

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

sirolimus

RAPAMUNE 0,5 mg, 1 mg,
2 mg et 1 mg/ml,

comprimé enrobé, solution buvable

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024

- Lymphangioléiomyomatose sporadique (S-LAM)
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans « le traitement de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire. »

Place dans la stratégie thérapeutique	RAPAMUNE est un traitement de première intention dans la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu de : – la démonstration dans une étude de phase III de la supériorité du sirolimus par rapport au placebo, chez des patients ayant une lymphangioléiomyomatose sporadique avec VEMS $\leq 70\%$, – avec une quantité d'effet supplémentaire par rapport au placebo démontrée sur la pente du VEMS à 12 mois, considérée cliniquement pertinente, – l'absence de données robuste sur la morbi-mortalité, – l'absence de donnée robuste de qualité de vie, – le besoin médical non couvert dans cette maladie, la Commission considère que RAPAMUNE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.

Population cible	La population cible de RAPAMUNE (sirolimus) dans cette indication est estimée entre 140 et 247 patientes.
Recommandations particulières	La Commission recommande que la première prescription soit réalisée dans un Centre de Compétences après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire compte tenu de la spécificité de la maladie et afin de promouvoir le bon usage de ce médicament.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (3 avril 2019)	8
3.1.2 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la Commission	9
3.2 Profil de tolérance	15
3.2.1 Données issues de l'étude RAPALAM	15
3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques	16
3.2.3 Données issues des PSUR et du RCP	16
3.3 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Intérêt de santé publique	18
5.5 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.6 Population cible	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT à la suite de la mise à disposition d'une étude post-inscription
Précisions	Dans son avis du 3 avril 2019, la Commission a souhaité la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par RAPAMUNE en France dont l'objectif devait décrire : – les caractéristiques des patients traités, – l'évolution clinique des patients, notamment le recours à la greffe pulmonaire. Ces données étaient attendues dans un délai maximum de 5 ans.
Indication concernée par l'évaluation	« Traitement de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire. »
DCI (code ATC)	sirolimus (L04AA10)
Présentations concernées	RAPAMUNE 0,5 mg, comprimé enrobé – plaquettes thermoformées PVC polyéthylène aluminium-ACLAR de 30 comprimés (CIP : 34009 493 045 7 8) RAPAMUNE 1 mg, comprimé enrobé – plaquettes thermoformées PVC polyéthylène aluminium-ACLAR de 30 comprimés (CIP : 34009 359 530 1 8) RAPAMUNE 2 mg, comprimé enrobé – plaquettes thermoformées PVC polyéthylène aluminium-ACLAR de 30 comprimés (CIP : 34009 361 568 2 1) RAPAMUNE 1 mg/ml, solution buvable – 1 flacon en verre jaune(brun) de 60 ml avec adaptateur avec 30 seringues doseuses polypropylène (CIP : 34009 356 884 7 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PFIZER
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : – AMM initiale (prévention du rejet de greffe) : 14 mars 2001 – Extension indication dans la LAM : 2 août 2018
Conditions et statuts	– Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) de 6 mois
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose initiale de RAPAMUNE préconisée est de 2 mg/jour. Les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total doivent être mesurées dans les 10 à 20 jours, avec ajustement de la posologie afin de maintenir les concentrations entre 5 et 15 ng/ml. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur sélectif de mTOR (mammalian target of rapamycin, cible de la rapamycine chez les mammifères).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

	Pays	Prise en charge	
		Oui/Non/En cours Si non, pourquoi*	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
	Allemagne	Oui	Indication AMM
	Pays-Bas	Oui	Indication AMM
	Belgique	Oui	Indication AMM
	Espagne	Oui	Indication AMM
	Italie	Oui	Indication AMM
	Une AMM a été obtenue aux Etats-Unis dans le traitement de la lymphangioléiomyomatose (28/05/2015).		
Autres indications de l'AMM	RAPAMUNE est également indiqué « chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale, en prévention du rejet d'organe. Il est recommandé d'initier le traitement par RAPAMUNE en association avec la ciclosporine microémulsion et les corticoïdes pendant 2 à 3 mois. RAPAMUNE peut être poursuivi en traitement d'entretien avec des corticoïdes seulement si la ciclosporine microémulsion peut être arrêtée progressivement (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)		
Rappel des évaluations précédentes	La Commission a déjà évalué RAPAMUNE (sirolimus) dans l'indication suivante « traitement de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV (Avis du 3 avril 2019) dans la stratégie thérapeutique. La spécialité RAPAMUNE a fait l'objet d'une première évaluation lors de la demande de primo-inscription dans son indication initiale de prévention du rejet d'organe (avis du 28 novembre 2001). Les conclusions de la Commission ont été maintenues dans l'avis du 16 juillet 2008 et du 2 octobre 2013.		
Evaluation par la Commission	- Calendrier d'évaluation : - Date d'examen : 23 octobre 2024. - Contributions de parties prenantes : non - Expertise interne : oui		

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La lymphangioléiomyomatose (LAM) est une maladie pulmonaire rare, caractérisée par une prolifération de cellules de type musculaire lisse. Cette prolifération entraîne la formation de kystes multiples détruisant le parenchyme et aboutissant progressivement à une insuffisance respiratoire chronique. Elle survient de manière sporadique ou dans le cadre d'une maladie d'origine génétique, la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Manifestations cliniques

Les patients atteints de LAM développent habituellement une dyspnée progressive et des pneumothorax récidivants (liés respectivement au développement des kystes et à leur rupture dans la plèvre), des épanchements chyleux de la plèvre et du péritoine et occasionnellement des hémoptysies légères. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVF<70 %)

dans environ la moitié des cas et une distension thoracique (cpt>120 %) ainsi qu'un piégeage aérique (VR/CPT> 30 %). Des lymphadénopathies extra pulmonaires et des masses kystiques des axes lymphatiques (lymphangioléiomyomes) peuvent entraîner une obstruction lymphatique abdominale et pelvienne. La LAM est de plus souvent associée à des angiomyolipomes des reins et il existe une fréquence légèrement accrue de méningiomes¹. La sévérité des manifestations cliniques et le degré de progression des lésions pulmonaires sont très variables d'un patient à l'autre. Le pronostic de la maladie est établi au cas par cas et en fonction de la rapidité d'évolution fonctionnelle respiratoire. En effet, le déclin du VEMS serait en moyenne de 100 à 140 ml/an et constituerait un critère pronostique important².

