

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2019

Date d'examen par la Commission : 12 juin 2019

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 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 PHARMA

Code ATC	L01XE10 (antinéoplasique, inhibiteur de la mTOR)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande de la Commission.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	Pour les comprimés : « 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. Pour les comprimés et les comprimés dispersibles : Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) Votubia est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques 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. »
--	---

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

SMR	- Important dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville - Important dans l'angiomyolipome rénal (AML) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville.
ASMR	<u>Dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)</u> Compte tenu : - des données cliniques d'efficacité antérieurement évaluées par la Commission qui avaient montré une réduction du volume des tumeurs associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, dans une étude versus placebo après 6 mois de traitement (EXIST-1) puis dans une analyse intermédiaire de l'étude de suivi qui suggérait un maintien de cette réduction, - des données de suivi actualisées de l'étude EXIST-1 qui suggèrent un maintien de la réduction du volume des SEGA au long cours avec VOTUBIA (analyse finale après 4 ans de suivi médian), - des données des études observationnelles sur registre TOSCA et TOSCA-PASS, portant essentiellement sur les caractéristiques des patients, et qui n'apportent pas de réponse précise à la demande de la Commission de disposer de donnée plus cliniquement pertinente que le seul résultat sur la réduction du volume tumoral, en particulier en termes de proportion de patients devenus secondairement opérables, et sur la stratégie thérapeutique optimale des tumeurs liées à la STB comprenant VOTUBIA et la chirurgie, - du profil de tolérance au long cours qui apparaît favorable, caractérisé par des événements indésirables du type stomatite, diarrhée, céphalée, rhinopharyngite, la Commission considère que VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients avec astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville qui ne sont pas immédiatement éligibles à une résection chirurgicale de SEGA. <u>Dans l'angiomyolipome rénal (AML)</u> Compte tenu : - des données cliniques d'efficacité antérieurement évaluées par la Commission qui avaient montré une réduction du volume des tumeurs associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, dans une étude versus placebo après 6 mois de traitement (EXIST-2) puis dans une analyse intermédiaire d'une étude de suivi qui suggérait un maintien de cette réduction, - des données de suivi actualisées de l'étude EXIST-2 qui suggèrent un maintien de la réduction du volume des AML au long cours avec VOTUBIA (analyse finale après 4 ans de suivi médian), - des données des études observationnelles sur registre TOSCA, TOSCA-PASS et de l'étude observationnelle OSCAR, portant essentiellement sur les caractéristiques des patients, et qui n'apportent pas de réponse précise à la demande de la Commission de disposer de données sur l'évolution de la prise en charge des patients traités par VOTUBIA, - du profil de tolérance au long cours qui apparaît favorable, caractérisé par des événements indésirables du type stomatite, diarrhée, céphalée, rhinopharyngite, la Commission considère que VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes avec angiomyolipome (AML) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville qui présentent un risque de complications et qui ne peuvent bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate (néphrectomie ou embolisation).
ISP	VOTUBIA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)</u> VOTUBIA a une place en tant que traitement à visée palliative dans l'arsenal thérapeutique des SEGA et peut être proposé :

	- pour préparer la chirurgie dans certains cas évolués difficiles à opérer d'emblée (notamment SEGA multiples ou infiltrants pour lesquels la résection chirurgicale ne peut être complète). VOTUBIA 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. - si la chirurgie n'est pas possible (existence d'une contre-indication à une intervention chirurgicale) ou comporte un risque (multiplicité des SEGA, localisation dans des zones à risques). <u>Angiomyolipome rénal</u> VOTUBIA en comprimés a une place en tant que traitement à visée palliative dans l'arsenal thérapeutique des AML et peut être proposé : - comme traitement préventif des angiomyolipomes extensifs présentant des risques de complications, dans un contexte non hémorragique, ne pouvant pas bénéficier d'une intervention immédiate (embolisation ou néphrectomie). - chez les patients ayant des AML multiples dont la taille augmente et chez les patients ayant déjà subi une néphrectomie ou une embolisation. Les AML de grande taille et multiples nécessitent souvent des embolisations répétées et/ou des interventions chirurgicales itératives, facteurs de risque d'insuffisance rénale. - si la chirurgie n'est pas possible (existence d'une contre-indication à une intervention chirurgicale) ou comporte un risque. Dans ces 2 indications, VOTUBIA n'est pas une alternative à la chirurgie. Compte tenu de la rareté, de la difficulté à poser les indications, la décision d'utilisation de VOTUBIA (primo-prescription et renouvellement) ne peut être prise qu'au cours d'une concertation pluridisciplinaire incluant une équipe médico-chirurgicale impliquée dans la prise en charge des STB.
Recommandations de la Commission	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. Compte tenu de la rareté, de la difficulté à poser les indications, la décision d'utilisation de VOTUBIA (primo-prescription et renouvellement) ne peut être prise qu'au cours d'une concertation pluridisciplinaire incluant une équipe médico-chirurgicale impliquée dans la prise en charge des STB.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 02/09/2011 (forme comprimé) dans l'indication chez les patients âgés de 3 ans et plus ayant SEGA ¹ . Rectificatifs (extensions d'indication pour la forme comprimé) : 31/10/2012 : dans l'angiomyolipome rénal ² . 15/11/2013 : chez les patients âgés de moins de 3 ans ayant un SEGA ³ . Date initiale (procédure centralisée) : 15/11/2013 (forme comprimé dispersible dans l'indication SEGA) Rectificatif (extension d'indication pour la forme comprimé dispersible) : 27/01/2017 : dans les crises épileptiques pharmacorésistantes associées à une STB ⁴ AMM conditionnelle avant le 16/11/2015 Plan de gestion des risques	
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	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L01	Agents antinéoplasiques
	L01X	Autres antinéoplasiques
	L01XE	Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase
	L01XE10	Évérolimus

02 CONTEXTE

L'objet de la réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de VOTUBIA est de faire le point sur les nouvelles données cliniques disponibles dans les indications « Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) » et « Angiomyolipome (AML) » tous deux associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), en réponse notamment aux demandes formulées par la Commission dans ses avis du 20/03/2013 et du 17/12/2014.

Pour rappel, depuis le 2/09/2011, VOTUBIA, sous forme de comprimé, dispose d'une AMM pour le traitement des patients âgés de 3 ans et plus, ayant un SEGA, qui nécessite une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale. Dans son avis du 4/01/2012, la commission de la Transparence a considéré que le **SMR est important** et l'**ASMR importante (de niveau II)** dans la prise en charge, compte-tenu de l'efficacité de VOTUBIA (évérolimus) dans la réduction du volume des SEGA.

Cette AMM avait été obtenue sur la base des données d'une étude de phase II (C2485) non comparative et sur les résultats intermédiaires d'une étude de phase III (Exist-1), qui a comparé l'évérolimus au placebo en termes de taux de réponse tumorale chez 117 patients.

Dans son avis du 17/12/2014 d'extension d'indication aux enfants âgés de moins de 3 ans, la Commission avait estimé que le SMR était **important** et que comme pour les patients âgés de plus de 3 ans, VOTUBIA, sous forme de comprimé, apporte une **ASMR importante (ASMR II)** dans la prise en charge. La Commission demandait à être destinataire de données

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

² HAS. Avis de la commission de la Transparence du 20/03/2013 : SMR important, ASMR III.

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

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence du 13/06/2018 : SMR important, ASMR IV.

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 son avis du 20/03/2013, relatif à l'extension d'indication chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal qui présentent un risque de complications mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate, compte-tenu de l'efficacité de VOTUBIA (évérolimus) dans la réduction du volume des angiomyolipomes rénaux extensifs, la commission de la Transparence a considéré que le **SMR est important** et l'**ASMR modérée (de niveau III)** dans la prise en charge ; et 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 (caractéristiques cliniques des patients, évolution de leur prise en charge).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Pour les présentations en comprimé :

« **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.

Pour la présentation en comprimé et en comprimé dispersible :

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

Votubia est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques 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. »

Les comprimés dispersibles ont également l'indication suivante, laquelle est en dehors du champ de la présente réévaluation :

« **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). »⁴

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).

[...].

Dose initiale et concentrations résiduelles cibles dans le traitement du SEGA associée à une STB

La dose initiale recommandée de Votubia pour le traitement des patients ayant un SEGA est de 4,5 mg/m². Conformément aux données de la simulation pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), une dose initiale plus élevée, de 7 mg/m², est recommandée chez les patients de 1 an à moins de 3 ans. Différents dosages de Votubia comprimés dispersibles peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.

Les recommandations posologiques pour les enfants ayant un SEGA sont les mêmes que pour la population adulte ayant un SEGA, à l'exception des patients âgés de 1 an à moins de 3 ans, et ceux présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique « Insuffisance hépatique » ci-dessous et rubrique 5.2 du RCP).»

[...].

Changement de forme pharmaceutique

Votubia est disponible sous deux formes pharmaceutiques : des comprimés et des comprimés dispersibles. 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.

Lors du changement de forme pharmaceutique, la dose doit être ajustée au dosage de la nouvelle forme pharmaceutique le plus proche en milligrammes et la concentration résiduelle d'évérolimus doit être évaluée au moins 1 semaine plus tard.

Angiomyolipome rénal associé à une STB

La dose recommandée est de 10 mg d'évérolimus une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose suivante comme prévu. »

05 BESOIN MEDICAL

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 organes⁵. 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.

Les astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (SEGA) sont la manifestation la plus grave de la STB et représentent les symptômes pathognomoniques de cette pathologie. Ce sont des tumeurs cérébrales gliales de bas grade par nature bénignes mais qui peuvent induire des déficits fonctionnels et des retards mentaux. On estime à environ 15% les patients atteints de STB qui vont développer un SEGA.

Il existe 3 types de SEGA associés à une STB :

- les SEGA évolutifs et nécessitant une intervention chirurgicale d'urgence,

⁵ Site Orphanet. Sclérose tubéreuse de Bourneville

- les SEGA non évolutifs ou très peu évolutifs au moment de l'examen de suivi,
- les SEGA évolutifs mais ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale d'urgence.

La localisation rénale de la STB se traduit par l'apparition d'angiomyolipomes (AML), tumeurs bénignes constituées d'adipocytes, de vaisseaux sanguins anormaux et de tissu musculaire lisse. Cette manifestation rénale est la manifestation la plus commune de la STB, développée chez 55 à 80% des patients, à partir de la fin de l'enfance et durant l'adolescence. L'augmentation progressive de sa taille et des hémorragies au sein de l'AML peuvent entraîner des douleurs, une hypertension artérielle et une altération de la fonction rénale. Le risque hémorragique augmente avec la taille de l'AML.

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'évérolimus⁶ (inhibiteur de la voie de signalisation mTOR⁷) a actuellement une place dans la stratégie thérapeutique comme traitement à visée palliative :

- car il réduit le volume des SEGA 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 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 AML extensifs présentant des risques de complications, dans un contexte non hémorragique, VOTUBIA en comprimés permet de réduire le volume des AML 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)².

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

Par ailleurs, dans les crises épileptiques pharmacorésistantes associées à une STB⁸, chez les patients âgés d'au moins 2 ans, les comprimés dispersibles de VOTUBIA peuvent être utilisés 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 chirurgicale⁴.

Il subsiste un besoin médical de disposer de médicament dans le traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes et de l'angiomyolipome rénal associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun autre médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) ou dans l'angiomyolipome rénal associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

⁶ Egalement commercialisé sous le nom de CERTICAN pour la prévention des rejets de greffe et sous le nom d'AFINITOR dans des indications en cancérologie.

