

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 décembre 2014

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)

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)

Laboratoire NOVARTIS PHARMA SAS

DCI	Évérolimus
Code ATC (2013)	L01XE10 (antinéoplasique, inhibiteur de la mTOR)
Motifs de l'examen	<ul style="list-style-type: none"> - Inscription pour les comprimés dispersibles - Extension d'indication pour les comprimés chez les enfants âgés de moins de 3 ans
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</p>
Indications concernées	<p>VOTUBIA 2 mg, 3 mg ou 5 mg, 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. »</p> <p>VOTUBIA 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg, comprimé : seule l'extension d'indication chez les enfants âgés de moins de 3 ans est concernée.</p>

SMR	Important
ASMR	<p>► Comprimés dosés à 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg 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.</p> <p>► Comprimés dispersibles dosés à 2 mg, 3 mg ou 5 mg 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.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	VOTUBIA a une place limitée dans l'arsenal thérapeutique des SEGA : pour préparer les patients à la chirurgie dans certains cas évolués de SEGA et pour les patients relevant d'une intervention chirurgicale pour leur SEGA mais qui ne peuvent pas être opérés.
Recommandations	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).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM conditionnelle (procédure centralisée)	<p><u>Comprimé</u> :</p> <p>Date de l'AMM initiale : 2/09/2011 (AMM centralisée « conditionnelle ») Rectificatif du 31/10/2012 : extension d'indication dans les angiomyolipomes rénaux Rectificatif du 15/11/2013 : extension de l'indication SEGA aux enfants de moins de 3 ans.</p> <p><u>Comprimé dispersible</u> :</p> <p>Date de l'AMM : 15/11/2013</p> <p>Une AMM « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour. Cette AMM est accompagnée d'obligations et exigences (cf paragraphe 09.5 Programme d'études).</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p> <p>Médicament orphelin dans l'indication « traitement des SEGA associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville » (04/08/2010)</p>
Classification ATC	<p>2013 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XE Inhibiteurs de protéine tyrosine kinase L01XE10 Evérolimus</p>

02 CONTEXTE

Depuis le 2/09/2011, VOTUBIA, sous forme de comprimé, dispose d'une AMM conditionnelle pour le traitement des 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 nécessite une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA. 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.

Cette AMM conditionnelle avait été obtenue sur la base des données d'une étude de phase II et sur les données préliminaires d'une étude de phase III (Exist-1) ; le rapport final de l'étude de phase III n'était pas disponible au moment de l'instruction du dossier par l'EMA.

Dans la mesure où l'étude de phase II avait été réalisée chez des patients de plus de 3 ans et où les données de l'étude de phase III n'était pas disponible dans leur totalité (notamment les résultats des analyses dans le sous-groupe des enfants âgés de moins de 3 ans), le libellé d'indication de VOTUBIA était limité aux patients ≥ 3 ans. Depuis, le laboratoire a soumis le rapport final à l'EMA en septembre 2012 ce qui a permis de lever la restriction d'âge.

Cette extension d'indication chez les enfants de moins de 3 ans fait l'objet du présent avis pour les comprimés dosés à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg.

Il est à noter que le RCP précise : « La sécurité et l'efficacité de VOTUBIA chez les enfants âgés de moins de 1 an présentant un SEGA associé à une STB n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

L'EPAR¹ fait état d'une discussion sur la pertinence d'élargir le champ de l'indication actuelle au traitement néoadjuvant par VOTUBIA. Au regard des préoccupations liées à la reprise de la croissance tumorale à l'arrêt du traitement, des complications potentielles en cas de croissance rapide (rebond) et en l'absence d'étude clinique évaluant VOTUBIA pour réduire les SEGA dans l'objectif de réaliser une résection tumorale, le libellé de l'indication n'a pas été modifié.

Cet avis concerne aussi une demande d'inscription d'un complément de gamme de comprimés dispersibles dosés à 2 mg, 3 mg ou 5 mg sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités dans le traitement de astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), quel que soit l'âge.

