

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VOTUBIA (évérolimus), inhibiteur de la mTOR

Progrès thérapeutique important lorsqu'un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville n'est pas immédiatement éligible à une résection chirurgicale

L'essentiel

- ▶ VOTUBIA, disponible en comprimé et comprimé dispersible, a désormais l'AMM chez les enfants de moins de 3 ans dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, chez les patients qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas éligibles à une résection chirurgicale du SEGA.
- ▶ Ce traitement est supérieur au placebo pour la réduction du volume du SEGA mais n'a pas démontré d'amélioration des symptômes liés à la maladie.
- ▶ Son intérêt thérapeutique est important uniquement pour préparer les patients à la chirurgie dans certains cas évolués de SEGA et pour les patients dont la sévérité justifierait d'une intervention chirurgicale, mais ne pouvant pas être opérés.

Indications préexistantes

- VOTUBIA a l'AMM dans l'indication ci-dessus chez les patients âgés de 3 ans et plus, ainsi que chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville.
- Cette synthèse ne porte pas sur ces indications

Stratégie thérapeutique

- La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique de transmission autosomique dominante caractérisée par la survenue dans divers organes de tumeurs bénignes (hamartomes), dues à des anomalies de cellules embryonnaires. Le système nerveux central, la peau, les reins, le cœur et les poumons sont préférentiellement affectés. Les manifestations neurologiques telles que crises d'épilepsie, troubles mentaux et retard intellectuel dominent le tableau clinique. Les SEGA sont des tumeurs cérébrales gliales de bas grade, exclusivement localisées au niveau des trous de Monro ; leur caractère bénin est constant. Cependant, ces tumeurs peuvent entraîner une hydrocéphalie, source de complications sévères et de mise en jeu du pronostic vital. La résection chirurgicale des SEGA est le traitement de choix, en cas de complications ou de risque de complications du fait des tailles et/ou des localisations. Les SEGA de petite taille et non menaçants doivent être surveillés régulièrement et ne pas à être traités par VOTUBIA qui n'est pas un traitement d'urgence.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Sur avis d'experts, VOTUBIA pourrait être proposé en tant que préparation à la chirurgie dans certains cas évolués, difficiles à opérer d'emblée (lésions multiples, etc) en rendant l'abord chirurgical plus simple et la résection plus complète. Il pourrait également être utile chez les patients ayant un SEGA relevant d'une intervention chirurgicale mais chez qui elle est contre-indiquée. 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. Chez les enfants, en particulier ceux de moins de 3 ans, les effets sur la croissance et le développement ne sont pas connus.

VOTUBIA ne doit pas faire perdre aux patients la chance de guérir par 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 sclérose tubéreuse de Bourneville.

Données cliniques

- L'évérolimus a été évalué dans une étude versus placebo chez 117 patients avec SEGA en évolution, associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville et non éligibles à une intervention chirurgicale. Le pourcentage de répondeurs (réduction $\geq 50\%$ du volume du SEGA, absence d'aggravation d'autres lésions que le SEGA visé, de nouveaux SEGA ≥ 1 cm de longueur, nouvelle hydrocéphalie ou signe d'aggravation) a été plus élevé avec évérolimus qu'avec placebo : 34,6 % versus 0 après six mois de traitement. A titre informatif, dans le sous-groupe des enfants âgés de moins de 3 ans (n=20), 3 enfants parmi 13 ont eu une réponse dans le groupe évérolimus et aucun parmi les 7 enfants du groupe placebo. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 1 an.
- L'efficacité de l'évérolimus n'a été démontrée que sur la variation du volume du SEGA. Aucune donnée n'est disponible pour démontrer un bénéfice clinique sur d'autres critères plus pertinents, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, la proportion de patients devenus secondairement opérables ou la survie globale. Des données complémentaires devraient être obtenues, afin de permettre de documenter l'utilisation de VOTUBIA en pratique courante, en particulier l'estimation du taux de réussite chez les patients secondairement éligibles à la chirurgie.
- Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'événements indésirables. La fréquence des événements indésirables de grades 3-4, susceptibles d'être liés au traitement, a été de 17% dans le groupe VOTUBIA et de 8% dans le groupe placebo. Les événements indésirables de grade 3 les plus fréquents ont été : stomatite, pyrexie et convulsions. Les événements indésirables cliniquement notables, observés plus fréquemment dans le groupe VOTUBIA que dans le groupe placebo, ont été : ulcération buccale et stomatite (59% vs 26%), rash (17% vs 8%), cytopénie (15% vs 3%, principalement des neutropénies avec 4% de grades 3-4 dans le groupe VOTUBIA vs 3%). Le profil de tolérance observé chez l'enfant et l'adolescent a généralement été le même que celui observé chez l'adulte, à l'exception des infections qui ont été plus fréquemment rapportées, notamment chez les enfants de moins de 3 ans. Les effets sur la croissance et le développement, particulièrement chez les enfants de moins de 3 ans, ne sont pas connus.

Conditions de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VOTUBIA est important.
- Comme pour les patients âgés de plus de 3 ans ayant un SEGA associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, qui relèvent d'une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA, VOTUBIA, sous forme de comprimés, 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.
- Les comprimés dispersibles sont un complément de gamme pour la pédiatrie et pour les patients ayant des difficultés à avaler. Par conséquent, ils n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 décembre 2014 (CT-13799) disponible sur www.has-sante.fr

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

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