⁷ *Mammalian target of rapamycin* – cible de la rapamycine chez les mammifères.

⁸ Indication hors du champ de la présente réévaluation.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans le traitement de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, la chirurgie est le traitement curatif de référence. L'AMM de VOTUBIA limite son indication aux patients qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

Dans l'angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, l'embolisation artérielle peut être utilisée en présence d'AML à risque de complications. Une néphrectomie partielle peut être proposée en cas d'échec de l'embolisation ou lorsque celle-ci n'est pas possible. VOTUBIA intervient en cas d'impossibilité ou de non pertinence de ces interventions.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge		Périmètres (indications) et condition(s) particulières
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	
Allemagne	Pris en charge depuis octobre 2011 dans l'indication SEGA et depuis novembre 2012 dans l'indication AML		NA
Royaume-Uni	Pris en charge depuis octobre 2011 dans l'indication SEGA et AML		Remboursement individuel patient par patient
Italie	Prise en charge depuis juin 2016 dans l'indication SEGA		
Espagne	Pris en charge depuis juin 2013 dans l'indication SEGA et depuis avril 2015 dans l'indication AML		

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	04/01/2012 (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités de la forme comprimé)
Indication	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.
SMR	Important.
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.
Etudes demandées	-

Date de l'avis (motif de la demande)	20/03/2013 (Extension d'indication de la forme comprimé)
Indication	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.
SMR	Important.
ASMR	Compte-tenu de l'efficacité de VOTUBIA (évérolimus) dans la réduction du volume des angiomyolipomes rénaux associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients adultes, VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate (néphrectomie ou embolisation).
Etudes demandées	La Commission de la Transparence souhaite disposer de données complémentaires permettant de documenter la place de Votubia, en pratique courante dans la stratégie de prise en charge des AML chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (caractéristiques cliniques des patients, évolution de leur prise en charge).

Date de l'avis (motif de la demande)	17/12/2014 (Inscription pour les comprimés dispersibles Extension d'indication chez les enfants âgés de moins de 3 ans pour la forme comprimé)
Indication	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 : seule l'extension d'indication chez les enfants âgés de moins de 3 ans est concernée.
SMR	Important
ASMR	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. 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.
Etudes demandées	La Commission de la transparence est dans l'attente 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 (cf paragraphe Programme d'études).

Date de l'avis (motif de la demande)	13/06/2018 (Extension d'indication)
--	--

Indication	Crises épileptiques pharmacorésistantes associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville ⁸ 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).
SMR	Important.
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.
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de VOTUBIA repose sur les données suivantes :

- Les résultats d'études de suivi :

Dans l'indication SEGA :

- après 5 ans de suivi d'une **étude de phase II (C2485)**, ouverte, non comparative portant sur 28 patients âgés de plus de 3 ans (analyse finale au 28/01/2014)⁹. Cette étude a déjà été évaluée par la commission de la Transparence lors de l'inscription de VOTUBIA (avis du 4/01/2012) avec une analyse principale après 6 mois de traitement, puis lors du renouvellement d'inscription (avis du 6/07/2016) après 4 ans de suivi.
- après 4 ans de suivi médian d'une **étude de phase III EXIST-1** (analyse finale au 2/10/2014)¹⁰. Il s'agit d'une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo dont le critère de jugement principal était la réduction du volume des SEGA à 6 mois portant sur 117 patients. Cette étude a déjà été évaluée par la commission de la Transparence lors de l'inscription de VOTUBIA (avis du 4/01/2012) avec une analyse principale après 6 mois de traitement ; puis lors du renouvellement de son inscription (avis du 6/07/2016) après une médiane de suivi de 28,3 mois.

Dans l'indication AML, les résultats après 4 ans de suivi médian (analyse finale à la date du 4 février 2015) d'une **étude de phase III EXIST-2**, randomisée, en double-aveugle, qui a comparé l'efficacité de l'évérolimus versus placebo en termes de réduction du volume des AML à 6 mois

⁹ David N. Franz, MD, Karen Agricola, FNP, Maxwell Mays, and al. BS, Everolimus for Subependymal Giant Cell Astrocytoma: 5-Year Final Analysis. Ann Neurol 2015;78:929–38.

¹⁰ Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost MD, Kuperman R, et al. (2016) Long-Term Use of Everolimus in Patients with Tuberous Sclerosis Complex: Final Results from the EXIST-1 Study. PLoS ONE 11(6): e0158476. doi:10.1371/journal.pone.0158476

chez 117 patients¹¹. Cette étude a déjà été évaluée par la commission de la Transparence (avis du 20/03/2013) avec une analyse principale après 6 mois de traitement, puis lors du renouvellement de son inscription (avis du 6/07/2016) avec une médiane de suivi de 27,9 mois.

➤ Les résultats de 3 études en vie réelle :

- **l'étude TOSCA** réalisée à partir d'un registre international (n=2 214 patients) a permis de recueillir des données chez les patients avec une sclérose tubéreuse de Bourneville, leurs caractéristiques cliniques et les traitements mis en œuvre. Un focus sur 228 patients suivis en France a été fait¹² (cf. paragraphe 09.3.1);
- **l'étude TOSCA PASS** (qui est une étude ancillaire de TOSCA) qui a évalué l'utilisation de VOTUBIA dans le cadre de son AMM dans ses 2 indications SEGA et AML sur un effectif de 179 patients, après 5 ans de suivi (cf. paragraphe 09.3.1) ;
- **l'étude OSCAR**, étude observationnelle française¹³, rétrospective et prospective, descriptive sur la prise en charge des AML associés à la STB portant sur un effectif de 103 patients, dont les résultats ont été publiés uniquement dans une communication de congrès¹⁴ (cf. paragraphe 09.3.2).

09.1 Efficacité

9.1.1 Dans l'indication SEGA

9.1.1.1 Analyse finale du suivi de l'étude C2485 de phase II ouverte, non comparative

Référence	Etude C2485
Type de l'étude	Etude de phase II (C2485) ouverte, non comparative.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'évérolimus en termes d'évolution du volume du SEGA principal 6 mois après le début du traitement
Date et durée de l'étude	7 Janvier 2007 (1 ^{er} patient inclus). 28 Janvier 2014 (cut-off pour l'analyse finale – analyse à 5 ans).
Effectif	28 patients inclus
Population étudiée / Principaux critères d'inclusion et de non inclusion	Principaux critères d'inclusion : • Âge ≥ 3 ans • Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) en évolution (augmentation de la taille observée sur une série d'au moins 2 IRM). • Diagnostic avéré de STB selon les critères de Gomez ou par la recherche de mutations génomiques. Principaux critères de non inclusion : • Maladie grave en cours ou autre maladie non contrôlée compromettant la participation à l'étude. • Anomalies hématologiques ou du bilan hépatique significatives tels que transaminase >3 x limites supérieures de la normale (LSN), albumine sérique <3 g/dL, hémoglobine <30%, plaquettes <80 000 /mm³, taux absolu de neutrophiles <1 000 /mm³, taux de leucocytes <3 000 /mm³
Schéma thérapeutique	Évérolimus à la dose initiale de 3mg/m ² /j ^{Erreur ! Signet non défini.} ajustée ensuite pour obtenir un taux sanguin compris entre 5 et 15 ng/ml. Postérieurement à la phase principale de 6 mois, une phase d'extension permettait aux patients de poursuivre le

¹¹ Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Belousova E, Frost MD, et al.(2017) Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. PLoS ONE 12(8): e0180939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180939>

¹² En France, 15 centres de référence de la STB ont inclus des patients dans le registre TOSCA.

¹³ Réalisée dans 3 centres français.

¹⁴ Joly D, Kalbacher E, Fantoni JC, Bisot-Locard S, Chapon P, Correas J.M. Prise en charge des angiomyolipomes rénaux multiples (AML) chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)-résultats de l'étude observationnelle OSCAR. PN01M #00336. Congrès SNFDT Lille, 1er – 5 octobre 2018.

	traitement par évérolimus à la même posologie, tant qu'un bénéfice clinique était observé et en l'absence d'effet secondaire significatif.
Critère de jugement principal	Evolution du volume du SEGA principal 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 évaluée par radiologie avec lecture centrale indépendante.
Principaux critères de jugement secondaires	A différents temps après le début du traitement : • Evolution du volume du SEGA principal • Nombre et proportion de patients ayant : ➢ une réduction $\geq 30\%$ du volume du SEGA ➢ une réduction $\geq 50\%$ du volume du SEGA

Rappel des résultats après 6 mois de traitement (n=27)

Dans son avis du 4/01/2012, la commission de la Transparence mentionnait « *une réduction significative du volume médian des SEGA a donc été observée par rapport à l'inclusion après 6 mois de traitement par évérolimus (critère principal de jugement) : réduction de $0,83 \text{ cm}^3$ [0,06 ; 6,25], $p < 0,001$. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (sans comparateur, faible effectif) ces résultats doivent être interprétés avec prudence.* »

Rappel des résultats après 4 ans de traitement (n=23)

Dans son avis du 6/07/2016, la commission de la Transparence mentionnait « *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 les 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]. A l'issue de la phase principale de 6 mois, une phase d'extension permettait aux patients de poursuivre le traitement par évérolimus à la même posologie, tant qu'un bénéfice clinique était observé et en l'absence d'effet secondaire significatif.* »

Résultat de l'étude de suivi à 5 ans

► Disposition des patients

Parmi les 28 patients inclus, 22 patients (78,6%) ont été traités pendant toute la durée prévue par le protocole, soit 5 ans. La durée médiane d'exposition à l'évérolimus a été de 67,9 mois [écart : 4,7 à 83,2 mois] pour une dose médiane de $5,04 \text{ mg/m}^2$.

Tableau 1 : Disposition des patients –analyse finale - population FAS

	n (%)
Arrêt définitif du traitement (fin de l'essai)	28 (100)
Problème administratif	1 (3,6)
Décès	1 (3,6)
Perdu de vue	1 (3,6)
Retrait de consentement	3 (10,7)
Durée de traitement complète telle que prévue au protocole	22 (78,6)

► Résultat d'efficacité sur la réduction du volume du SEGA

L'effet d'évérolimus sur la réduction du volume du SEGA principal a été maintenu à 5 ans avec une réduction médiane de $0,50 \text{ cm}^3$ [-0,74 ; 9,84] cm^3 par rapport à l'inclusion, soit un volume médian du SEGA principal de $1,17 \text{ cm}^3$ [0,21 ; 4,39], selon l'évaluation centralisée.

Une réduction $\geq 30\%$ du volume du SEGA par rapport à l'inclusion, a été rapportée chez 14 patients (60,9%, n=14/23) ainsi qu'une réduction $\geq 50\%$ chez 12 patients (52,2%, n=12/23), à 5 ans.

Au total, 82,1% des patients (23/28) ont eu une réduction de 50 % du volume du SEGA principal par rapport à l'inclusion. Parmi ces 23 patients, 95,7% n'avait pas progressé lors de la dernière évaluation radiologique. Une majorité de patients (92,9%) ont atteint une réduction de 30% du volume de leur SEGA principal par rapport à l'inclusion au cours du suivi.

Aucun patient n'a nécessité de chirurgie pour son SEGA durant la période de traitement.