Ces deux demandes ne concernent pas l'indication obtenue le 31/10/2012 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. Dans son avis du 20/03/2013, la Commission de la transparence a considéré que le SMR est important et l'ASMR modéré (de niveau III) et souhaite disposer de données complémentaires permettant de documenter la place de VOTUBIA, en pratique courante dans la stratégie de prise en charge des angiomyolipome rénal chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (caractéristiques cliniques des patients, évolution de leur prise en charge).

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

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

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

► Pour les comprimés simples et dispersibles :

« **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. »

► Pour les comprimés simples uniquement :

« **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. »

¹ EPAR VOTUBIA du 19/09/2013, page 31/76

04 POSOLOGIE

Depuis le précédent avis de la Commission de la Transparence en date du 4/01/2012 dans l'indication SEGA associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, le paragraphe Posologie du RCP a été modifié. La principale modification a concerné la posologie initiale recommandée, augmentée à 4,5 mg/m² (au lieu de 3 mg/m²) avec le calcul de la surface corporelle selon la formule de Dubois.

Les informations suivantes ont également été ajoutées dans le paragraphe Posologie du RCP :

- la concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée au moins 1 semaine après l'instauration du traitement pour les patients âgés de moins de 3 ans (au lieu d'environ 2 semaines pour les patients de 3 ans et plus)² ;
- la sécurité et l'efficacité de VOTUBIA chez les enfants âgés de moins de 1 an (au lieu de 0 à moins de 3 ans) présentant un SEGA associé à une STB n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible ;
- VOTUBIA n'est pas recommandé chez les patients < 18 ans ayant un SEGA et une insuffisance hépatique ;
- le risque de retard de croissance/de développement en cas de traitement au long cours n'est pas connu (voir rubrique 5.3 du RCP).

Le paragraphe Posologie du RCP est désormais libellé comme suit :

« 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.

SEGA associé à une STB

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

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

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

La dose initiale recommandée de Votubia pour le traitement des patients présentant un SEGA est de 4,5 mg/m². Différents dosages de Votubia comprimés peuvent être associés pour obtenir la dose souhaitée.

La concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée au moins 1 semaine après l'instauration du traitement pour les patients âgés de moins de 3 ans et environ 2 semaines après l'instauration du traitement pour les patients de 3 ans et plus. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. La dose peut être augmentée pour atteindre une concentration cible afin d'obtenir une efficacité-tolérance optimale.

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 présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Le volume de l'astrocytome doit être évalué environ 3 mois après l'instauration du traitement par Votubia, en prenant en compte pour les adaptations posologiques ultérieures les variations du volume tumoral, la concentration résiduelle correspondante et la tolérance.

Une fois qu'une dose stable a été obtenue, la concentration résiduelle doit être surveillée tous les 3 à 6 mois chez les patients dont la surface corporelle évolue ou tous les 6 à 12 mois chez les patients avec une surface corporelle stable, pendant toute la durée du traitement.

² Il est supposé que l'état d'équilibre pourrait être atteint plus tôt chez les enfants de moins de 3 ans au vu des données limitées (n=13) qui indiquent que la clairance normalisée rapportée à la surface corporelle (SC) est environ 2 fois plus élevée chez les patients avec une faible SC (SC de 0,556 m²) que chez les adultes.

Si une dose est oubliée, le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire, mais prendre la dose normale prescrite lors de la prochaine prise.

Ajustements de dose en raison d'effets indésirables [...]

Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'une technique de dosage validé est **obligatoire** chez les patients traités pour un SEGA. Les concentrations résiduelles doivent être déterminées environ 2 semaines après la première dose, après toute modification de dose ou de forme pharmaceutique, après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP) ou après toute modification de la fonction hépatique (Child-Pugh) (voir rubrique 5.2 du RCP). Pour les patients âgés de moins de 3 ans, les concentrations résiduelles doivent être évaluées au moins 1 semaine après l'instauration du traitement ou après tout changement de dose ou de forme pharmaceutique (voir rubrique 5.2 du RCP).

[...]

La même technique de dosage et le même laboratoire doivent si possible être utilisés pour le suivi thérapeutique tout au long du traitement.

Populations particulières [...]