Épidémiologie

Le registre RE-LAM-CE dont l'objectif est de décrire la prévalence et l'incidence de la LAM en France, comptait en 2014 près de 200 cas de LAM dont 30% associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville. Cette pathologie touche presque exclusivement les femmes et l'âge moyen de survenue est de 34 ans.

En avril 2021, 320 cas étaient déclarés au niveau national en France par l'association Flam, en se fondant sur le registre RE-LAM-CE. Environ 60% des patientes étaient atteintes de LAM sporadique, environ 23% étaient atteintes de STB, et pour 17% des patients les données étaient inconnues sur ce point. Ainsi le nombre de patientes ayant une LAM sporadique serait compris entre 192 et 247.

2.2 Prise en charge actuelle

Le diagnostic est porté sur une biopsie tissulaire (généralement pulmonaire, ou occasionnellement biopsie des ganglions ou de lymphangioléiomyomes) et/ou une association d'un tableau clinique et de tomodensitométrie (TDM) de haute résolution caractéristique. La TDM est utilisée de manière croissante pour diagnostiquer la LAM, sans recourir à la biopsie pulmonaire.

Le traitement est fonction du type et de la sévérité des atteintes concernées. En l'absence de traitement curatif, il a pour objectifs de, notamment, limiter la progression de la LAM, d'en réduire les séquelles et d'améliorer la qualité de vie des patients par une prise en charge du handicap et de la perte de fonction pulmonaire.

La prise en charge actuelle, symptomatique, comprend :

- une prise en charge du trouble ventilatoire obstructif et de l'hypoxémie lorsqu'elle existe (bronchodilatateurs et oxygène) : du fait d'une réponse partielle du trouble obstructif aux bronchodilatateurs, ces traitements ne sont pas poursuivis systématiquement, une réponse étant obtenue dans seulement un quart des cas ;
- un traitement spécifique des complications pleurales (pneumothorax, pleurésies chyleuses) ;
- un traitement interventionnel des angiomyolipomes rénaux le cas échéant, embolisation ou résection chirurgicale, en fonction des éléments morphologiques ; il est à noter que l'évérolimus (VOTUBIA) est utilisé hors AMM. Cette spécialité a l'AMM chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville qui présentent un risque de complications mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate³

¹ Haute Autorité de Santé. Lymphangioléiomyomatose - Protocole national de diagnostic et des soins pour les maladies rares. Mars 2012. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/ald_hors_liste_-_pnds_sur_lymphangioleiomyomatose.pdf [consulté le 09/01/2019]

² Chebib N, Khouatraa C, Lazora R et al. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: From pathogenesis to management. Rev Mal Respir. 2016.33:718-34.

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 20 mars 2013. Inscription de VOTUBIA.

La réhabilitation respiratoire à l'effort est proposée aux patients dont les efforts sont limités par la dyspnée, bien qu'il n'existe pas d'études spécifiques examinant son bénéfice dans la LAM. La transplantation pulmonaire peut être proposée en cas d'insuffisance respiratoire invalidante et en fonction de l'âge. Une rechute de la LAM sur le poumon greffé est possible.

Le sirolimus est utilisé hors AMM et fait l'objet de récentes recommandations internationales⁴.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Il n'existe pas de médicament ayant l'AMM dans la lymphangioléiomyomatose sporadique. A ce jour, la prise en charge est symptomatique avec le recours à des médicaments tels que les bronchodilatateurs, mais n'empêchant pas la progression de la maladie et permettant une réponse symptomatique mais transitoire pour environ un quart des patients.

→ Traitements non-médicamenteux

La prise en charge symptomatique comprend notamment l'oxygénothérapie et le traitement interventionnel des complications pleurales et des lésions rénales. La transplantation pulmonaire peut être proposée, en cas d'insuffisance respiratoire invalidante et en fonction de l'âge.

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement non couvert par une prise en charge uniquement symptomatique de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Le laboratoire fournit les données de l'étude post-inscription RAPALAM menée sur la base de données françaises issues du registre SNDS.

Ces données sont complétées par celles issues de :

- L'étude RESULT (NCT03253913) : Étude de phase II, en ouvert, non contrôlé, visant à déterminer la dose efficace de la combinaison resvératrol + sirolimus chez des patients atteints de lymphangioléiomyomatose (LAM) déjà traités par sirolimus à dose stable.

En l'absence d'une démonstration méthodologiquement robuste sur les critères de jugements, de son caractère exploratoire, et de la non-adéquation au périmètre évaluée dans cet avis, l'étude RESULT ne sera pas décrite.

- L'étude MIDAS (NCT02432560) : Etude descriptive ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du sirolimus à long terme chez les patients atteints de lymphangioléiomyomatose sporadique (S-LAM). Date de fin estimée : juillet 2024.

⁴ Gupta N, Finlay GA, Kotloff RM et al. Lymphangioleiomyomatosis Diagnosis and Management: High-Resolution Chest Computed Tomography, Transbronchial Lung Biopsy, and Pleural Disease Management. Am J Respir Crit Care Med 2017 ;10 :1337-48.

L'étude MIDAS étant en cours avec une date de fin estimée à juillet 2024, cette étude ne sera pas décrite dans le présent avis.

3.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (3 avril 2019)

L'examen initial de RAPAMUNE « dans la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire » avait principalement reposé sur une étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du sirolimus en rapport à un placebo à 12 mois. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 3 avril 2019 sont rappelés ci-après.

Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude MILES a inclus 89 patientes (43 dans le groupe placebo et 46 dans le groupe sirolimus), atteintes de LAM sporadique, d'âge moyen de 45 ans et avec un VEMS moyen à l'inclusion de 1367 ml (± 420). Sur une période de 12 mois de traitement, la pente de variation mensuelle du VEMS (critère de jugement principal) a été significativement différente entre les groupes traités, avec une valeur de - 12 ml (± 2) dans le groupe placebo et de +1 (± 2) dans le groupe sirolimus ($p < 0,0001$), en faveur de celui-ci.

Il était noté que 12 % des patients du groupe placebo et 46 % des patients sirolimus avaient un VEMS à 12 mois égal ou supérieur à la valeur à l'inclusion. En l'absence de méthodes de gestion de l'inflation du risque alpha inhérente à la multiplicité des tests, les critères de jugement secondaires ont été considérés comme exploratoires. La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MILES dans les critères secondaires à l'aide notamment de 3 auto-questionnaires (Saint George's Hospital, MOS SF-36 et l'échelle visuelle analogique Euro-QOL). En raison de l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests et du pourcentage de données manquantes d'environ 70 % à 12 mois, les résultats ne pouvaient être pris en compte.

Tolérance

Au cours de l'étude MILES, les 89 patientes de l'étude (dont les 46 traitées par sirolimus) ont rapporté au moins un événement indésirable. Parmi les événements indésirables les plus fréquemment rapportés, la diarrhée, l'acné, les nausées, douleurs abdominales et œdème périphérique ont semblé plus importants dans le groupe sirolimus que dans le groupe placebo. De plus, le cholestérol total et les triglycérides ont été augmentés dans le groupe sirolimus. La fréquence de survenue de stomatite et céphalée a semblé similaire entre les deux groupes. Vingt-et-un patients ont rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG) dont 8 dans le groupe sirolimus. Des EIG cardiaques ont été rapportés uniquement dans le groupe sirolimus : péricardite avec ou sans trouble du rythme, tachycardie et surcharge volémique après embolisation d'un angiomyolipome), douleur thoracique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'a pas été attendu d'impact supplémentaire de RAPAMUNE sur la morbi-mortalité et la qualité de vie. En conséquence, RAPAMUNE la Commission a conclu qu'il n'apportait qu'une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert.

Synthèse

L'étude MILES randomisée en double aveugle a démontré la supériorité du sirolimus 2 mg/jour par rapport au placebo, en termes de pente de VEMS à 12 mois, chez patientes atteintes de LAM avec un $VEMS \leq 70\%$ à l'inclusion. La différence entre les groupes a été jugée cliniquement pertinente. Cependant, il persistait des incertitudes principalement liées à :

- l'absence de hiérarchisation des critères de jugement secondaires,
- l'absence de donnée robuste à moyen et long terme dans une maladie chronique qui peut évoluer sur plusieurs dizaines d'années, permettant de connaître le maintien de l'efficacité du sirolimus ainsi que son profil de tolérance,
- l'absence de donnée robuste permettant de démontrer un impact sur la qualité de vie,
- l'absence de démonstration d'une réduction de la morbi-mortalité.

L'avis du 3 avril 2019 précisait son souhait d'une mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par RAPAMUNE en France dont l'objectif serait de décrire :

- les caractéristiques des patients traités,
- l'évolution clinique des patients, notamment le recours à la greffe pulmonaire.

Elle souhaitait obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans.

3.1.2 Données relatives à l'étude post-inscription sollicitée par la Commission

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle menée à partir des bases de données du Système national des données de santé (SNDS) de l'assurance maladie en France.

Pour rappel, lors de sa première évaluation, la Commission a souhaité réévaluer la spécialité dans un délai maximum de 5 ans. Dans ce cadre, la Commission demandait la mise en place d'un registre exhaustif et prospectif, intégrant les données de suivi des patientes traitées par RAPAMUNE (sirolimus) notamment concernant le recours à la transplantation pulmonaire. En raison du contexte de crise sanitaire, entraînant des difficultés d'inclusion de données prospectives et son impact direct sur l'activité des pneumologues concernés, une option alternative à ce registre a été proposée et validée par la HAS en date du 4 mars 2021. Cette étude alternative RAPALAM se base elle, sur l'utilisation de données rétrospectives du système national des données de santé (SNDS).

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'évolution de la maladie des patientes ayant une LAM traitées par sirolimus en France entre janvier 2014 et décembre 2021.

Les objectifs secondaires ont été de décrire le nombre et les caractéristiques des patientes LAM traitées par sirolimus, leur prise en charge (délai entre le diagnostic et l'initiation de traitement) et leur tolérance au sirolimus.

Population de l'étude

Il est à noter qu'en l'absence de codage CIM-10 spécifique à la LAM (**codée actuellement dans le groupe CIM-10 hétérogène « autres maladies pulmonaires » J984**), des approches indirectes pour catégoriser les patients en sous-groupe ont été réalisées.

Deux populations d'études ont été constituées afin de répondre aux objectifs de l'étude : la population 1 correspond aux patientes atteintes de LAM exposées au sirolimus. La population 2 correspond à une population de contrôle, soit les patientes atteintes de LAM non exposées au sirolimus.

Pour créer ces deux populations, les 20 324 patients ayant été exposés au sirolimus ou ayant comptabilisé au moins un séjour à l'hôpital avec le code CIM-10 J984 entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2021 ont été répertoriés. Parmi ces patients, 11 733 (57,7%) ont été exclus car ils étaient des hommes. Parmi les 8 591 femmes restantes, on observe que 2 229 ont été exposées au sirolimus et 6 362 ont eu au moins un séjour à l'hôpital avec une CIM-10 J984. Enfin, les patientes âgées de moins de 18 ans à la date index ont été exclues de ces deux populations : 429 patientes (19 %) exclues de la population 1 exposées au sirolimus, et 280 patientes (4,4 %) de la population 2 (Figure 3).