9.1.1.2 Analyse finale du suivi de l'étude de phase III EXIST-1

Référence	Etude EXIST-1
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle
Date et durée de l'étude	10 août 2009 (1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient) 2 octobre 2014 (dernière visite du dernier patient)
Effectifs	Etude initiale : n=78 dans le groupe évérolimus ; n= 39 dans le groupe placebo. Etude d'extension : n=111 patients traités par évérolimus.
Population étudiée / Principaux critères d'inclusion	Principaux critères d'inclusion : - patients, quel que soit leur âge, ayant une STB définie selon les critères de Gomez ou par des tests génétiques et - au moins une lésion SEGA ≥ 1 cm dans son plus grand diamètre et - un SEGA en évolution par rapport à une évaluation radiologique antérieure à la pré-inclusion, définie par au moins l'un des critères suivants : o une augmentation du volume des SEGA d'au moins 10% ou o la présence d'une nouvelle lésion ≥ 5 mm de diamètre, ou o une ventriculomégalie indiquant une hydrocéphalie et 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'un IRM antérieur.
Schéma-thérapeutique	Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 : 1 pour recevoir de l'évérolimus à une dose de 4,5 mg/m ² /j qui était ensuite ajustée afin d'obtenir un taux sanguin compris entre 10 et 15 ng/ml (n=78) ou un placebo (n=39). Les patients ont été traités jusqu'à progression documentée des SEGA ou apparition d'une tolérance inacceptable. En cas de progression documentée des SEGA, les patients du groupe placebo pouvaient être traités par VOTUBIA, en ouvert. La phase d'extension de cette étude s'est poursuivie jusqu'à ce qu'une période de 4 ans se soit écoulée après la randomisation du dernier patient soit un suivi de 4-5 ans (les patients ayant été inclus sur une période d'un an). Lors de la phase d'extension, tous les patients ont été traités par évérolimus en ouvert. Les patients traités par évérolimus dès la phase initiale randomisée ont continué dans la phase d'extension à une dose identique à celle de la fin de la phase initiale. Les patients traités par le placebo pendant la phase initiale randomisée ont débuté le traitement par évérolimus la dose de 4,5-5 mg/m ² /jour avec la possibilité d'augmentations ou de réductions de la dose afin d'arriver à la concentration sanguine souhaitée comprise entre 5-15 ng/mL. Des ajustements de la dose ont été permis si nécessaire en fonction de la tolérance.
Critère de jugement principal	Taux de réponse tumorale (% de patients répondeurs) évaluée par une lecture centrale indépendante, définie 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.
Principaux critères de jugement secondaires	Principaux critères de jugement secondaires <u>non hiérarchisés</u> : - la fréquence des crises d'épilepsie, - le délai jusqu'à progression des SEGA définie comme l'une des situations suivantes :

	✓ une augmentation $\geq 25\%$ du volume des SEGA par rapport au nadir (volume le plus bas observé précédemment y compris en prenant le volume à l'inclusion) aboutissant à un volume supérieur à celui mesuré à l'inclusion (somme des volumes de tous les SEGA identifiés comme des lésions cibles à l'inclusion), ✓ ou une aggravation incontestable des lésions non cibles, ✓ ou l'apparition de nouveaux SEGA $\geq 1,0$ cm pour le diamètre le plus long ✓ ou une nouvelle hydrocéphalie ou une aggravation de l'hydrocéphalie définie par l'évaluation centralisée indépendante comme des modifications des configurations des ventricules, des signes d'œdème périventriculaire) et une évaluation qualitative de la dynamique d'écoulement du LCR, - le délai de réponse des SEGA, - la durée de réponse des SEGA - le pourcentage de réponse cutanée.
--	---

Rappel des résultats après 6 mois (analyse préliminaire) et après 4 ans de traitement

Dans son avis du 6 Juillet 2016, la Commission mentionnait « 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 SEGA, une toxicité 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 intermédiaires 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. »

Résultat de l'étude de suivi à 4 ans de suivi médian

► Disposition des patients

Parmi les 117 patients initialement inclus dans l'étude, 111 patients (dont 33 initialement inclus dans le groupe placebo) ont été inclus dans la phase d'extension. La majorité des patients (82 patients ; 73,9%) a été traitée pendant la totalité de la durée prévue au protocole.

► Caractéristiques des patients:

L'âge médian des 111 patients inclus dans la phase d'extension était de 9,5 ans. La majorité des patients (83,8%) avaient moins de 18 ans.

Un peu plus de la moitié des patients (54,1%) avait un SEGA cible et 41,4% deux SEGA cibles.

A la fin de l'étude, la durée médiane d'exposition au traitement était de 47,1 mois [min 1,9 - max 58,3]. La dose médiane était de 5,89 mg/m²/jour [min 1,0 – max 13,8].

► Résultat sur le critère d'efficacité du taux de réponse après 4 ans de suivi, évaluée par lecture centralisée indépendante

Lors de l'analyse finale après 4 ans de suivi (cut off du 2 octobre 2014), le taux de réponse a été de 57,7% (64/111 ; IC95% [47,9; 67,0]) chez les patients traités par évérolimus dans la phase d'extension.

Tableau 2 : Meilleure réponse globale des SEGA selon l'évaluation radiologique centralisée - Analyse finale - Population FAS.

	Everolimus N=111 n (%)
Meilleure réponse globale des SEGA - n (%)	
Réponse	64 (57,7)*
Maladie stable	44 (39,6)
Progression	0
Non évaluable	3 (2,7)
Taux de réponse des SEGA - n (%)	64 (57,7)
IC95%	[47,9 ; 67,0]

* Pour 16 patients, la confirmation de la réponse a eu lieu plus de 28 semaines après la 1^{ère} réponse du SEGA.

Chez les patients âgés de moins de 3 ans (n=18), le taux de réponse a été de 33,3% (IC 95% [13,3 ; 59,0]).

Tableau 3 : Meilleure réponse globale des SEGA selon l'évaluation radiologique centralisée par catégories d'âge - Analyse finale - Population FAS.

	Evérolimus N=111 n (%)	IC 95
Sexe		
Masculin	34 (53,1)	[40,2 ; 65,7]
Féminin	30 (63,8)	[48,5 ; 77,3]
Nombre et taux de répondeurs, n (%), par âge à l'inclusion		
<3 ans	6 (33,3)	[13,3 ; 59,0]
3 à <10 ans	25 (61,0)	[44,5 ; 75,8]
10 à <18 ans	22 (64,7)	[46,5 ; 80,3]
≥ 18 ans	11 (61,1)	[35,7 ; 82,7]

La réduction du volume des SEGA sur l'ensemble de la phase d'extension par rapport à la valeur initiale a été maintenue dans le temps.

A la semaine 192 (n=66), la médiane de la réduction du volume des SEGA (somme de tous les SEGA) a été de -0,71 cm³ [Min : -18,0 à max 0,2 cm³], soit une réduction d'environ 54% par rapport à la valeur initiale.

Une réduction significative du volume des SEGA a été observée :

- Réduction d'au moins 50% du volume chez 41/66 patients (62,1%) ;
- Réduction d'au moins 30% du volume chez 51/66 patients (77,3%).

► Résultats sur les critères de jugement secondaires après 4 ans de suivi

Pour les 64 patients répondeurs sur la réduction du volume des SEGA, **le délai médian jusqu'à la réponse** a été de 5,32 mois (IC95% [3,02 ; 5,59]).

Sur les 64 patients répondeurs, 5 patients (7,8%) ont eu une **progression des SEGA**. A 48 mois, le taux de patients répondeurs (estimation de Kaplan Meier) a été de 89,4% (IC95% [76,2 ; 95,5]). Le temps entre la 1^{ère} réponse observée et la progression ou la dernière évaluation radiologique effectuée a été compris entre 155 et 1622 jours (approximativement 5,1 à 53,3 mois).

La médiane du temps jusqu'à progression n'a pas pu être déterminée, en raison du faible nombre de progressions. Par ailleurs, aucun patient n'a nécessité de chirurgie en raison de la progression du SEGA durant la totalité de l'étude. La proportion de patients sans progression à 3 ans (n= 64 patients) et 4 ans (n=23 patients) de traitement a été estimée à 88,8% (IC95% [80,6 ; 93,6]).

9.1.2 Dans l'indication AML

9.1.2.1 Analyse finale du suivi de l'étude de phase III EXIST-2

Référence	Etude EXIST-2
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle
Date et durée de l'étude	1 ^{ère} visite du 1 ^{er} patient : 28 avril 2009. Date de point d'analyse : 4 février 2015
Effectifs	Etude initiale : 118 patients Etude d'extension : 112 patients traités par évérolimus
Population étudiée / Principaux critères d'inclusion	Principaux critères d'inclusion : - âge ≥ patients de 18 ans, - une sclérose tubéreuse de Bourneville définie selon les critères de Gomez par deux signes majeurs ou un signe majeur + 2 signes mineurs, ou une lymphangioléiomyomatose sporadique, - un diagnostic d'angiomyolipome rénal, - au minimum une lésion d'angiomyolipome ≥ 3 cm confirmée par 2 évaluations radiologiques successives.
Schéma-thérapeutique	La phase d'extension en ouvert avait une durée de 4 ans après la randomisation du dernier patient. Les patients déjà traités par évérolimus avant la phase d'extension ont continué les évaluations prévues. Les patients traités par le placebo avant la phase d'extension ont eu les évaluations prévues à partir de l'inclusion. Les patients, traités par évérolimus avant d'entrer, ont continué la prise d'évérolimus à la dose qu'ils avaient à la fin de l'étude initiale. Les patients traités par le placebo avant la phase d'extension ont débuté le traitement par évérolimus la dose de 10 mg/jour. Des ajustements de la dose étaient possibles si nécessaire en fonction de la tolérance. Les patients qui ont arrêté définitivement l'évérolimus en 2014 pour des raisons autres que la progression des angiomyolipomes, et qui ne prévoyaient pas de recevoir un traitement systémique par un inhibiteur mTOR, ont été invités à participer à une phase non interventionnelle de suivi. Cette phase non interventionnelle de suivi avait pour objectif de déterminer les caractéristiques des angiomyolipomes pour une durée allant jusqu'à un an après l'arrêt définitif du traitement. Tout patient qui avait terminé une durée de 4 ans avec l'évérolimus pouvait arrêter l'étude/le traitement à n'importe quel moment. Si un patient avait déjà terminé une période de 4 ans avec évérolimus, et ne souhaitait pas poursuivre la prise du traitement par évérolimus commercialisé il pouvait alors débuter la participation à la phase non interventionnelle de suivi (phase de suivi sans traitement). Les patients qui avaient arrêté définitivement avant les 4 ans de traitement de l'étude et n'étaient pas traités pour leur AML pouvait également être inclus dans la phase non interventionnelle de suivi afin d'avoir un scanner rénal un an après l'arrêt d'évérolimus.
Critère de jugement principal	Le taux de répondeurs défini par : - une réduction du volume des AML ≥50% ; le volume des AML 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'AML hémorragique de grade ≥ 2 . Des imageries (IRM ou scanner) de contrôle ont été effectuées à 3 et 6 mois puis tous les 6 mois.
Principaux critères de jugement secondaires	• Evaluation des réponses des lésions cutanées • Evaluation des SEGA • Evaluation neuropsychologique - questionnaire sur la sévérité des convulsions

Rappel des résultats après 6 mois et après 27,9 mois en médiane de traitement

Dans son avis du 6 Juillet 2016, la Commission mentionnait « 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 ($n=76$). »

Résultat de l'étude de suivi à 5 ans

► Disposition des patients:

Un total de 112 patients a été traité par évérolimus pendant la phase d'extension : 79 patients issus du groupe évérolimus de l'étude principale et 33 patients issus du groupe placebo. A la date de cut off (4 février 2015), 83 patients (74,1%) avaient été traités par évérolimus pendant toute la durée prévue par le protocole.