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Votubia chez les enfants âgés de 0 à 18 ans présentant un angiomyolipome rénal associé à une STB en l'absence de SEGA n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de Votubia chez les enfants âgés de moins de 1 an présentant un SEGA associé à une STB n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Le risque de retard de croissance/de développement en cas de traitement au long cours n'est pas connu (voir rubrique 5.3 du RCP).

Mode d'administration: [...]

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 soit l'une des formes pharmaceutiques soit l'autre.

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 environ 2 semaines plus tard pour les patients de 3 ans et plus et au moins 1 semaine plus tard pour les patients de moins de 3 ans (voir « Suivi thérapeutique » ci-dessus).»

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]

Vaccinations

« L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée au cours du traitement par Votubia (voir rubrique 4.5). Pour les enfants présentant un SEGA qui n'ont pas besoin d'un traitement immédiat, il est conseillé d'effectuer le programme complet de vaccination infantile avant le début du traitement conformément aux recommandations thérapeutiques locales »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie autosomique dominante pluri systémique caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes au plan histologique (hamartomes), dues à des anomalies de certaines cellules embryonnaires, dans divers organes. L'atteinte est pluri-tissulaire, affectant préférentiellement le système nerveux central, la peau, les reins, le cœur et les poumons. Les signes neurologiques tels que les crises d'épilepsie, les troubles mentaux et le retard intellectuel dominant le tableau clinique.

Les astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (SEGA) sont constitués d'une cellule spécifique de la sclérose tubéreuse de Bourneville : l'astrocyte géant. Les SEGA sont des tumeurs cérébrales gliales de bas grade (classification OMS) pathognomoniques de la sclérose tubéreuse de Bourneville qui peuvent se développer chez environ 15% des sujets ayant une sclérose tubéreuse de Bourneville. Exclusivement localisés au niveau des trous de Monro, leur caractère bénin est constant mais elles ont un potentiel évolutif avec risque d'hydrocéphalie source de complications sévères et de risque vital.

Malgré un potentiel évolutif lent, ces tumeurs doivent être enlevées afin d'éviter que leur effet s'ajoute aux déficits fonctionnels préexistants de la maladie. Leur prise en charge à visée curative repose, principalement sur la résection chirurgicale. Dans 90 à 95% des cas, le chirurgien peut pratiquer une ablation complète ou quasi complète ainsi que la guérison de l'enfant.

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) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

06.2 Autres technologies de santé

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.

► Conclusion

En conséquence, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de VOTUBIA dans cette indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Aux Etats-Unis, l'indication est libellée de la façon suivante : « pediatric and adult patients with tuberous sclerosis complex (TSC) who have subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) that requires therapeutic intervention but cannot be curatively resected. The effectiveness is based on demonstration of durable objective response, as evidenced by reduction in SEGA tumor volume. Improvement in disease-related symptoms and overall survival in patients with SEGA and TSC has not been demonstrated. (1.5) . »

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	oui	depuis octobre 2011 dans l'indication SEGA et depuis novembre 2012 dans l'indication AML
Royaume-Uni	oui	depuis octobre 2011 dans l'indication SEGA et AML
Italie		évaluation en cours
Espagne	oui	depuis juin 2013 dans l'indication SEGA
		évaluation en cours dans l'indication AML

08 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION DANS L'INDICATION ASTROCYTOME SOUS-EPENDYMAIRE A CELLULES GEANTES (SEGA)