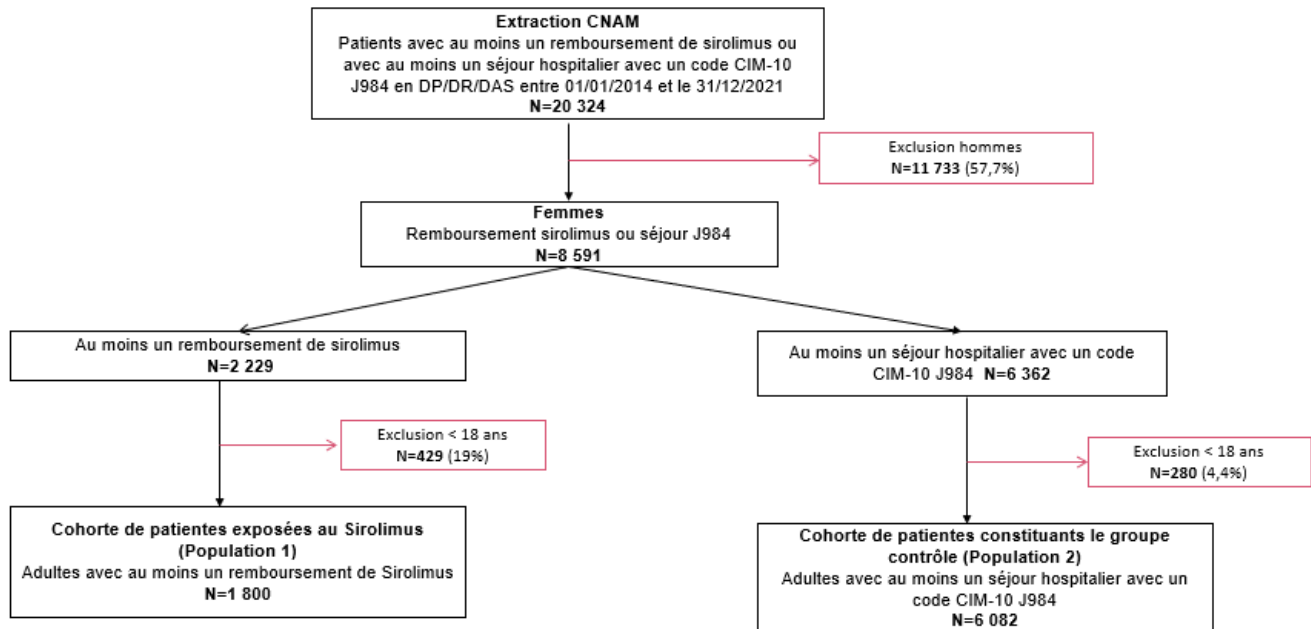


Figure 1. Sélection de la population d'étude

- **Population 1** : créée à partir des patientes adultes traitées par sirolimus (**au moins un remboursement de sirolimus**), après exclusion des traitements justifiés de manière explicite par une autre indication que la LAM (n=1800). **Trois sous-groupes distincts ont été différenciés** :
 - Groupe « **LAM possible** » (n=638) : exclusion additionnelle des patientes traitées par sirolimus pour une visée immunosuppressive (transplantation d'organe, pathologies auto-immunes ou néoplasiques) ;
 - Groupe « **LAM probable** » (n=208) : patientes ayant eu au moins une manifestation clinique faisant partie des complications évolutives de la LAM (dans les 8 ans précédant ou l'année suivant la date index) ;
 - Par ailleurs, 33 patientes ont été identifiées dans le **sous-groupe des patientes atteintes de STB (identification explicite par le code CIM-10 Q851)**.

L'analyse des critères de jugement principal et secondaires a été réalisée sur cette population 1.