► Caractéristiques des patients:

L'âge médian était de 32,2 ans. La majorité des patients était des femmes (65,2%). Le nombre de lésions cibles d'AML était > 5 pour plus de la moitié des patients (59,8%) et 29,5% des patients avaient des AML mesurant plus de 8 cm. Plus d'un tiers des patients (37,5%) avaient subi une chirurgie pour AML rénal avant le début du traitement par évérolimus. A la fin de l'étude, la durée médiane d'exposition au traitement était de 46,9 mois [min 0,5 – max 63,9], la dose médiane était de 8,7 mg/jour (min-max : $1,9 \pm 19,3$ mg/jour).

► Résultats relatifs au taux de réponse après 4 ans de suivi

A la date d'analyse finale (cut off du 4 février 2015), Le taux de réponse était de 58,0%(65/112) (IC95% [48,3 ; 67,3]).

Tableau 4 : Meilleure réponse globale des AML selon l'évaluation radiologique centralisée – Population FAS.

	Évérolimus N=112 n (%)
Meilleure réponse globale des AML - n (%)	
Réponse	65 (58,0)
Maladie stable	34 (30,4)
Progression	1 (0,9)
Non évaluable	12 (10,7)
Taux de réponse des AML - n (%)	65 (58,0)
IC95%	[48,3 ; 67,3]

► **Résultat sur l'évolution du volume des AML sur l'ensemble de la période de suivi**

A la semaine 12 (n=104), un taux de 44,2% des patients avait eu une réduction du volume des AML $\geq 50\%$, cette valeur a augmenté à chaque visite suivante (semaines 24, 48, 96, 144, 192) pour atteindre 65,4% à la semaine 240 (n=26). Sur la totalité de l'étude, au minimum 75% des patients ont atteint une réduction du volume des AML $\geq 30\%$ avec un maximum de 85,2% des patients à la semaine 192.

► **Résultats relatifs aux critères de jugement secondaires d'efficacité après 4 ans de suivi**

Pour les 65 patients répondeurs sur la réduction du volume des AML, le **délai médian jusqu'à la réponse** a été de 2,89 mois (IC95% [2,79 ; 3,19]) et s'est maintenu par rapport à l'analyse à 6 mois (2,86 mois).

Parmi les 65 patients répondeurs (réduction $\geq 50\%$, du volume des AML), 2 (3,1%) cas de **progression** ont été observés. Globalement, une progression des AML a été observée chez 16 patients (14,3% IC [8,4 ; 22,2]). Les raisons de progression ont été une augmentation de la taille de l'AML pour 6 patients et une augmentation de la taille des reins pour 10 patients.

Neuf patients ont continué le traitement malgré la progression en raison d'un bénéfice clinique.

La progression des AML a été précédée d'une diminution de la posologie ou d'une interruption de traitement chez 81,3% (13/16) des patients en progression, taux similaire à celui observé dans la totalité de la population de l'étude (80,4%, 90/112).

Aucune progression des AML n'a été observée en liaison avec un saignement rénal de grade 2 ou plus lié à un AML.

La **proportion de patients sans progression** 3 ans et 4 ans après le début du traitement a été estimée à 84,5% (IC95% [75,1 ; 90,5]) et 83,1% IC95 [73,4 ; 89,5].

9.1.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie des patients traités par VOTUBIA n'était prévue dans les études d'extension de phase II C2485 et de phase III EXIST-1, EXIST-2 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Etude de suivi de l'étude de phase III EXIST-1 dans le SEGA

Au total, 111 patients (dont 33 initialement inclus dans le groupe placebo) ont été inclus dans l'analyse de tolérance. Plus de 80% des patients ont été exposés à l'évérolimus pendant au moins 144 semaines (environ 33 mois). La durée médiane d'exposition a été de 47,1 mois (min-max : 1,9 à 58,3 mois). Parmi les 111 patients traités par évérolimus, 99 patients (89,2%) ont rapporté des EI considérés comme reliés au traitement. Plus de la moitié des patients (66 patients, 59,5%) ont présenté des EI de grades 3 ou 4 ; chez 45 patients (40,5%) ces EI ont été considérés comme reliés au traitement. Un patient est décédé pendant l'étude ; ce décès accidentel (asphyxie par strangulation accidentelle) a été considéré comme non relié au traitement.

Des EIG ont été rapportés chez 49 patients (44,1%) ; dont 21 patients (18,9%) ont rapporté des EIG considérés comme liés au traitement.

Des EI cliniquement notables ont été rapportés chez 110 patients (99,1%) ; dont 95 patients (85,6%) ont rapporté des EI neurologiques considérés comme reliés au traitement.

Un total de 11 patients (9,9%) a rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ; chez 8 patients (7,2%) ces EI ont été considérés comme reliés au traitement.

Près des trois quarts des patients (83 patients, 74,8%) ont rapporté des EI ayant conduit à une diminution de la dose ou à une interruption du traitement.

L'analyse des EI en fonction de l'année de survenue montre que la fréquence totale des EI (tous événements confondus) a diminué avec la durée de traitement, passant de 97,3% (108/111) la 1^{ère} année à 49,1% (28/57) la 5^{ème} année.

Pendant l'année 5, les EI survenus chez plus de 5% des patients ont été : stomatites (8,8%; 5/57), convulsion et pharyngite (7,0%; 4/57) et diarrhée (5,3%; 3/57).

9.2.1.2 Etude de suivi de l'étude de phase III EXIST-2 dans l'AML

La population d'analyse de tolérance a inclus 112 patients (dont 33 initialement inclus dans le groupe placebo) traités par au moins une dose d'évérolimus. La durée médiane d'exposition à évérolimus a été de 46,9 mois (204,1 semaines). La majorité des patients (82,1%) a été exposée à évérolimus pendant au moins 144 semaines (environ 3 ans). La grande majorité des patients (111 patients, 99,1%) ont rapporté des EI considérés comme liés au traitement. La moitié des patients (56 patients, 50,0%) ont présenté des EI de grades 3 ou 4 ; chez 32 patients (28,6%) ces EI ont été considérés comme reliés au traitement. Des EIG ont été rapportés chez environ un tiers des patients (42 patients, 37,5%) ; dont 16 patients (14,3%) ont rapporté des EIG considérés comme reliés au traitement. Des EI cliniquement notables ont été rapportés chez 110 patients (98,2%) ; chez 101 patients (90,2%) ces EI ont été considérés comme reliés au traitement.

Un total de 10 patients (8,9%) a rapporté des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ; chez 8 patients (7,1%) ces EI ont été considérés comme reliés au traitement.

Environ deux tiers des patients (83 patients, 74,1%) ont rapporté des EI ayant conduit à une diminution de la dose à une interruption du traitement.

Un décès est survenu pendant l'étude ; il était imputable à un état de mal épileptique et a été rapporté lors de l'analyse primaire.

Les événements les plus fréquents ($\geq 20\%$) pendant la 1^{ère} année de traitement par évérolimus ont été : stomatites (41,1%), nasopharyngites (32,1%), acné (25,0%), céphalées (23,2%), et hypercholestérolémie (22,3%). Leur fréquence a diminué au cours de l'étude pour atteindre à la 5^{ème} année : stomatites (3,8%), nasopharyngites (11,5%), acné (0%), céphalées (1,9%), et hypercholestérolémie (1,9%).

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR couvrant la période du 01/04/2015 au 31/03/2018, lequel ne met pas en évidence de signal particulier.

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 fièvre, la rhinopharyngite, les diarrhées, l'infection des voies respiratoires supérieures, les vomissements, la toux, les rash, les céphalées, l'aménorrhée, l'acné, la pneumonie, l'infection des voies urinaires, la sinusite, les cycles menstruels irréguliers, la pharyngite, la diminution de l'appétit, la fatigue, l'hypercholestérolémie et l'hypertension artérielle.

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, l'hypophosphatémie, les diarrhées et la cellulite. Les grades suivent la classification CTCAE Version 3.0 et 4.03. »

9.2.4 Données issues d'autres sources

9.2.4.1 Etude TOSCA PASS

La méthodologie de cette étude observationnelle est décrite au paragraphe 9.3.1 du présent avis. L'analyse de la tolérance porte sur 179 patients traités par évérolimus dans ses indications de l'AMM. Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 118 patients (65,9%). Un total de 54 patients ont rapporté un EI grave (EIG) (30,2%), 43 patients ont eu des événements de grade 3 ou 4 (24,0%) et 3 patients sont décédés. Ces événements ont nécessité une modification de la posologie chez 56 patients (31,3%) et ont conduit à l'arrêt du traitement chez seulement 9 patients (5,0%). Soixante-seize patients (42,5%) ont eu des EI considérés comme reliés au traitement. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5% des patients) étaient du type : stomatite (7,8%), céphalées, (7,3%), diarrhées (6,7%), carence en vitamine D (6,7%), ulcère aphteux (5,6%), hypercholestérolémie (5,6%), infection urinaire (5,6%), fièvre (5,0%).

9.2.4.2 Plan de gestion des risques¹⁵

Risques importants identifiés:

- faisant toujours l'objet d'une surveillance particulière à la fin de la période :
 - hémorragies (cérébrales et gastro-intestinales),
 - fertilité de la femme (incluant les aménorrhées secondaires).
- faisant l'objet d'une surveillance de routine et qui ne seront plus discutés dans le cadre des PSUR jusqu'à observation d'un nouveau signal :
 - pneumopathies non infectieuses, infections sévères, hypersensibilité (réactions anaphylactiques), stomatites, complication de cicatrisation des plaies, augmentation de la créatininémie/protéinurie/insuffisance rénale, hyperglycémie/nouveau diabète, dyslipidémies, hypophosphatémie, insuffisance cardiaque, cytopénies, événements thrombotiques et emboliques, infections préexistantes (réactivation, aggravation ou exacerbation), tolérance chez les patients présentant une insuffisance hépatique,
 - Interactions importantes identifiées du PGR : inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4 et du P-gp, inducteurs puissants du CYP3A4 et du P-gp, substrats du CYP3A4 et du P-gp, angioedèmes (interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine).

Risques importants potentiels :

- faisant toujours l'objet d'une surveillance particulière à la fin de la période :
 - infertilité masculine,
 - toxicité sur le développement post-natal,
 - femmes enceintes ou allaitantes,
 - atrophie / perte de masse musculaire.
- faisant l'objet d'une surveillance de routine et qui ne seront plus discutés dans le cadre des PSUR jusqu'à observation d'un nouveau signal : utilisation hors AMM chez les enfants et adolescents, tolérance à long terme, effets de l'évérolimus sur la croissance et le développement cérébral, en particulier chez les patients <3 ans, nouvelle tumeur maligne ou bénigne.

Informations manquantes :

- faisant toujours l'objet d'une surveillance particulière à la fin de la période :
 - Utilisation hors AMM chez les enfants et les adolescents
 - Tolerance à long-terme
 - effets de l'évérolimus sur la croissance et le développement cérébral, en particulier chez les patients <3 ans
 - nouvelle tumeur maligne ou bénigne

¹⁵ PGR VOTUBIA et AFINITOR : version 13.0 / 13.0. 16-Feb-2017.

Aucun nouveau signal n'a été identifié concernant ces risques et informations manquantes, et aucune modification du CDS n'a été nécessaire.