Date de l'Avis CT	4/01/2012
Indication évaluée	« Votubia est indiqué <u>chez les patients âgés de 3 ans et plus</u> , 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.»
Données d'efficacité et de tolérance	Dans l'étude non comparative après 6 mois de traitement, une réduction significative du volume médian des SEGA a été observé avec l'évérolimus par rapport à l'inclusion (critère principal de jugement) : réduction de 0,83 cm ³ [0,06 ; 6,25], p<0,001. Une réduction ≥ 30% du volume du SEGA, considérée comme cliniquement pertinente, a été observée chez 21 des 28 patients (75%) inclus après 6 mois de traitement. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (sans comparateur, faible effectif) ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Dans l'étude versus placebo, après six mois de traitement (analyse préliminaire), le pourcentage de répondeurs a été plus élevé avec évérolimus qu'avec le placebo : 34,6% versus 0, soit une différence de 34,6 [15,1 ; 52,4], <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). Ces résultats intermédiaires doivent être interprétés avec prudence et devront être confirmés par l'analyse finale des résultats prévue pour septembre 2012.
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.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription dans l'extension d'indication chez les enfants âgés de moins de 3 ans, le laboratoire a fourni le rapport final de l'étude de phase III (Exist-1 ou M2301) qui a comparé l'évérolimus au placebo en termes de pourcentage de réponse tumorale chez 117 patients avec SEGA associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville considérés comme non éligibles à une intervention chirurgicale.

Pour rappel, lors de la demande d'inscription de VOTUBIA en janvier 2012, la Commission de la transparence avait évalué les données issues d'une étude de phase II (C2485) et les résultats préliminaires de l'étude de phase III (Exist-1) dont le rapport d'étude n'était pas disponible. La Commission avait alors souligné que les résultats préliminaires devaient être interprétés avec prudence et être confirmés par l'analyse finale des résultats prévue pour septembre 2012.

Le dossier fait également état de données descriptives portant sur 8 enfants de moins de 3 ans randomisés dans le groupe VOTUBIA dans un centre de l'étude de phase III et rapportées dans la publication de Kotulska K et al³. Ces données non comparatives ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'apport thérapeutique de VOTUBIA dans cette tranche d'âge et apportent peu d'informations supplémentaires par rapport aux données comparatives de l'étude de phase III dont elles sont issues. Elles ne seront donc pas décrites dans ce document.

09.1 Efficacité : étude Exist-1 (M2301)

Dans l'avis de janvier 2012, seuls les résultats préliminaires de l'étude Exist 1 avaient été évalués par la Commission de la transparence. Dans le cadre de la présente évaluation, les résultats finaux sont décrits ci-après.

Methodologie : 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.

Cette étude, toujours en cours, comporte 3 périodes :

- période allant de la randomisation jusqu'à 6 mois de traitement pour le dernier patient randomisé et comprenant une phase en double-aveugle et une phase de traitement en ouvert pour les patients randomisés dans le groupe placebo qui ont progressé pendant la phase en double-aveugle.

Les résultats finaux de cette période correspondent à l'analyse à 6 mois après le dernier patient randomisé (au 02/03/2011) et font l'objet du présent document.

- période d'extension en ouvert durant 4 ans après le dernier patient randomisé (en cours).
- période de suivi.

Parmi les critères d'inclusion : patients, quel que soit leur âge, ayant :

- une sclérose tubéreuse de Bourneville 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 :
 - une augmentation du volume des SEGA d'au moins 10% ou
 - la présence d'une nouvelle lésion ≥ 5 mm de diamètre, ou

³ Kotulska K et al. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. Eur J Paediatr neurol 2013 ; 17(5):479-85

- 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.

Critères de non-inclusion

Patient ayant une lésion SEGA considérée comme chirurgicale par l'investigateur.

Traitements :

La randomisation (2 :1) a été stratifiée selon la prise ou non d'antiépileptiques :

- groupe évérolimus (comprimé de VOTUBIA à 1 mg) : 4,5 mg/m²/j puis ajustée afin d'obtenir un taux sanguin compris entre 10 et 15 ng/ml, n=78,
- groupe placebo : n=39.

La durée du traitement n'était pas spécifiée, les patients étaient traités jusqu'à progression documentée ou toxicité inacceptable. En cas de progression documentée, les patients du groupe placebo pouvaient être traités par VOTUBIA, en ouvert.

Critère principal : pourcentage de réponse tumorale (% de patients répondeurs).

La réponse, évaluée par une lecture centrale indépendante était 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.

Critères secondaires : par ordre hiérarchique d'évaluation :

- fréquence des crises d'épilepsie
- délai jusqu'à progression des SEGA
- pourcentage de réponse cutanée.