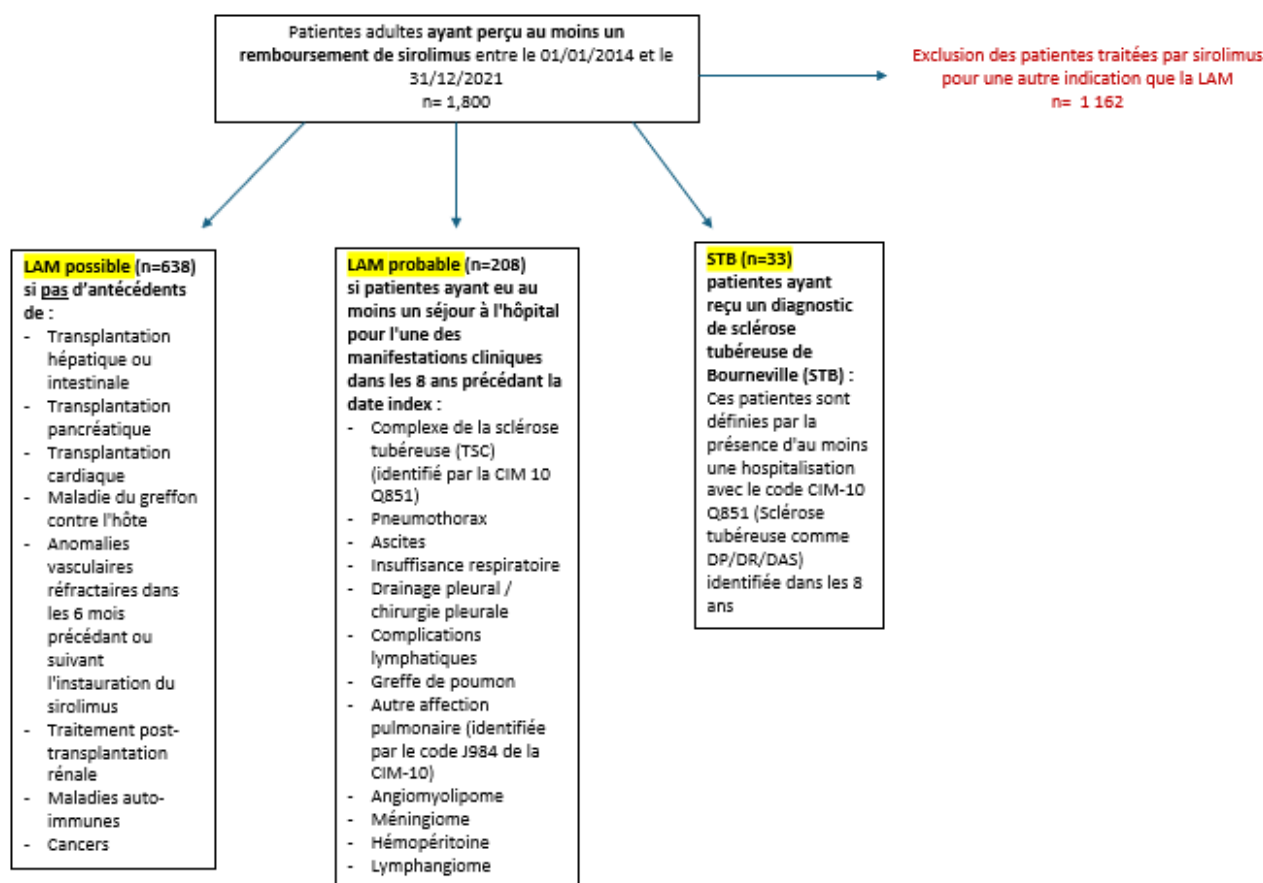


Figure 2. Description des différents sous-groupes de la population 1 (LAM possible, probable et STB)

- **Population 2** : constituée des patientes adultes non exposées au sirolimus, et ayant eu au moins un séjour hospitalier entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2021 codé CIM-10 J984 (« autre maladie pulmonaire ») (n=6082). Ont été exclues de ce groupe, les patientes ayant un autre diagnostic de maladie kystique diffuse pulmonaire (n=1939), ainsi que les patientes ayant eu un traitement par un autre inhibiteur mTOR (everolimus), soit d'autre part n'ayant pas présenté une des manifestations cliniques du spectre des complications évolutives de la maladie (critère identique à la définition du groupe « LAM probable » de la population 1.

Les patientes restantes (n= 1353, dont 24 STB) représentent un possible groupe contrôle, comprenant des patientes pouvant avoir une LAM (mais pouvant avoir eu d'autres pathologies), et n'ayant pas reçu de traitement spécifique.

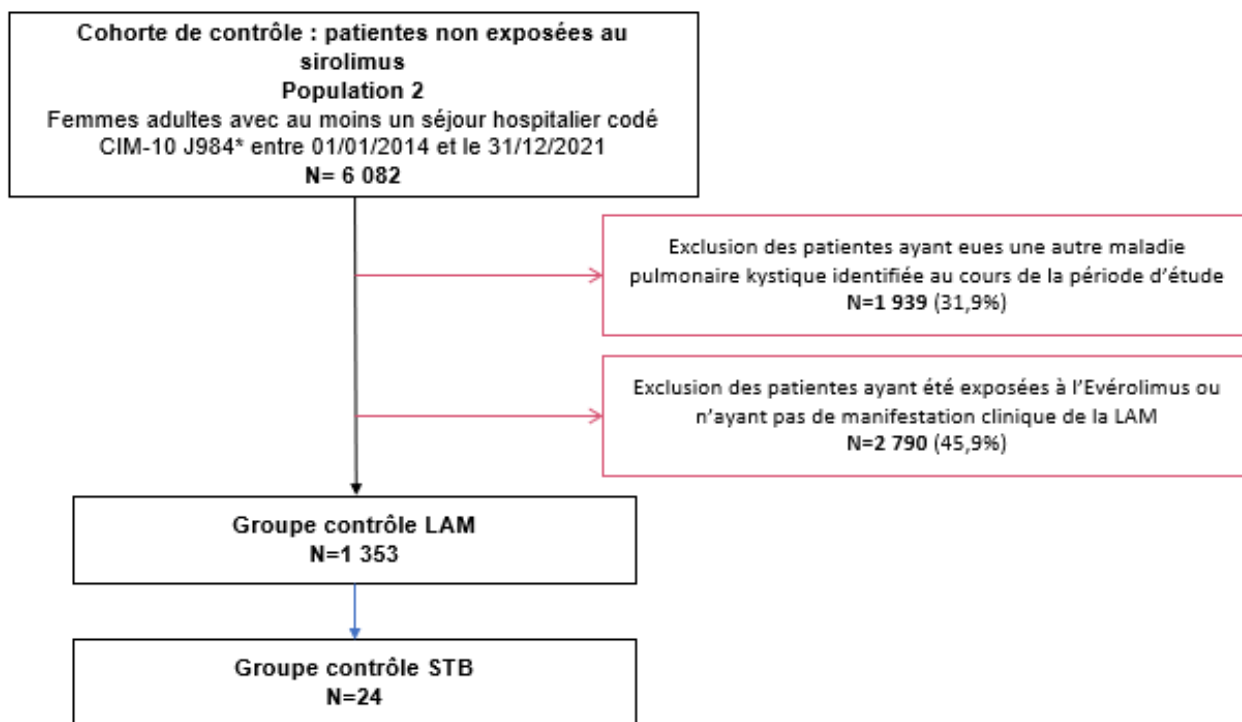


Figure 3. Diagramme de flux de la population 2 (groupes contrôles LAM et STB)

Durée moyenne de suivi et d'exposition des patientes atteintes de LAM traitées par sirolimus

Les patientes de la population LAM possible et du sous-groupe LAM probable ont été suivies respectivement pendant une durée moyenne de 3,57 ans ($\pm 2,53$) et de 3,67 ans ($\pm 2,81$). La durée moyenne de suivi des patientes du sous-groupe STB était de 4,58 ans ($\pm 2,65$).

La durée moyenne d'exposition au sirolimus était de 2 ans ($\pm 2,39$) chez les patientes de la population LAM possible, de 2,9 ans ($\pm 2,81$) chez les patientes du sous-groupe LAM probable et de 3,7 ans ($\pm 2,73$) pour les patientes du sous-groupe STB.