Par ailleurs, 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. Ces événements ont de plus été retirés du PGR.

Aucun changement significatif n'est survenu quant à la caractérisation des risques pendant la période couverte.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

9.3.1 Etudes non interventionnelles sur registres TOSCA et TOSCA PASS

Référence	
Type d'étude	Etudes non interventionnelles à partir d'un registre international.
Date et durée de l'étude	TOSCA : 10 août 2012 – 10 Août 2017 TOSCA PASS : 7 mars 2013 - 10 Août 2027
Objectifs	TOSCA - Retracer le déroulement des manifestations de la STB et leurs rôles dans la détermination du pronostic ; - Identifier les patients avec des symptômes et comorbidités rares ; - Rapporter les interventions thérapeutiques et leurs conséquences sur la santé ; - Contribuer à créer une base de connaissance fondée sur des faits afin d'aider à l'évaluation de la maladie, aux effets des interventions, et de révéler de nouvelles pistes de recherche ; - Mesurer la qualité de la vie des patients atteints de STB. Collecter, si disponibles, des informations sur la maturité sexuelle et endocrine des patients atteints de STB. TOSCA PASS - Documenter la sécurité d'emploi à long terme et le profil de tolérance de VOTUBIA prescrit dans les indications de l'AMM chez des patients résidant dans l'Union Européenne ; - Collecter des données de monitoring thérapeutique de l'évérolimus utilisé dans la pratique clinique courante (tel que décrit dans le RCP).
Population étudiée / Principaux critères d'inclusion	Principaux critères d'inclusion dans le registre TOSCA: - Patients diagnostiqués STB, hommes ou femmes, de tous âges, - Avec une visite médicale documentée pour la STB dans les 12 derniers mois ou patients nouvellement diagnostiqués STB Principaux critères de non inclusion dans le registre TOSCA: - Patients participant à des essais cliniques interventionnels sponsorisés par le laboratoire utilisant l'évérolimus dans la STB Principaux critères d'inclusion dans l'étude TOSCA PASS ➤ Patients participant au registre TOSCA ; ➤ Patients traités par VOTUBIA dans les conditions de l'AMM délivrée par l'EMA.
Données collectées	TOSCA A l'inclusion ➤ Les données démographiques, données sur l'inscription au registre, la participation éventuelle à un essai clinique, le diagnostic STB et sur génotype familial (mère, père et autres apparentés touchés par la STB), ➤ Un éventuel diagnostic prénatal, ➤ Les signes vitaux, ➤ Les caractéristiques de la maladie : manifestations neurologiques, neuropsychiatriques, rénales, cardiovasculaires, pulmonaires, dermatologiques, dentaires, ophtalmologiques, hépatiques, sur la fonction reproductive, sur d'autres manifestations y compris celles considérées comme rares, et sur la présence de comorbidités, ➤ Les traitements inhibiteurs de la voie mTOR Aux visites de suivi ➤ Fréquence des interventions classifiées par type, par séquence et par spécialité du médecin ; ➤ Conséquences des interventions classifiées par type

	➤ Evaluation des fonctions endocrines (par exemple FSH, LH, Inhibine B, estradiol, testostérone, progestérone etc.)
	TOSCA PASS
	➤ Incidences des effets indésirables, effets indésirables graves et effets indésirables liés à VOTUBIA pendant la période d'observation ➤ Incidence des effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement par VOTUBIA ➤ Incidences des événements d'intérêts particuliers ➤ Les concentrations plasmatiques en évérolimus (si disponibles) ➤ Les corrélations entre les concentrations plasmatiques en évérolimus et les incidences des événements d'intérêts particuliers /la prise concomitante d'agents antiépileptiques

Résultats :

► Effectifs des patients

Au total, 2 214 patients atteints de STB ont été inclus pendant 5 ans dans l'étude **TOSCA** dans 170 sites de 31 pays, parmi lesquels 179 patients traités par VOTUBIA dans ses indications de l'AMM ont été inclus dans l'étude ancillaire **TOSCA PASS**.

Un focus a été fait sur les patients suivis en France, soit 228 patients inclus dans l'étude TOSCA¹⁶. Parmi ceux-ci, 19 ont été traités par VOTUBIA et inclus dans l'étude TOSCA PASS.

Dans le registre **TOSCA**, 671 patients avaient un SEGA et 1 317 un AML. Pour les 228 patients suivis en France, 91 patients (39,9%) avaient un SEGA et 156 (68,4%) un AML. Les autres manifestations étaient : des tubers corticaux (96,9%), une épilepsie (90%), des nodules sous épendymaires (85%) et une lymphangiomatose (13,2%).

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion quel que soit le type de maladie

L'âge moyen des patients inclus était de 17,3 ans dans l'étude **TOSCA** et de 27,1 ans dans l'étude **TOSCA PASS** avec une majorité de femmes dans les 2 études (52,1% pour TOSCA et 59,2% pour TOSCA PASS). La majorité (61,6%) des patients inclus dans l'étude TOSCA avait moins de 18 ans.

Tableau 5 : Etudes TOSCA et TOSCA PASS - Caractéristiques démographiques des patients.

	TOSCA N=2211	TOSCA PASS (patients traités par VOTUBIA) N=179
Age (années)		
Moyenne (ET)	17,3 (15,46)	27,1 (16,08)
Médiane (Min-max)	13,0 (0-71)	27,0 (0-65)
Patients par âge, n (%)		
<=2 ans	282 (12,8%)	7 (3,9%)
]2,9]	635 (28,7%)	27 (15,1%)
]9,18]	445 (20,1%)	27 (15,1%)
≥ 18 ans	849 (38,4%)	118 (65,9%)
Sexe		
Masculin	1059 (47,9%)	73 (40,8%)
Féminin	1152 (52,1%)	106 (59,2%)

► Prise en charge thérapeutique des patients ayant un SEGA

Sur l'ensemble du suivi, 350 des 671 patients de l'étude **TOSCA** ayant un SEGA (52,2%) ont reçu un traitement pour le SEGA après un délai médian de 610,5 jours après le diagnostic.

Parmi ces patients, 172 (55,3%) ont été traités par un inhibiteur mTOR seul et 109 (35,0%) patients ont été traités par chirurgie seule.

¹⁶ A l'inclusion : 228 patients évaluable, à un an : 225 patients, à 2 ans : 218 patients, à 3 ans : 205 patients, à 4 ans : 162 patients, à 5 ans : 26 patients.

Tableau 6 : Etude TOSCA - Prise en charge thérapeutique des patients atteints de SEGA

	TOSCA N=2211
Patients avec SEGA	671 (30,3%)
Le SEGA a-t-il été traité ?	
Oui	350 (52,2)
Non	305 (45,5)
Indéterminé	16 (2,4%)
Traitement reçu, n (%)	N=311
Shunt seul	2 (0,6)
Shunt seul ou en association avec un autre traitement	22 (7,1)
Chirurgie seule	109 (35,0)
Chirurgie seule ou en association avec un autre traitement	144 (46,3)
Inhibiteur mTOR seul	172 (55,3)
Inhibiteur mTOR seul ou en association avec un autre traitement	195 (62,7)
Autre seul	5 (1,6)
Autre seul ou en association avec un autre traitement	9 (2,9%)

Focus sur le sous-groupe de patients suivis en France : sur les 228 patients inclus dans TOSCA suivis en France, 91 patients (39,9%) ont eu un SEGA sur la totalité du suivi (avant inclusion et en cours d'étude). Un total de 71 patients avaient un SEGA « en cours » à l'une des visites de l'étude, parmi lesquels 28 (39,4%) avaient un SEGA multiple, 24 (33,8%) un SEGA bilatéral, 25 (35,2%) un SEGA en progression au cours du suivi.

Sur l'ensemble du suivi, 52 des 91 patients ayant un SEGA (63,7%) ont reçu un traitement pour le SEGA. Parmi ces 52 patients, une grande majorité (76,9%) a été traité par chirurgie (seule ou en combinaison à d'autres traitements). La chirurgie seule concernait 63,5% des patients et 28,8% des patients ont été traités par un inhibiteur mTOR seul. Dans de rares cas (7,7%) un inhibiteur mTOR a été prescrit après une chirurgie.

► **Caractéristiques cliniques des patients avec un SEGA et traités par VOTUBIA**

Sur les 179 patients inclus dans **TOSCA PASS**, 106 patients (59,2%) ont eu un SEGA sur la totalité du suivi (avant inclusion et en cours d'étude). Les patients atteints de SEGA avaient 14,9 ans en moyenne au diagnostic et 47,2% étaient de sexe masculin. Les patients avaient des SEGA multiples (46,6%) et/ou bilatéraux (44,7%) et/ou en progression (31,1%).

Tableau 7 : Etude TOSCA PASS - Description des patients ayant eu un SEGA et traités par VOTUBIA

Patients traités par VOTUBIA	
Les patients ont-ils eu un ou plusieurs SEGA (quel que soit le moment) ? [1]	
Oui	106 (59,2)
Non	72 (40,2)
Indéterminé	1 (0,6)
Patients ayant eu un SEGA [2]	
Masculin	50 (47,2)
Féminin	56 (52,8)
Patients ayant eu un SEGA [2][3]	
Nouvellement diagnostiqué depuis la dernière visite	1 (0,9)
En cours	96 (90,6)
Disparition spontanée	1 (0,9)
Disparition suite à un traitement	8 (7,5)
Age au diagnostic de SEGA [4]	
Données disponibles	103
Age moyen (ET), années	14,9 (13,56)
Médiane [min ; max]	12,5 [0 ; 51]
Si SEGA en cours [5]:	103 (97,2)
SEGA multiple	48 (46,6)
SEGA bilatéral	46 (44,7)
SEGA en progression depuis le scanner précédent	32 (31,1)
✓ SEGA multiple en progression depuis le scanner précédent	17 (16,5)
✓ SEGA bilatéral en progression depuis le scanner précédent	14 (13,6)

[1] Les patients avec au moins un "oui au cours du suivi" ont été comptabilisés en "oui" les patients sans "oui" et avec au moins 1 "non" ont été comptabilisés en « Non »; les patients ont été comptabilisés en « indéterminés » si la réponse était « indéterminé » à toutes les visites.

[2] tous les pourcentages suivants utilisent le nombre de patients ayant un SEGA comme dénominateur.

[3] la dernière visite disponible est utilisée.

[4] la dernière visite disponible est utilisée. La valeur 0 est utilisée pour les patients ayant un diagnostic avant l'âge d'1 an.

[5] tous les pourcentages suivants utilisent le nombre de patients ayant un SEGA comme dénominateur.

Focus sur le sous-groupe de patients suivis en France : sur les 19 patients inclus dans **TOSCA PASS**, 12 patients (63,2%) ont eu un SEGA sur la totalité du suivi (avant inclusion et en cours d'étude). Les patients atteints de SEGA avaient 10,3 ans en moyenne au diagnostic et 16,7% étaient de sexe masculin. 11 patients avaient un SEGA « en cours » à l'une des visites de l'étude, parmi lesquels 4 (40,0%) avaient un SEGA multiple, 3 (30,0%) un SEGA bilatéral, 2 (20,0%) SEGA en progression.

■ Exposition au traitement par VOTUBIA

Dans l'étude **TOSCA PASS**, les données d'exposition au traitement n'étaient disponibles que pour 150 patients (sur 179) à l'inclusion. La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 302,4 ± 105,04 jours avec une dose journalière moyenne de 7,2 mg. Le dosage le plus utilisé était le 5 mg (118 patients ; 78,7%). Sur l'ensemble de l'étude, la durée de traitement a été comprise entre 32 et 52 mois.