Résultats dans la population totale de l'étude :

Au total, entre le 20/08/2009 et le 02/09/2010, 117 patients ont été randomisés : 78 dans le groupe VOTUBIA et 39 dans le groupe placebo. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 9,5 ans [0,6 ; 26,6] avec 20 enfants âgés de moins de 3 ans (17%) et 81 entre 3 et 18 ans (69%). Au total, 85% des patients avaient une aggravation des SEGA, principalement en raison d'une augmentation du volume (81%). Parmi les caractéristiques des lésions des patients inclus qui ne devaient pas avoir une lésion SEGA considérée comme chirurgicale par l'investigateur, près de 80% avaient un SEGA bilatéral et seulement 43% avaient deux lésions cibles ou plus.

Le volume des SEGA cibles était plus élevé dans le groupe évérolimus que dans le groupe placebo. La majorité des patients n'avaient pas d'hydrocéphalie (93%). Moins de 7% des patients avaient bénéficié précédemment d'une résection chirurgicale de SEGA (cf tableau 1).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients inclus et des lésions SEGA

	Évérolimus N=78 N (%)	Placebo N=39 N (%)	Population totale N=117 N (%)
Age			
- médiane (années)	9,53	7,09	9,46
- < 3 ans	13 (16,7)	7 (17,9)	20 (17,1)
- 3 à < 18 ans	55 (70,5)	26 (66,7)	81 (69,2)
- ≥ 18 ans	10 (12,8)	6 (15,4)	16 (13,7)
Nombre de lésions de SEGA cibles			
0	2 (2,6)	0	2 (1,7)
1	40 (51,3)	25 (64,1)	65 (55,6)
2	34 (43,6)	14 (35,9)	48 (41)
3	1 (1,3)	0	1 (0,9)
≥ 4	1 (1,3)	0	1 (0,9)
Nombre de lésions de SEGA non cibles			
0	46 (59)	20 (51,3)	66 (56,4)
1	28 (35,9)	16 (41)	44 (37,6)
2	2 (2,6)	2 (5,1)	4 (3,4)
3	2 (2,6)	1 (2,6)	3 (2,6)
≥ 4	0	0	0
Somme des volumes des SEGA cibles (cm³)			
	N=76	N=39	N=115
- moyenne	2,83	1,77	2,47
- médiane	1,63	1,30	1,45
Présence de SEGA bilatéral	63 (80,8)	30 (76,9)	93 (79,5)
Présence d'une hydrocéphalie	8 (10,3)	0	8 (6,8)
Chirurgie antérieure	6 (7,7)	2 (5,1)	8 (6,8)

La durée médiane de traitement pendant la période en double-aveugle a été de 41,9 semaines dans le groupe évérolimus et de 36,1 dans le groupe placebo. Plus d'un tiers des patients ont été traités pendant plus de 48 semaines par évérolimus (35%) ou par placebo (33%).

Critère principal :

Six mois après la randomisation du dernier patient (analyse au 02/03/2011), le pourcentage de répondeurs dans le groupe évérolimus a été de 34,6% versus 0% dans le groupe placebo, soit une différence de 34,6% [15,1 ; 52,4], p<0,0001 (cf tableau 2).

Tableau 2 : Pourcentage de réponse, 6 mois après la fin de la randomisation (au 02/03/2011)

	Évérolimus N=78	Placebo N=39
Analyse en ITT		
Patients répondeurs	N=27	N=0
Pourcentage [IC 95%]	34,6% [24,2 ; 46,2]	0% [0,0 ; 9,0]
Différence vs placebo [IC 95%] p versus placebo	34,6 [15,1 ; 52,4] <0,0001	
Patients non répondeurs		
- Aucune évolution clinique (stabilisation)	49 (62,8%)	36 (92,3%)
- Progression des SEGA	0	3 (7,7%)
- Non renseigné	2 (2,6%)	0

Par ailleurs, une diminution du volume des SEGA ≥ à 50% chez les patients traités par VOTUBIA a été observée chez 29,7% lors de la première évaluation radiologique (semaine 12) et chez 41,9% à la semaine 24.

Il est à noter une proportion importante de patients avec lésions stables dans le groupe placebo (92,3%).