Durée de suivi des patientes du groupe contrôle non traitées par sirolimus

La durée de suivi moyenne était de 2,93 ans ($\pm 2,38$) pour le groupe contrôle LAM et de 3,21 ans ($\pm 2,58$) pour le groupe contrôle STB.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la description de l'évolution des patientes atteintes de LAM et traitées par sirolimus en France entre janvier 2014 et décembre 2021.

L'étude comprend des critères de jugements secondaires :

- nombre de patientes LAM traitées par sirolimus, en France entre janvier 2014 et décembre 2021,
- caractéristiques des patientes LAM traitées par sirolimus, en France entre janvier 2014 et décembre 2021,
- délai entre le diagnostic de la LAM et l'initiation du traitement par sirolimus,
- événements indésirables graves présélectionnés identifiables dans le SNDS entre janvier 2014 et décembre 2021.

Résultats sur le critère de jugement principal

Evolution clinique des patientes traitées par sirolimus

Durant la période de suivi, un total de 63 patientes (10%) sont décédées dans la population LAM possible. Dans les sous-groupes, il y a eu 27 décès (13%) chez les patientes LAM probable et 6 décès (18%) chez les patientes STB. Une majorité des patientes n’ont pas présenté d’événement traduisant une évolution de la maladie (>85%).

Les événements rencontrés, par sous-groupe, étaient les suivants :

Tableau 1.Nombre de patients ayant présenté au moins un événement d’intérêt au cours de la période de suivi (n=879)

Variable	LAM Possible	LAM Probable	STB
N	638	208	33
Décès (toutes causes confondues)	63 (9,87%)	27 (12,98%)	6 (18,18%)
Hospitalisation pour hémopéritoine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hospitalisation pour complications lymphatiques	17 (2,66%)	15 (7,21%)	0 (0,00%)
Hospitalisation pour lymphangiome	10 (1,57%)	8 (3,85%)	0 (0,00%)
Hospitalisation drainage pleural / chirurgie pleurale	6 (0,94%)	6 (2,88%)	0 (0,00%)
Hospitalisation pour pneumothorax	5 (0,78%)	5 (2,40%)	1 (3,03%)
Hospitalisation pour pneumothorax ou drainage pleural	9 (1,41%)	9 (4,33%)	1 (3,03%)
Hospitalisation pour insuffisance respiratoire	30 (4,70%)	28 (13,46%)	2 (6,06%)
Hospitalisation pour transplantation pulmonaire	17 (2,66%)	16 (7,69%)	2 (6,06%)
Hospitalisation pour transplantation rénale	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hospitalisation en cas d'ascite	3 (0,47%)	3 (1,44%)	0 (0,00%)
Hospitalisation pour complication pleurale	6 (0,94%)	5 (2,40%)	0 (0,00%)
Hospitalisation pour emphysème	1 (0,16%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)

Survie globale après instauration du sirolimus

Les analyses, exploratoires, de survie globale, n’ont été réalisées que sur des patientes affiliées aux régime général soit un total de 515 patientes (80,7%) LAM possible, 171 patientes (82,2%) LAM probable et 30 patientes (90,9%) STB.

La probabilité de survie globale à 5 ans après l’instauration du sirolimus était estimée à 88 % (IC [83 % ; 91 %]) dans la population des patientes LAM possible, 84 % (IC [76 % ; 90 %]) pour les patientes du sous-groupe LAM probable et 77 % (IC [48 % ; 91 %]) pour les patientes du sous-groupe STB. En comparaison, la probabilité globale de survie à 5 ans après une première manifestation clinique était de 59 % (IC : 56 % ; 63 %) pour le groupe LAM contrôle.

Dans les deux groupes, la médiane de survie n’a pas été atteinte. A 8 ans, la médiane de survie dans les populations des patientes LAM probable et LAM possible étaient respectivement de 80% et 77%.

Transplantation pulmonaire

Chez les patientes traitées par sirolimus pour une LAM, la probabilité d'avoir une greffe pulmonaire 5 ans après le début du traitement par sirolimus était de 3 % (IC : 2-5%) chez les patientes du groupe LAM possible, 8 % (IC : 5-14%) chez les patientes du sous-groupe LAM probable et 6 % (IC : 2-22 %) chez les patientes du sous-groupe STB.

Parmi les 17 patientes ayant subi une transplantation pulmonaire au cours de la période de suivi, la plupart d'entre elles (12/17, 71 %) sont survenues dans les 2 premières années suivant l'instauration du sirolimus, à la fois dans les groupes LAM possible et LAM probable.

En comparaison, la probabilité d'avoir une greffe de poumon 5 ans après la 1^{ère} manifestation de LAM était de 4 % (IC : 3 % ; 5 %) pour le groupe LAM contrôle non traité par sirolimus.

Résultats sur les critères de jugement secondaires

Caractéristiques des patientes traitées par sirolimus

La majorité des patientes étaient âgées de 35 à 44 ans dans les groupes LAM probable (N = 44 ; 21%) et STB (N = 11 ; 33 %). Les patientes du groupe LAM possible étaient plus âgées, avec une majorité de patientes âgées de plus de 65 ans (N = 135 ; 21 %).

Près de la moitié des patientes ont été suivies au moins une fois dans un centre de compétence ou de référence au cours de la période de suivi : 44,8 % (N=286) dans la population LAM possible, 54,8 % (N=114) dans le sous-groupe LAM probable et 48,5 % (N=16) dans le sous-groupe des patientes STB.

Les comorbidités les plus fréquemment observées chez les patientes traitées par sirolimus étaient :

- l'hypertension : 181 patientes de la population LAM possible (28%) ; 60 patientes du sous-groupe LAM probable (29%) et 10 patientes du sous-groupe STB (30%) ;
- le risque vasculaire : 128 patientes de la population LAM possible (20%) ; 42 patientes du sous-groupe LAM probable (20%) et 7 patientes du sous-groupe STB (21%).
- la malnutrition sévère nécessitant une hospitalisation chez 85 patientes de la population LAM possible (13,32%) ; 40 patientes du sous-groupe LAM probable (19,23%) et 2 patientes du sous-groupe STB (6,06%).
- l'épilepsie, observée chez 4 des 33 patientes atteintes de STB (12%).