Tableau 8 : Etude TOSCA PASS - Posologies et concentrations sanguines de VOTUBIA

Patients traités par VOTUBIA	Phase d'inclusion
Nombre de patients suivis	N=150
Durée de l'exposition	
Moyenne	302,4
ET	105,04
Médiane	365,0
Min-Max	7-669
Dosage	
2 mg	3 (2,0)
2,5 mg	16 (10,7)
3 mg	2 (1,3)
5 mg	118 (78,7)
10 mg	17 (11,3)
Autre	34 (22,7)
Dose journalière (mg)	
n	150
Moyenne	7,2
ET	3,11
Médiane	7,0
Min - Max	1 - 20
Concentration sanguine de VOTUBIA (ng/ml)^a	
n	116
Moyenne	6,261
ET	5,2744
Médiane	4,900
Min - Max	1,40 - 35,90

■ Caractéristiques cliniques des patients atteints par un AML

Sur l'ensemble du suivi, parmi les 1317 patients avec un AML inclus dans **TOSCA**, 483 (36,7%) ont reçu un traitement. Parmi ces 483 patients, 208 (43,1%) ont été traités par un inhibiteur mTOR seul. Une intervention chirurgicale (néphrectomie, résection) seule ou une embolisation seule a été relevée chez 34% des patients.

Tableau 9 : Etude TOSCA - Prise en charge thérapeutique des patients atteints d'AML

	TOSCA
	N=2211 (%)
Patients avec AML	1317 (59,6)
Patients ayant un traitement anti-AML débuté avant la visite initiale ou débuté depuis la dernière visite	483 (36,7)
Dialyse : seule	3 (0,6)
Dialyse : seule ou en association avec un autre traitement	7 (1,4)
Embolisation : seule	110 (22,8)
Embolisation : seule ou en association avec un autre traitement	155 (32,1)
Néphrectomie : seule	41 (8,5)
Néphrectomie : seule ou en association avec un autre traitement	73 (15,1)
Résection : seule	13 (2,7)
Résection : seule ou en association avec un autre traitement	25 (5,2)
Inhibiteur de mTOR : seul	208 (43,1)
Inhibiteur de mTOR : seul ou en association avec un autre traitement	257 (53,2)
Autre traitement : seul	10 (2,1)
Autre traitement : seul ou en association avec un autre traitement	20 (4,1)

Focus sur le sous-groupe de patients suivis en France : sur les 228 patients inclus dans TOSCA, 156 patients (68,4%) avaient un AML. L'âge moyen des patients au diagnostic d'AML était de 14,2 ans. Une minorité de patients a été traitée : 40 sur 156 (25,6%), tous traitements confondus. Parmi ceux-ci, 29 patients (72,5%) ont été traités par un inhibiteur mTOR seul ou en association avec d'autres traitements, dont 20 (50%) n'ont reçu que l'inhibiteur mTOR sans autre traitement associé. Le traitement par inhibiteur mTOR a été suivi par une intervention chirurgicale ou une embolisation chez 3 patients. Pour 6 autres cas, le traitement par inhibiteur mTOR a succédé à une embolisation (4 patients), ou à une néphrectomie (2 patients). Chez 13 des patients traités (soit 32,5%), une intervention chirurgicale seule ou une embolisation seule a été identifiée.

► **Caractéristiques cliniques des patients atteints d'AML et traités par VOTUBIA**

Sur les 179 patients inclus dans **TOSCA PASS**, 162 patients (90,5%) étaient atteints d'AML sur la totalité du suivi (avant inclusion et en cours d'étude). Les patients atteints d'AML avaient 20,8 ans en moyenne au diagnostic et 38,9% étaient de sexe masculin.

Tableau 10 : Etude TOSCA PASS- Description de la population atteinte d'AML et traitée par VOTUBIA

Patients traités par Votubia	
Nombre	N=179
Les patients ont-ils été atteints d'AML ?	
Oui	162 (90,5%)
Non	16 (8,9%)
Indéterminé	1 (0,6%)
Patients atteints d'AML	
Masculin	63 (38,9%)
Féminin	99 (61,1%)
Age au diagnostic d'AML (années)	
Moyenne (ET)	20,8
Médiane	20,0
Min - Max	0 - 66
Statut de l'AML à la dernière visite de l'étude	
Nouvellement diagnostiqué depuis la dernière visite	0
En cours	156 (96,3%)
Guérison spontanée	4 (2,5%)
Guérison après traitement	2 (1,2%)
Si AML en cours à l'une des visites de l'étude	162 (100,0%)
Multiple	6 (3,7%)
Bilatérale	2 (1,2%)
Lésion > 3 cm	0
En progression	2 (1,2%)
Bilatérale et lésion > 3 cm	1 (0,6%)
Multiple et bilatérale	80 (49,4%)
Multiple et en progression	2 (1,2%)

Multiple et lésion > 3 cm	1 (0,6%)
Multiple, bilatéral et en progression	22 (13,6%)
Multiple, bilatérale et lésion > 3 cm	85 (52,5%)
Multiple, bilatérale, lésion > 3 cm et en progression	39 (24,1%)
Patients ayant eu un scan pour l'AML	161 (89,9%)
Délai depuis l'examen précédent (années)	
Moyenne	1,4
Ecart type	1,45
Médiane	1,0
Min-max	0 - 11

[1] Les patients avec au moins un "oui au cours du suivi" ont été comptabilisés en "oui" les patients sans "oui" et avec au moins 1 "non" ont été comptabilisés en « Non »; les patients ont été comptabilisés en « indéterminés » si la réponse était « indéterminé » à toutes les visites.

[2] tous les pourcentages suivants utilisent le nombre de patients ayant un AML comme dénominateur.

[3] la dernière visite disponible est utilisée.

[4] la dernière visite disponible est utilisée. La valeur 0 est utilisé pour les patients ayant un diagnostic avant l'âge d'1 an.

[5] tous les pourcentages suivants utilisent le nombre de patients ayant un AML comme dénominateur.

Pour la colonne « Overall », les patients avec un AML en cours à n'importe quel moment ont été comptabilisés

Focus sur le sous-groupe de patients traités en France : sur les 19 patients inclus dans TOSCA PASS, 17 patients (89,5%) ont eu un AML au cours du suivi dont 11 ont été traités. L'âge moyen des patients au diagnostic d'AML était 19,2 ans. Tous les patients (excepté un patient) avaient un AML multiple et bilatéral. Une majorité des patients (11/17 ; 64,7%) avaient des lésions > 3 cm ou en progression.

9.3.2 Etude observationnelle, rétrospective et prospective OSCAR

Référence	Etude OSCAR
Type de l'étude	Observationnelle, rétrospective et prospective chez des patients adultes présentant un diagnostic d'AML associé à la STB ou d'AML multiples
Date et durée de l'étude	Collectes des données : 2014-2016 Rétrospective : 10 ans (entre 2004 et 2014) Prospective : suivi un an
Effectif	103 patients adultes
Population étudiée / Principaux critères d'inclusion et de non inclusion	Patients avec un diagnostic d'AML associé à la STB ou d'AML multiples (n≥5). Principaux critères d'inclusion : ➤ diagnostic d'AML associé à la STB ou d'AML multiples (au moins 5) non associé à la STB ; ➤ patients ayant eu au moins une prise en charge par le centre depuis l'année 2004 jusqu'à 1 an après la date du premier patient inclus dans l'étude (T0+1 an) ; Principal critère de non inclusion : patients n'ayant pas eu de prise en charge dans le centre depuis l'année 2004.
Schéma-thérapeutique	Etude non-interventionnelle Les différentes prises en charge pouvaient être les suivantes : ➤ Surveillance ➤ Traitement par artério-embolisation sélective ➤ Chirurgie rénale ➤ Traitement microinvasif (cryothérapie, radiofréquence) ➤ Début ou modification d'un traitement par inhibiteur de mTOR ➤ Début ou modification d'un traitement autre que les inhibiteurs de mTOR pour les AML (par exemple traitement par bêta-bloquant) ➤ Antibiothérapie.
Critère de jugement principal	Objectif principal : Décrire l'évolution de la pathologie rénale chez les patients ayant des AML associés à la STB. L'évolution de la pathologie rénale pouvait être un ou plusieurs des événements rénaux suivants : ➤ complication hémorragique (une hématurie isolée d'une autre cause n'était pas considérée comme une complication hémorragique d'AML), ➤ compression rénale, ➤ détérioration de la fonction rénale, ○ perte d'au moins 30% du débit de filtration glomérulaire selon la

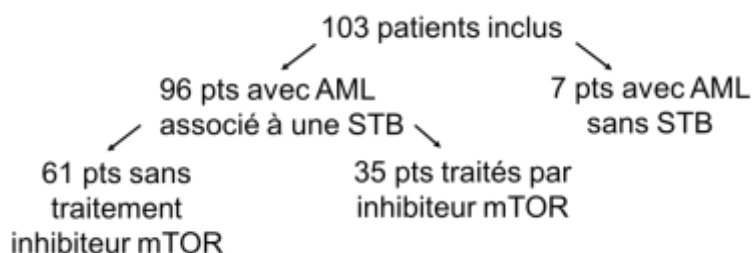
	formule MDRD chez les adultes et Schwartz chez les enfants par rapport à la visite initiale (depuis 2004) ○ ou doublement de la créatininémie par rapport à la visite initiale ○ ou besoin de dialyse rénale ○ ou greffe rénale. ➤ infection rénale, ➤ lésions malignes du rein ➤ décès (toutes causes confondues). Le risque de survenue du 1^{er} événement rénal a été estimé par une analyse de Kaplan Meier.
Principaux critères de jugement secondaires	Objectifs secondaires : Décrire l'évolution de la pathologie rénale chez les patients ayant des AML multiples (≥ 5) non associés à la STB et décrire la prise en charge et l'évolution des complications rénales dans l'ensemble de la population.

Résultats :

► Effectifs des patients et durée de suivi

Un total de 105 patients a été inclus, dont 103 ont été analysés. La majorité (93,2% ; 96/103) était atteint d'AML associés à une STB et 7 patients avaient des AML multiples non associés à la STB. La durée moyenne de suivi rétro-prospective des 103 patients dans l'étude était de 5,9 ($\pm 3,9$) ans (médiane : 6 ans) dont une durée de suivi moyenne prospective de 0,88 ($\pm 0,46$) ans (n=73). Sur les 96 patient avec des AML associés à une STB, 35 ont été traités par inhibiteur mTOR.

Figure 1 : Patients inclus dans l'étude OSCAR



► Description des patients avec des AML associés à une STB

Une proportion de 66,7% des patients (64/96) était de sexe féminin. L'âge médian était de 37 ans. Les anomalies extrarénales les plus fréquentes étaient cutanées (79 patients), neurologiques (76 patients) et pulmonaires (du type lymphangioléiomyomatose, LAM) (30 patients). Les AML les plus volumineux dépassaient 3 cm (TDM ou IRM) chez 33 patients.

► Résultat sur le critère de jugement principal

Parmi les 96 patients avec des AML associés à la STB, 24 patients ont eu au moins un événement rénal au cours du suivi (visite initiale incluse). Les événements rénaux étaient du type complication hémorragique (45,8%), détérioration de la fonction rénale (20,8%) et compression rénale (20,8%) ; ces événements sont survenus en moyenne 21,84 (0,0 ; 126,2) mois après la visite initiale. Au total, 57 événements rénaux ont été rapportés au cours du suivi : 12 patients (50,0%) ont eu un seul événement et 12 patients (50,0%) ont eu ≥ 2 événements rénaux ; parmi ces derniers, deux patients ont eu respectivement 7 et 11 événements.