Au cours de l'étude, une intervention chirurgicale n'a été nécessaire chez aucun patient quel que soit le groupe (évérolimus ou placebo).

Les résultats observés dans les analyses en sous-groupes (en fonction de l'utilisation ou non d'antiépileptiques, du sexe ou de l'âge) ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale.

A titre informatif, dans le sous-groupe des enfants de moins de 3 ans (n=20), sous-groupe faisant l'objet de l'extension d'indication, les résultats ont été en faveur de VOTUBIA : 3 enfants parmi 13 ont eu une réponse dans le groupe évérolimus et aucun parmi les 7 enfants du groupe placebo. La mise à disposition de ces résultats a permis la levée de la restriction d'âge mentionnée dans le libellé initial de l'indication AMM.

Critères secondaires (dans la population globale de l'étude) :

Aucune différence n'a été observée en termes de fréquence de survenue des crises d'épilepsie entre l'inclusion et le 6^{ème} mois.

Dans la mesure où le protocole prévoyait que des tests statistiques hiérarchisés et qu'aucune différence n'a été démontrée sur le premier critère secondaire (fréquence des crises d'épilepsie), aucune conclusion ne peut être tirée sur les autres critères secondaires. En effet, leurs résultats ne peuvent pas être formellement déclarés comme étant statistiquement significatifs et ne sont donc décrits qu'à titre purement informatif.

Le délai médian jusqu'à progression n'a été atteint dans aucun des groupes.

Parmi les 110 patients ayant une lésion cutanée à l'inclusion, le pourcentage de réponse partielle, définie par une amélioration entre 50 et 100% de l'apparence des lésions cutanées, a été de 41,7% (30/72) dans le groupe évérolimus et de 10,5% (4/38) dans le groupe placebo.

Les résultats d'efficacité de l'analyse finale de la période allant de la randomisation jusqu'à 6 mois de traitement pour le dernier patient randomisé sont identiques à ceux présentés de façon préliminaire et évalués par la Commission de la Transparence en janvier 2012.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude clinique Exist-1

Les données de tolérance issues de cette étude sont présentées ci-après dans la population totale de l'étude.

Des événements indésirables ont été observés chez 96% des patients du groupe VOTUBIA et chez 90% des patients randomisés dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 30\%$) ont été la stomatite et les infections des voies respiratoires. Les événements infectieux, majoritairement de type d'infection des voies aériennes supérieures, ont été plus fréquents dans le groupe VOTUBIA (72%) que dans le groupe placebo (67%).

Aucun patient n'a arrêté le médicament à l'étude en raison d'événements indésirables. Deux patients du groupe VOTUBIA (2,6%) l'ont arrêté en raison d'un retrait du consentement et d'un perdu de vue et 8 patients du groupe placebo (20,5%) l'ont arrêté majoritairement en raison de la progression (6 patients parmi les 8). Des ajustements de dose (interruptions ou réductions) en raison des événements indésirables ont été rapportés chez 49% des patients du groupe VOTUBIA et chez 10% du groupe placebo. Les événements indésirables ayant conduit à un ajustement de dose et qui ont été plus fréquents dans le groupe VOTUBIA que dans le groupe placebo ont été principalement : stomatite (17% vs 3%), ulcérations buccales (8% vs 0%), pneumonie (5% vs 0%). 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 (VOTUBIA : 8% ; placebo : 3%), pyrexie (VOTUBIA : 6%) et convulsions (VOTUBIA : 5,1% ; placebo : 5,1%).

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%).

Des données limitées sont disponibles chez les enfants de moins de 3 ans (n=20). Pour information, les événements indésirables rapportés plus fréquemment dans le groupe VOTUBIA (n=13) que dans le groupe placebo (n=7) ont été notamment : pharyngite (46% vs 0%), toux (23% vs 0%), neutropénie (23% vs 0%), stomatite (62% vs 43%), rhinite (31% vs 14%).

Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur la tolérance à long terme.

9.2.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 1/10$ et suspectés par l'investigateur d'être liés au traitement) issus des données regroupées de trois études dans la sclérose tubéreuse de Bourneville sont par ordre décroissant : la stomatite, l'aménorrhée, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'hypercholestérolémie et les menstruations irrégulières.