L'ensemble des comorbidités des patientes des sous-groupe sont présentées dans le tableau ci-après en comparaison des données observées pour le groupe contrôle :

Variable	LAM probable traitée par sirolimus	Groupe de contrôle LAM	Patients atteints de STB traités par sirolimus	Groupe de contrôle STB
N	208	1,353	33	24
Maladies neuro-cardiovasculaires	34 (16,35%)	458 (33,85%)	3 (9,09%)	1 (4,17%)
Traitement du risque vasculaire	42 (20,19%)	314 (23,21%)	7 (21,21%)	4 (16,67%)
Insuffisance rénale chronique terminale	1 (0,48%)	33 (2,44%)	1 (3,03%)	3 (12,50%)
Obésité avec séjour à l'hôpital ou chirurgie bariatrique	20 (9,62%)	185 (13,67%)	4 (12,12%)	2 (8,33%)
Traitement antihypertenseur reçu	40 (19,23%)	704 (52,03%)	7 (21,21%)	8 (33,33%)
Hypertension	60 (28,85%)	299 (22,10%)	10 (30,30%)	4 (16,67%)
Diabète	12 (5,77%)	225 (16,63%)	2 (6,06%)	2 (8,33%)
Dyslipidémie	7 (3,37%)	54 (3,99%)	1 (3,03%)	1 (4,17%)
Traitements hypolipémiants	12 (5,77%)	167 (12,34%)	1 (3,03%)	2 (8,33%)
Épilepsie	5 (2,40%)	26 (1,92%)	4 (12,12%)	3 (12,50%)
Malnutrition	47 (22,60%)	302 (22,32%)	5 (15,15%)	3 (12,50%)
Malnutrition sévère	40 (19,23%)	266 (19,66%)	2 (6,06%)	2 (8,33%)

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude RAPALAM dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Données issues de l'étude RAPALAM

Au cours de l'étude RAPALAM, 638 patientes ont été incluses dans la population 1 constituant la cohorte de patientes traitées par sirolimus.

Au total 42 patientes (6,6%) avec une LAM possible ont présentées une cytopénie au cours de la période de suivi dont 36 étaient des anémies. Dans le sous-groupe LAM probable, parmi les 10 cytopénies, 8 étaient des anémies.

Une pneumonie nécessitant une hospitalisation est survenue chez 33 patientes avec une LAM possible, chez 16 patientes du sous-groupe LAM probable et chez 1 patiente du sous-groupe STB.

Un traitement hypolipémiant dans les 6 mois suivant le début du sirolimus a été instauré chez 27 patientes avec une LAM possible, chez 7 patientes du sous-groupe LAM probable et chez 2 patientes du sous-groupe STB.

Au moins une prescription de suppléments nutritionnels a été réalisée au cours de la période de suivi chez 86 patientes du groupe LAM possible, chez 36 patientes sous-groupe LAM probable et chez 5 patientes du sous-groupe STB.

Aucune donnée concernant les événements indésirables n'a été rapportées concernant le groupe contrôle.

3.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques

Le PGR actuellement en vigueur et incluant l'indication LAM est le PGR version 6.4 daté du 25 avril 2022.

Risque important identifié	malignité
Risque important potentiel	-
Information manquante	tolérance à long terme chez les patients avec LAM sporadique

3.2.3 Données issues des PSUR et du RCP

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance issue d'un PSUR couvrant la période de septembre 2017 à septembre 2020. Ces données n'ont pas conduit à l'identification de nouveaux signaux de tolérance à l'exception de la toxicité embryofœtale, des interactions médicamenteuses avec l'apalutamide et avec le letermovir, fondées dans les deux cas sur la mise à jour du thésaurus français des interactions médicamenteuses qui ont été classés comme ne présentant pas de risque.

3.3 Programme d'études

Une étude académique dans la LAM sporadique est toujours en cours. Il s'agit de l'étude MIDAS dont la date de fin est estimée à juillet 2024. C'est une étude descriptive ayant pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité du sirolimus à long terme chez les patients atteints de lymphangioléiomyomatose sporadique (S-LAM).

4. Discussion

L'examen initial de RAPAMUNE (sirolimus) dans le traitement de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire avait principalement reposé sur l'étude MILES randomisée en double aveugle qui avait démontré la supériorité du sirolimus 2 mg/jour par rapport au placebo, en termes de pente de VEMS à 12 mois, chez les patientes atteintes de LAM avec un VEMS≤70% à l'inclusion. La différence entre les groupes avait été jugée cliniquement pertinente.

Dans son avis du 3 avril 2019, la Commission avait souhaité la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par RAPAMUNE en France dont l'objectif devait décrire :

- les caractéristiques des patients traités,
- l'évolution clinique des patients, notamment le recours à la greffe pulmonaire.

A l'appui de cette demande de réévaluation, le laboratoire a fourni des données de l'étude post-inscription RAPALAM. Cette étude rétrospective et observationnelle a été réalisée à partir des données issues du Système national des données de santé (SNDS) de l'Assurance Maladie en France.

L'analyse principale portait sur la description de l'évolution de la maladie des patientes ayant possiblement une LAM et traitées par sirolimus en France entre janvier 2014 et décembre 2021.

Les limites principales des données fournies à l'appui de cette réévaluation concernent le manque de robustesse associé à l'analyse de cette cohorte rétrospective et de la précision du diagnostic initial établi

pour les patientes incluses. En effet, la LAM n'étant pas une pathologie associée à un codage spécifique de séjour hospitalier CIM-10, celle-ci a été intégrée de manière non spécifique au groupe hétérogène d'« autre maladie pulmonaire » code CIM-10 J984. Cette catégorisation est associée à un risque important de biais de sélection pour la population évaluée. Des critères d'exclusion additifs permettent de diminuer ce biais, mais ne peuvent l'éliminer (catégorisation en « possible » et « probable »). Seul le diagnostic de sclérose tubéreuse de Bourneville peut être considéré comme méthodologiquement acceptable. La difficulté de ciblage des LAM est également retrouvée pour le groupe contrôle intégrant des critères d'exclusion plus étroits. Les méthodes de sélection de ces deux populations empêchent une comparaison robuste, illustrée par des moyennes d'âge différentes entre les groupes sirolimus LAM probable (46 ans) et contrôle LAM probable (63 ans), et les différences de co-morbidités.