Après la visite initiale, le pourcentage de patients sans événement rénal était de 84,1% après 1 an, 81,5% après 2 ans, 76,5% après 5 ans et 65,8% après 10 ans (analyse de Kaplan-Meier).

► Résultat sur les critères de jugement secondaires

Au cours du suivi (hors visite initiale), 24 patients ont eu au moins une complication des AML (0,112 événement par patient/année). Pour les complications rénales, les types de prise en charge curative et/ou préventive les plus fréquentes, étaient l'artério-embolisation sélective (34 patients) et un traitement par inhibiteur mTOR (35 patients).

Tableau 11 : Principales complications rénales et procédures au cours du suivi (N=96)

	N=96 N(%)	Patients/année
Patient ayant eu au moins une fois une complication	24 (25)	0,12
Complication hémorragique	11 (11,5)	0,045
Détérioration de la fonction rénale	6 (6,3)	0,035
Compression rénale	5 (5,2)	0,019
Infection rénale	4 (4,2)	0,01
Patient ayant eu au moins une fois une procédure	63 (65,6)	0,423
Traitement par artério-embolisation sélective	34 (35,4)	0,14
Biopsie rénale	8 (8,3)	0,019
Traitement micro-invasif : cryothérapie	4 (4,2)	0,017
Traitement micro-invasif : radiofréquence	2 (2,1)	0,006
Néphrectomie partielle	3 (3,1)	0,006
Néphrectomie totale	3 (3,1)	0,006
Début de traitement par inhibiteur mTOR	35 (36,5)	0,087
Patient n'ayant eu ni complications ni procédures d'intérêt	35 (36,5)	

Parmi les 96 patients avec une STB, 35 patients ont été traités par inhibiteur de mTOR avec un suivi médian sous traitement de 1 an (pour un suivi médian total de 7 ans) et 61 n'ont pas été traités par inhibiteur de mTOR (suivi médian total de 4 ans). Chez les 61 patients STB non traités par inhibiteur de mTOR, le nombre total de complication était de 0,146 par patient/année sur l'ensemble du suivi. Chez les 35 patients STB traités par inhibiteur de mTOR, le nombre total de complications diminuait de 0,131 par patient/année avant mise sous traitement à 0,022 par patient/année après mise sous traitement. Les complications hémorragiques étaient les plus fréquentes : elles diminuaient de 0,105 à 0,004 par patient/année après mise sous traitement par inhibiteur de mTOR. Pour les 61 patients STB non traités par inhibiteur de mTOR, le nombre de procédures d'intérêt était de 0,173 par patient/année.

Chez les 35 patients STB traités par inhibiteur de mTOR, le nombre de procédures était de 0,340 par patient/année avant la mise sous traitement et de 0,004 par patient/année après mise sous traitement pour le reste du suivi (seule une néphrectomie complète était rapportée).

09.4 Résumé & discussion

Les nouvelles données disponibles à l'appui de la réévaluation du SMR et de l'ASMR de VOTUBIA sont les suivantes. Dans l'indication SEGA :

- les résultats du suivi après 5 ans d'extension d'une **étude de phase II (C2485)**, ouverte, non comparative portant sur 28 patients âgés de plus de 3 ans⁹.
- les résultats du suivi après 4 ans en médiane d'une **étude de phase III EXIST-1**, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo portant sur 117 patients¹⁰.

Dans l'indication AML, les résultats après 4 ans de suivi médian d'une **étude de phase III EXIST-2**, randomisée, en double-aveugle, qui a comparé l'efficacité de l'évérolimus versus placebo chez 118 patients¹¹.

Ainsi que les résultats de 3 études en vie réelle :

- **l'étude TOSCA** à partir d'un registre international (n=2 214 patients atteints de SBT) avec un focus sur 228 patients suivis en France,
- **la sous étude TOSCA PASS**, qui a évalué l'utilisation de VOTUBIA dans le cadre de son AMM dans ses 2 indications SEGA et AML sur un effectif de 179 patients, après 5 ans de suivi.
- **l'étude OSCAR**, étude observationnelle française, rétrospective et prospective, descriptive sur la prise en charge des AML associés à la STB portant sur un effectif de 103 patients, dont les résultats ont été publiés uniquement dans une communication de congrès¹⁴.

➤ Dans l'indication SEGA

Parmi les 28 patients inclus dans l'étude de phase II non comparative, 22 patients (78,6%) ont été traités pendant 5 ans. L'effet d'évérolimus sur la réduction du volume du SEGA principal a montré

une réduction médiane de 0,50 cm³ [-0,74 ; 9,84] par rapport à l'inclusion, soit un volume médian du SEGA principal de 1,17 cm³ [0,21 ; 4,39], selon l'évaluation centralisée. Pour rappel, après 6 mois de traitement, une réduction significative du volume médian des SEGA avait été observée par rapport à l'inclusion de traitement par évérolimus (critère principal de jugement) : réduction de 0,83 cm³ [0,06 ; 6,25], p<0,001 (soit une comparaison avant/après) ; puis après 4 ans de suivi, le bénéfice sur le volume médian des SEGA (0,93 cm³ [0,31 ; 7,98]) par rapport à l'inclusion (1,74 cm³ [0,49 - 14,23]) a été de 1,02 cm³ [0,18 ; 4,19].

L'étude de phase III EXIST-1, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo dont le critère de jugement principal était la réduction du volume des SEGA à 6 mois portant sur 117 patients a montré 6 mois après la fin de la randomisation (dans une analyse préliminaire), une réduction significative du taux de répondeurs 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). Parmi les 117 patients initialement inclus dans l'étude, 111 patients (dont 33 initialement inclus dans le groupe placebo) ont été inclus dans la phase d'extension. Les résultats intermédiaires de la phase d'extension après 28,3 mois ont montré une réduction du volume total des SEGA ≥ 50% chez 48,6% [39 ; 58,3] des patients. Lors de l'analyse finale après 4 ans de suivi, le taux de réponse a été de 57,7% (64/111 ; IC95% [47,9 ; 67,0]) chez les patients traités par évérolimus. Aucun patient n'a nécessité de chirurgie en raison de la progression du SEGA durant la totalité de l'étude. La proportion de patients sans progression à 3 ans (n= 64 patients) et 4 ans (n=23 patients) de traitement a été estimée à 88,8% (IC95% [80,6 ; 93,6]).

Un peu plus de la moitié des patients (350/671, 52,2%) de l'étude sur registre TOSCA ayant un SEGA ont reçu un traitement pour le SEGA après un délai médian de 610,5 jours après le diagnostic. Parmi ces patients, 172 (55,3%) ont été traités par un inhibiteur mTOR seul et 109 (35,0%) patients ont été traités par chirurgie seule. Pour le sous-groupe de patients suivis en France, la chirurgie seule concernait 63,5% des patients et 28,8% des patients ont été traités par mTORi seul. Dans de rares cas (7,7%) un inhibiteur mTOR a été prescrit après une chirurgie. Sur les 179 patients traités par VOTUBIA inclus dans l'étude observationnelle sur registre TOSCA PASS, 106 patients (59,2%) ont eu un SEGA sur la totalité du suivi (avant inclusion et en cours d'étude). Les patients avaient des SEGA multiples (46,6%) et/ou bilatéraux (44,7%) et/ou en progression (31,1%). Pour 150 patients sur 179, la durée moyenne d'exposition au traitement a été de 302,4 ± 105,04 jours avec une dose journalière moyenne de 7,2 mg.

➤ Dans l'indication AML

Une étude de phase III (EXIST-2), randomisée, en double-aveugle, a comparé évérolimus au placebo chez 118 patients avec angiomyolipomes rénaux associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville ou une lymphangioléiomyomatose sporadique. Les patients étaient suivis jusqu'à ce qu'une progression des angiomyolipomes, une toxicité inacceptable ou un arrêt de traitement quelle qu'en soit la cause soient observés. 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 (critère de jugement principal). 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).

Un total de 112 patients a été traité par évérolimus pendant la phase d'extension : 79 patients issus du groupe évérolimus de l'étude principale et 33 patients issus du groupe placebo. A la date de cut off, 83 patients (74,1%) avaient été traités par évérolimus pendant toute la durée prévue par le protocole. Des résultats intermédiaires de la phase d'extension ont montré après 96 semaines, un taux de réponse globale des patients de 53,6% et une réduction du volume des angiomyolipomes ≥ 50% a été observée chez 64,5% des patients (n=76).

A la date d'analyse finale, le taux de réponse était de 58,0%(65/112) (IC95% [48,3 ; 67,3]).

Une progression des AML a été observée chez 16 patients (14,3% IC [8,4 ; 22,2]. Neuf patients ont continué le traitement malgré la progression en raison d'un bénéfice clinique.

La proportion de patients sans progression 4 ans après le début du traitement a été estimée à 83,1% IC95 [73,4 ; 89,5].

Sur les 228 patients suivis en France inclus dans l'étude observationnelle TOSCA, 156 patients (68,4%) avaient un AML. Une minorité de patients a reçu un traitement (quel que soit le type): 40 sur 156 (25,6%). Parmi ceux-ci, 29 patients (72,5%) ont été traités par un inhibiteur mTOR seul ou en association avec d'autres traitements, dont 20 (50%) n'ont reçu que l'inhibiteur mTOR sans autre traitement associé. Le traitement par inhibiteur mTOR a été suivi par une intervention chirurgicale ou une embolisation chez 3 patients. Pour 6 autres cas, le traitement par inhibiteur mTOR a succédé à une embolisation (4 patients), ou à une néphrectomie (2 patients). Chez 13 des patients traités (soit 32,5%), une intervention chirurgicale seule ou une embolisation seule a été identifiée.

Dans l'étude rétrospective OSCAR, parmi 96 patients avec une STB, 35 patients ont été traités par inhibiteur de mTOR avec un suivi médian sous traitement de 1 an (pour un suivi médian total de 7 ans) et 61 n'ont pas été traités par inhibiteur de mTOR (suivi médian total de 4 ans). Chez les 61 patients STB non traités par inhibiteur de mTOR, le nombre total de complication était de 0,146 par patient/année sur l'ensemble du suivi. Chez les 35 patients STB traités par inhibiteur de mTOR, le nombre total de complications diminuait de 0,131 par patient/année avant mise sous traitement à 0,022 par patient/année après mise sous traitement.

Les données de tolérance issues du suivi des études cliniques de phase II et III sur une durée maximale de 5 ans et des résultats des études observationnelles sur registre ne mettent pas en évidence de nouveau signal par rapport au profil de tolérance connu de VOTUBIA caractérisé par des stomatites, une diarrhée, une céphalée, une rhinopharyngite.