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents (incidence $\geq 1\%$) ont été la stomatite, l'aménorrhée, la neutropénie et la gastroentérite virale.

Description des effets indésirables sélectionnés

Dans les essais cliniques, l'évérolimus a été associé à des cas sévères de réactivation d'hépatite B, notamment des cas d'issue fatale. La réactivation d'infections est une réaction attendue pendant les phases d'immunosuppression.

Dans les études cliniques et les notifications spontanées en phase de commercialisation, l'évérolimus a été associé à des cas d'insuffisance rénale (incluant des issues fatales), de protéinurie et d'augmentation de la créatininémie. La surveillance de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

Dans les études cliniques, l'évérolimus a été associé à des événements hémorragiques. A de rares occasions, une issue fatale a été observée en oncologie (voir rubrique 4.4). Aucun cas grave d'hémorragie rénale n'a été rapporté dans le cadre d'une STB.

Les autres effets indésirables pertinents observés dans les études cliniques en oncologie et les notifications spontanées en phase de commercialisation ont été une insuffisance cardiaque, une embolie pulmonaire, une thrombose veineuse profonde, une altération de la cicatrisation des plaies et une hyperglycémie.

Population pédiatrique

Dans l'étude de phase III dans laquelle 101 des 117 patients atteints de SEGA avaient moins de 18 ans, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les enfants et les adolescents ont généralement été les mêmes que ceux observés chez les adultes, à l'exception des infections qui ont été rapportées plus fréquemment, 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 toujours pas connus.

9.2.3 Données issues du plan de gestion de risque

VOTUBIA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) incluant notamment un suivi des risques « importants » identifiés : pneumonies non infectieuses, infections sévères, hypersensibilité (réactions anaphylactiques), stomatites, complications de cicatrisation de plaies, élévation de la créatinine, protéinurie, insuffisance rénale, hyperglycémie, diabète de novo, dyslipidémies, hypophosphatémies, insuffisance cardiaque, cytopénie, hémorragies, risque thromboembolique, fertilité féminine (incluant les aménorrhées secondaires), réactivation exacerbation ou aggravation d'infections préexistantes, tolérance des patients insuffisants hépatiques.

Dans le cadre de la mise à jour du PGR, il a été rajouté dans le plan de minimisation des risques, parmi les informations manquantes, l'effet de VOTUBIA sur le développement du cerveau et sur la croissance, en particulier les enfants de moins de 3 ans.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Compte tenu du faible nombre de patients traités, aucune information n'a été fournie par le laboratoire qui précise néanmoins que l'étude européenne TOSCA-PASS, actuellement en cours, permettra de fournir de telles données (cf paragraphe Programme d'études).

09.4 Résumé & discussion

Les données à l'appui de l'extension d'indication de VOTUBIA (évérolimus) chez les enfants de moins de 3 ans ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA, sont issues de l'étude de phase III (Exist-1) déjà évaluée par la Commission de la Transparence en janvier 2012.

Cette étude comparative versus placebo a été réalisée chez 117 patients ayant un SEGA en évolution et non éligibles à une intervention chirurgicale, avec une posologie de VOTUBIA de 4,5 mg/m²/j ajustée afin d'obtenir un taux sanguin compris entre 10 et 15 ng/ml. Le pourcentage de réponse (critère principal), définie par une réduction du volume des lésions SEGA \geq 50%, a été de 34,6% dans le groupe évérolimus et de 0% dans le groupe placebo ($p < 0,0001$), 6 mois après la fin de la randomisation.

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. Ces données sont présentées à titre informatif d'agissant d'une analyse en sous-groupe, avec un effectif limité. Dans la mesure où les résultats désormais disponibles dans ce sous-groupe ont été en faveur de l'évérolimus ($n=13$), la restriction du libellé d'indication aux enfants de plus de 3 ans a été levée. Il est à souligner qu'aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 1 an.

Le profil de tolérance observé chez les enfants et les adolescents a généralement été le même que celui observé chez les adultes, 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.