Le suivi sur 3 ans (3,57 ans ($\pm 2,53$) pour les patientes du groupes LAM possible, 3,67 ans ($\pm 2,81$) pour les patientes du sous-groupe LAM probable et 4,58 ($\pm 2,65$) pour les patientes du sous-groupe STB) est marqué par un faible nombre d'événements témoignant d'une aggravation (absence d'événement chez >85% des patientes).

Il est à noter que 63 patientes (10%) sont décédées dans la population LAM possible, 27 (13%) chez les patientes LAM probable et 6 (18%) chez les patientes STB. Concernant le recours à la transplantation pulmonaire, la probabilité d'avoir une greffe pulmonaire 5 ans après le début du traitement par sirolimus était de 3 % (IC : 2-5%) chez les patientes du groupe LAM possible, 8 % (IC : 5-14%) chez les patientes du sous-groupe LAM probable et 6 % (IC : 2-22 %) chez les patientes du sous-groupe STB. En comparaison, la probabilité d'avoir une greffe pulmonaire 5 ans après la 1^{ère} manifestation de LAM était de 4 % (IC : 3 % ; 5 %) pour le groupe contrôle non traité par sirolimus, et de 7 % (IC : 3 % ; 10 %) pour les patientes du groupe LAM probable traitées par sirolimus.

La pertinence de la différence observée de probabilité de greffe (4% groupe contrôle vs. 7% dans le groupe sirolimus LAM probable) est limitée par l'agrégation, dans le groupe contrôle, de pathologies diverses, non spécifiques du diagnostic de LAM, diminuant de ce fait l'incidence des patientes LAM et des traitements envisagés tels la greffe (d'autant que la différence d'âge du groupe contrôle limite l'éventualité d'une telle option).

Il est à noter également une probable différence initiale de sévérité de la LAM entre les groupes à l'inclusion, la mise en route du traitement spécifique ayant pu être différée selon la prise en charge.

Dans cette étude, la probabilité de survie à 5 ans après la première manifestation clinique était de 59 % (IC : 56 % ; 63 %) pour le groupe contrôle LAM non traité par sirolimus et de 91 % (IC : 84 % ; 95 %) pour les patientes du groupe LAM probable traitées.

Ces résultats sont complétés par un profil de tolérance acceptable et attendu du sirolimus à ce jour.

Au total, ces nouvelles données ne permettent qu'une caractérisation partielle des patientes traitées par sirolimus ainsi que de leur évolution clinique (notamment en termes de recours à la greffe pulmonaire). Les biais associés à la méthodologie de recueil de données issues du Système national des données de santé (SNDS) de l'Assurance Maladie en France limitent l'interprétation des résultats exploratoires présentés dans le cadre de cette réévaluation.

Ces données ne sont donc pas de nature à modifier les conclusions de la Commission rendues dans l'avis du 3 avril 2019. **Compte tenu du caractère non comparatif et uniquement descriptif des analyses, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de RAPAMUNE (sirolimus) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.**

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

RAPAMUNE (sirolimus) reste un traitement de première intention dans la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre de l'indication de « lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire. »

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La lymphangioléiomyomatose sporadique est une maladie rare caractérisée par une destruction kystique multiple parenchymateuse aboutissant progressivement à l'insuffisance respiratoire chronique.
- ➔ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.
- ➔ Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issues de l'étude MILES, RAPAMUNE est un traitement de première intention dans la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.

La Commission considère que les données apportées par l'étude RAPALAM ne permettent pas de modifier les conclusions antérieures concernant le service médical rendu des spécialités RAPAMUNE.

5.4 Intérêt de santé publique

Commission considère que les données apportées par l'étude RAPALAM ne permettent pas de modifier les conclusions antérieures concernant le besoin de santé publique que représentent les spécialités RAPAMUNE (sirolimus).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RAPAMUNE (sirolimus) reste important dans « la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire ».

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de RAPAMUNE (sirolimus) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de « lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire » et aux posologies de l'AMM.

➔ Taux de remboursement : 100 %

5.5 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission considère que les données apportées par l'étude RAPALAM ne permettent pas de modifier les conclusions antérieures concernant l'amélioration du service médical rendu de RAPAMUNE (sirolimus).

5.6 Population cible

La population cible de RAPAMUNE (sirolimus) correspond aux patients ayant une lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.

En 2015, le nombre de patients avec lymphangioléiomyomatose sporadique a été estimé à partir des données du registre français RE-LAM-CE. Le nombre de patients atteints de LAM (sporadique ou associée à une sclérose tubéreuse de Bourneville) s'élevait à 200. Environ 30% de ces patients ont une sclérose tubéreuse de Bourneville. Ainsi dans l'avis du 3 avril 2019 la population cible a été estimée à 140 patients.

En avril 2021, 320 cas étaient déclarés au niveau national en France par l'association Flam, en se fondant également sur le registre RE-LAM-CE. Environ 60% des patientes étaient atteintes de LAM sporadique, environ 23% étaient atteintes de STB, et pour 17% des patients les données étaient inconnues sur ce point. Ainsi le nombre de patientes ayant une LAM sporadique serait compris entre 192 et 247.

Selon les résultats de l'étude post-inscription RAPALAM, fondée sur les données du SNDS, la population de patientes de LAM traitées par sirolimus aurait été de 208 patientes entre 2014 et 2021.

La population cible de RAPAMUNE (sirolimus) dans cette indication est **estimée entre 140 et 247 patientes**.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

➔ Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission recommande que la première prescription soit réalisée dans un Centre de Compétences après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.