Discussion :

Les résultats des 2 études de suivi dans le SEGA et de l'étude de suivi dans les AML, désormais finalisées, suggèrent un maintien au long cours (au maximum 5 ans) du bénéfice de VOTUBIA sur la réduction du volume des SEGA ou des AML. Toutefois, en dehors des résultats d'efficacité de VOTUBIA sur le volume de la tumeur, on ne dispose d'aucune autre information sur d'autres critères cliniques pertinents liés à cette maladie aux impacts cliniques multiples, ni sur l'évolution des complications de la maladie, et de très peu d'informations sur les causes des échecs de traitement. La Commission reconnaît l'intérêt majeur du registre TOSCA en termes d'amélioration de la connaissance de la maladie. Toutefois, les données de ce registre ne semblent pas pouvoir fournir de renseignements sur la stratégie thérapeutique optimale des tumeurs liées à la STB comprenant VOTUBIA et la chirurgie, laquelle reste le traitement de référence de ces tumeurs, lorsqu'elle est envisageable. La Commission souligne que les données recueillies ne permettent pas de répondre à la demande qu'elle avait formulé de disposer de données sur l'évolution des patients ayant un SEGA relevant d'une intervention chirurgicale mais chez qui elle est contre-indiquée et traités par VOTUBIA, en particulier la proportion de patients qui deviennent opérables suite à la prise de VOTUBIA. La Commission note également l'absence de donnée sur l'impact éventuel de VOTUBIA sur la qualité de vie ou sur l'organisation des soins.

Compte tenu des nouvelles données disponibles, portant essentiellement sur la réduction du volume des SEGA ou des AML, ainsi que sur les caractéristiques des patients traités en vie réelle, et ne permettant donc pas de documenter l'efficacité de VOTUBIA sur des critères cliniquement pertinents, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de VOTUBIA sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie. En conséquence, VOTUBIA apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié.

09.5 Programme d'études

L'étude prospective et non interventionnelle TOSCA PASS (étude ancillaire de TOSCA) dont l'objectif est de collecter des données de tolérance au long cours du traitement par VOTUBIA dans les indications de son AMM afin de caractériser les risques identifiés ou potentiels de VOTUBIA et de collecter les informations complétant le PGR, est toujours en cours.

010.1 Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)

La résection chirurgicale à visée curative des SEGA est le traitement de choix, en cas de complications ou de risque de complications du fait de la taille ou de la localisation de la lésion³. Le risque est évalué régulièrement par imagerie cérébrale.

Les SEGA de petite taille et non menaçants doivent être surveillés régulièrement et ne doivent pas à être traités par VOTUBIA.

Contrairement à la chirurgie à visée curative, VOTUBIA permet de réduire le volume des SEGA sans les détruire totalement. L'arrêt du traitement par VOTUBIA conduit à une reprise de la croissance tumorale. La durée optimale du traitement, la durée de la réponse et la sécurité d'une posologie cumulative élevée restent inconnues au-delà de 4 ans de traitement. Chez les enfants, en particulier ceux âgés de moins de 3 ans, les effets sur la croissance et le développement ne sont pas connus.

Confirmant la complexité et la difficulté de prise en charge, les recommandations de la Conférence internationale de consensus sur la STB^{17,18} positionnent VOTUBIA en alternative à la chirurgie, chez les sujets asymptomatiques en présence de SEGA en croissance et au cas par cas. Cependant, on ne dispose pas de donnée comparative versus chirurgie étayant cette option.

Le traitement par VOTUBIA ne doit pas faire perdre aux patients la chance de guérison par la chirurgie.

Place de VOTUBIA dans la stratégie thérapeutique de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) :

VOTUBIA a une place en tant que traitement à visée palliative dans l'arsenal thérapeutique des SEGA et peut être proposé :

- pour préparer la chirurgie dans certains cas évolués difficiles à opérer d'emblée (notamment SEGA multiples ou infiltrants pour lesquels la résection chirurgicale ne peut être complète). VOTUBIA 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.
- si la chirurgie n'est pas possible (existence d'une contre-indication à une intervention chirurgicale) ou comporte un risque (multiplicité des SEGA, localisation dans des zones à risques).

010.2 Angiomyolipome rénal

La localisation rénale de la sclérose tubéreuse de Bourneville se traduit par l'apparition d'angiomyolipomes rénaux en général bilatéraux. Le principal problème posé par ces angiomyolipomes qui sont des tumeurs bénignes est le risque d'hémorragie particulièrement important lorsque la taille est de plus de 4 cm de diamètre. Les angiomyolipomes de taille > 4 cm de diamètre ou avec anévrisme intratumoral > 5 mm comportent un risque accru de saignement. Ils doivent être suivis par échographie deux fois par an pour en évaluer la croissance. Lorsqu'un traitement préventif d'un AML asymptomatique est décidé, l'embolisation doit être proposée en première intention ; la chirurgie peut être proposée en cas d'échec de l'embolisation ou dans certains cas particuliers (suspicion d'une lésion maligne sous-jacente, localisation exorénale...).

Les AML hémorragiques représentent une situation clinique d'urgence. Dans ce contexte, l'embolisation artérielle est proposée en première intention. Lorsque l'embolisation n'est pas

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 Oct;49(4):255-65.

¹⁸ Roth J et al. Subependymal giant cell astrocytoma: diagnosis, screening, and treatment. Recommendations from the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference 2012. *Pediatr Neurol.* 2013 Dec;49(6):439-44.

possible ou que la taille de l'angiomyolipome est supérieur à 5 cm, la néphrectomie partielle peut être proposée et doit être la plus conservatrice possible.

L'angiomyolipome rénal asymptomatique < 4 cm de diamètre ne justifie pas de traitement systématique, à moins que des symptômes ne surviennent. Il doit être suivi par échographie annuelle.

VOTUBIA 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 au-delà de 4 ans de traitement.

Place de VOTUBIA dans la stratégie thérapeutique de l'angiomyolipome rénal:

VOTUBIA en comprimés a une place en tant que traitement à visée palliative dans l'arsenal thérapeutique des AML et peut être proposé :

- comme traitement préventif des angiomyolipomes extensifs présentant des risques de complications, dans un contexte non hémorragique, ne pouvant pas bénéficier d'une intervention immédiate (embolisation ou néphrectomie).
- chez les patients ayant des AML multiples dont la taille augmente et chez les patients ayant déjà subi une néphrectomie ou une embolisation. Les AML de grande taille et multiples nécessitent souvent des embolisations répétées et/ou des interventions chirurgicales itératives, facteurs de risque d'insuffisance rénale.
- si la chirurgie n'est pas possible (existence d'une contre-indication à une intervention chirurgicale) ou comporte un risque.

Dans ces 2 indications, VOTUBIA n'est pas une alternative à la chirurgie.

Compte tenu de la rareté, de la difficulté à poser les indications, la décision d'utilisation de VOTUBIA (primo-prescription et renouvellement) ne peut être prise qu'au cours d'une concertation pluridisciplinaire incluant une équipe médico-chirurgicale impliquée dans la prise en charge des STB.

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/>).

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

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Astrocytomes sous-épendymaire à cellules géantes

► Les astrocytomes sous-épendymaire à cellules géantes (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 reste important.

► Dans certains cas évolués de SEGA, ces spécialités sont des traitements de 1^{ère} intention chez les patients qui ne sont pas immédiatement éligibles à une résection chirurgicale de SEGA.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP de VOTUBIA n'est pas modifiée : 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'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

11.1.2 Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville

► 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.

► Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité reste important.

► Ces spécialités sont des traitements de 1^{ère} 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 d'alternative thérapeutique.

► Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP de VOTUBIA n'est pas modifiée : 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'angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA)

Compte tenu :

- des données cliniques d'efficacité antérieurement évaluées par la Commission qui avaient montré une réduction du volume des tumeurs associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, dans une étude versus placebo après 6 mois de traitement (EXIST-1) puis dans une analyse intermédiaire de l'étude de suivi qui suggérait un maintien de cette réduction,
- des données de suivi actualisées de l'étude EXIST-1 qui suggèrent un maintien de la réduction du volume des SEGA au long cours avec VOTUBIA (analyse finale après 4 ans de suivi médian),
- des données des études observationnelles sur registre TOSCA et TOSCA-PASS, portant essentiellement sur les caractéristiques des patients, et qui n'apportent pas de réponse précise à la demande de la Commission de disposer de donnée plus cliniquement pertinente que le seul résultat sur la réduction du volume tumoral, en particulier en termes de proportion de patients devenus secondairement opérables, et sur la stratégie thérapeutique optimale des tumeurs liées à la STB comprenant VOTUBIA et la chirurgie,
- du profil de tolérance au long cours qui apparaît favorable, caractérisé par des événements indésirables du type stomatite, diarrhée, céphalée, rhinopharyngite,

la Commission considère que VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients avec astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville qui ne sont pas immédiatement éligibles à une résection chirurgicale de SEGA.

Dans l'angiomyolipome rénal (AML)

Compte tenu :

- des données cliniques d'efficacité antérieurement évaluées par la Commission qui avaient montré une réduction du volume des tumeurs associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, dans une étude versus placebo après 6 mois de traitement (EXIST-2) puis dans une analyse intermédiaire d'une étude de suivi qui suggérait un maintien de cette réduction,
- des données de suivi actualisées de l'étude EXIST-2 qui suggèrent un maintien de la réduction du volume des AML au long cours avec VOTUBIA (analyse finale après 4 ans de suivi médian),
- des données des études observationnelles sur registre TOSCA, TOSCA-PASS et de l'étude observationnelle OSCAR, portant essentiellement sur les caractéristiques des patients, et qui n'apportent pas de réponse précise à la demande de la Commission de disposer de données sur l'évolution de la prise en charge des patients traités par VOTUBIA,
- du profil de tolérance au long cours qui apparaît favorable, caractérisé par des événements indésirables du type stomatite, diarrhée, céphalée, rhinopharyngite,

la Commission considère que VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes avec angiomyolipome (AML) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville qui présentent un risque de complications et qui ne peuvent bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate (néphrectomie ou embolisation).

011.3 Population cible

11.3.1 Astrocytomes sous-épendymaire à cellules géantes

Pour rappel, lors de la demande d'inscription de VOTUBIA, en 2012 dans le SEGA chez les patients âgés de 3 ans et plus, la population cible avait été estimée à partir des données suivantes¹ :

- selon les données Orphanet¹⁹, la prévalence de la STB dans la population générale est estimée à 8,8/100 000 en Europe, ce qui, rapporté à la population Française correspond à environ 5 800 patients,
- environ 15% d'entre eux sont susceptibles de développer des astrocytomes, soit environ 900 patients,
- selon les experts, parmi ces patients 90% sont susceptibles de bénéficier d'une intervention chirurgicale,

Compte-tenu des éléments précités, la population cible de VOTUBIA avait été estimée à une centaine de patients. Dans le cadre de l'extension d'indication chez l'enfant de moins de 3 ans, la population cible de VOTUBIA avait été estimée à moins de 5 patients par an³.

Il n'a pas été identifié de donnée permettant de modifier l'évaluation précédente de la population cible.

Estimation

Compte-tenu des éléments précités, la population cible de VOTUBIA dans cette indication est de l'ordre d'une centaine de patients.

11.3.2 Angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville

La population cible de VOTUBIA correspond aux patients avec angiomyolipomes rénaux associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui ne peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale immédiate. Elle avait été estimée à partir des données suivantes² :

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

Il n'a pas été identifié de donnée permettant de modifier l'évaluation précédente de la population cible.

Estimation

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

¹⁹ Dr Wolkenstein « Sclérose tubéreuse de Bourneville » Orphanet, février 2008

► Conditionnements

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

► Autres demandes

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.

Compte tenu de la rareté, de la difficulté à poser les indications, la décision d'utilisation de VOTUBIA (primo-prescription et renouvellement) ne peut être prise qu'au cours d'une concertation pluridisciplinaire incluant une équipe médico-chirurgicale impliquée dans la prise en charge des STB.