placebo et il a été mis en évidence une augmentation du nombre de jours sans crise avec évérolimus (+2 à +4 jours) par rapport à une absence de modification avec le placebo (+0,5 jour) (critères secondaires non hiérarchisés).

Les résultats de l'étude d'extension jusqu'à 54 semaines suggèrent un maintien de l'efficacité.

Les EI les plus fréquemment rapportés avec l'évérolimus dans l'étude clinique étaient des stomatites, des ulcérations de la bouche et des diarrhées.

Les résultats non interprétables sur la qualité de vie ne permettent pas de conclure quand à une éventuelle amélioration sous traitement par VOTUBIA.

Compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact de VOTUBIA sur la mortalité, sur la qualité de vie et l'organisation des soins. En conséquence, VOTUBIA apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié.

09.5 Programme d'études

Etude observationnelle européenne TOSCA, registre européen de patients atteints STB : gel de la base du registre en septembre 2017 - soumission du rapport d'étude final à l'EMA prévue en Q2 2018.

Etude prospective et non interventionnelle TOSCA PASS (sous étude de TOSCA) dont l'objectif est de collecter des données de tolérance au long cours du traitement par VOTUBIA : gel de la

¹⁵ Répondeur = réduction $\geq 50\%$ de la fréquence hebdomadaire des crises entre la phase de référence et la période d'entretien.

base en septembre 2017 pour les données adultes et prévu en octobre 2027 pour les données pédiatriques.

Etude d'extension de l'étude de phase III Exist-3 : gel de la base en novembre 2017, soumission du rapport d'étude prévue pour Q2 2018.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations^{16,17} préconisent chez le patient atteint de STB avec des crises focales :

- en 1^{ère} ligne : le vigabatrin chez les patients âgés de moins de 1 an, associé à un autre antiépileptique qui augmente l'inhibition GABAergique chez ceux âgés d'au moins 1 an,
- en 2^{ème} ligne : la chirurgie, dont le succès dépend de la localisation précise du foyer épileptique et du caractère focal des crises. La chirurgie est préconisée chez les patients insuffisamment contrôlés par 2 antiépileptiques et avec un foyer épileptogène unique et identifiable. Le taux de succès de la chirurgie est compris entre 25 et 90%.
- en 3^{ème} ligne : un régime cétogène, une stimulation du nerf vague et d'autres antiépileptiques utilisés pour les crises focales.

Place de VOTUBIA dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients âgés d'au moins 2 ans, atteints de STB, VOTUBIA comprimés dispersibles peut être utilisé en association aux antiépileptiques classiques, lorsque l'épilepsie devient pharmacorésistante (c'est-à-dire après échec de plus de 2 antiépileptiques).

Chez les patients éligibles à la chirurgie, à savoir les patients avec un foyer épileptogène unique et identifiable, VOTUBIA n'est pas une alternative à la chirurgie et son utilisation ne doit pas retarder une décision chirurgicale.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

¹⁶ Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol 2012; 16: 582-6.

¹⁷ Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013;49: 255-65.

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

011.1 Service Médical Rendu

► La STB est une maladie rare ayant un retentissement important sur la qualité de vie du patient et pouvant mettre en jeu son pronostic vital. L'épilepsie, souvent présente chez ces patients, contribue de façon importante à la morbidité de la maladie sous-jacente. Elle est difficilement traitable et augmente de façon significative l'atteinte des fonctions cognitives des patients, particulièrement dans la population de nourrissons et d'enfants qui sont en plein développement intellectuel.

► VOTUBIA est un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de VOTUBIA est important.

► Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse, les alternatives disponibles sont non médicamenteuses, à savoir la chirurgie ou la stimulation du nerf vague.

► VOTUBIA peut être utilisé en association aux antiépileptiques classiques, lorsque l'épilepsie devient pharmacorésistante (c'est-à-dire après échec de plus de 2 antiépileptiques). Chez les patients éligibles à la chirurgie, à savoir les patients avec un foyer épileptogène unique et identifiable, VOTUBIA n'est pas une alternative à la chirurgie et son utilisation ne doit pas retarder une décision chirurgicale.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie pouvant mettre en jeu le pronostic vital,
- de sa prévalence (cf paragraphe 011.3 Population cible),
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié (impact sur la morbi-mortalité),
- de l'absence de démonstration d'un éventuel impact sur la qualité de vie,
- de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)

VOTUBIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VOTUBIA est important dans l'extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VOTUBIA la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « traitement en association chez les patients âgés de 2 ans et plus chez qui des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville » et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité d'évérolimus par rapport au placebo sur la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie à 3 mois chez des patients atteints de STB avec une épilepsie partielle pharmacorésistante à 2 ou 3 antiépileptiques en association,
- d'un maintien suggéré de cet effet dans le temps,

- du profil de tolérance caractérisé par des stomatites, des ulcérations de la bouche et de la diarrhée,
- des incertitudes sur la tolérance au long terme dans une population jeune,
- du besoin médical important dans cette maladie rare,

la Commission considère que VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes à plus de 2 antiépileptiques, avec ou sans généralisation secondaire, associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

011.3 Population cible

La prévalence de la STB est estimée entre 1/25 000 et 1/11 300 en Europe⁴. Extrapolé à la population française au 1^{er} janvier 2016 (environ 67 millions), ceci correspond à une prévalence de 2 680 à 5 930 patients. Environ 85% des patients atteints de STB auront des crises d'épilepsie au cours de leur maladie⁴, soit en vie réelle une prévalence estimée entre 2 278 et 5040 patients. Parmi ceux-ci, seule une faible proportion de patients présentera uniquement des crises généralisées (10 à 15%)¹⁸. Selon les données du registre TOSCA¹⁹, parmi les 83,5% (1 748/2 093) de patients qui avaient présenté une épilepsie au cours de l'histoire de leur maladie, 66,9% (1 169/1 748) ont des crises focales. La population de patients avec STB et épilepsie avec crise focale attendue peut donc être estimée à 1 524 à 3 372 patients en vie réelle. Selon avis d'experts, environ 50% des patients épileptiques sont pharmacorésistants, ce qui conduit à une population de 762 à 1 686 patients.

Estimation/conclusion

La population cible de VOTUBIA peut donc être estimée entre 760 à 1 700 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Seuls les comprimés dispersibles de VOTUBIA sont concernés par l'extension d'indication. Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Les comprimés de VOTUBIA et les comprimés dispersibles de VOTUBIA ne doivent pas être utilisés de façon interchangeable. Les deux formes pharmaceutiques ne doivent pas être associées pour obtenir la dose souhaitée. Il faut utiliser systématiquement la même forme pharmaceutique en fonction de l'indication traitée.

¹⁸ Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2010; 51: 1236-41.

¹⁹ Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E et al. Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12: 2.