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%).

Les analyses complémentaires confirment l'efficacité de VOTUBIA en termes de diminution du volume des lésions SEGA chez des patients inéligibles à la chirurgie alors qu'une intervention thérapeutique est nécessaire. Durant l'étude, aucun patient n'a bénéficié d'une intervention chirurgicale. Aucune donnée n'est disponible pour démontrer un bénéfice clinique plus pertinent qu'une diminution du volume des lésions, tel que l'amélioration des symptômes liés à la pathologie, la proportion de patients devenus secondairement opérables ou la survie globale.

La Commission de la transparence souhaite obtenir des données complémentaires pour apprécier l'efficacité (notamment en termes de proportion de chirurgie rendue possible) et la tolérance de VOTUBIA préalablement à une intervention chirurgicale (cf paragraphes Programme d'études et recommandations de la Commission).

09.5 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire doit assurer un suivi à long terme portant sur la durée de réponse et le temps avant progression des patients des études de phase II C2485 et de phase III M2302⁴ (31/03/2015).

Dans le cadre des mesures post-autorisation, le laboratoire s'est engagé à réaliser une phase d'extension de l'étude de phase III M2301 (rapport d'étude clinique prévu pour le 31/08/2015).

Le laboratoire cite dans son dossier :

- un registre européen TOSCA permettant de recueillir des données sur notamment les différentes manifestations, ainsi que leur évolution et les interventions thérapeutiques chez les patients ayant une sclérose tubéreuse de Bourneville ;
- une sous étude de TOSCA (TOSCA PASS) ayant pour objectif de collecter des données de tolérance de VOTUBIA au long cours afin de caractériser les risques identifiés ou potentiels de VOTUBIA et de collecter les informations complétant le PGR (fin de l'étude prévue en 2019).

Ces données seront susceptibles d'apporter des réponses aux questions posées par la Commission de la transparence et le CEPS.

En effet, le CEPS a demandé au laboratoire de mettre en place un suivi des patients présentant un SEGA associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville, dans le cadre de l'étude TOSCA et permettant de répondre aux questions suivantes :

- pourcentage de prescriptions de VOTUBIA conformes à l'indication de son AMM ;
- motifs de l'inéligibilité au traitement chirurgical des patients traités par VOTUBIA ;
- durée du traitement ;
- bénéfice clinique et tolérance à long terme ;
- pour les patients secondairement éligibles à la chirurgie ou en cas de récurrence, motif de la décision chirurgicale et le taux de réussite de la chirurgie. Pour cette question, une enquête spécifique sera réalisée par le laboratoire en 2015-2016 avec un recueil rétrospectif (résultats prévus en juin 2016).

Enfin, une étude de phase III (EXIST-3) est en cours dans le traitement de l'épilepsie réfractaire associée à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Par rapport au précédent avis de la Commission de la transparence (04/01/2012) concernant le SEGA chez les patients de plus de 3 ans, la place de VOTUBIA dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée et elle est globalement superposable chez les enfants de moins de 3 ans.

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 lésion. 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. VOTUBIA n'est pas un traitement d'urgence.

Sur avis d'experts, VOTUBIA pourrait être proposé pour préparer la chirurgie dans certains cas évolués qui paraissent difficiles à opérer d'emblée (lésions multiples, etc). VOTUBIA pourrait alors rendre 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

⁴ étude M2302 (EXIST-2) randomisée en double-aveugle comparant l'efficacité de l'évérolimus versus placebo en termes de réduction du volume des angiomyolipomes chez 118 patients avec une sclérose tubéreuse de Bourneville ou une lymphangioliomyomatose sporadique

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.

Confirmant la complexité et la difficulté de prise en charge de ses enfants, on notera par ailleurs que les recommandations de la Conférence internationale de consensus sur la STB positionnent ce traitement, notamment 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.

Au total, la Commission de la transparence considère que VOTUBIA a une place limitée dans l'arsenal thérapeutique des SEGA : pour préparer les patients à la chirurgie dans certains cas évolués de SEGA et pour les patients relevant d'une intervention chirurgicale pour leur SEGA mais qui ne peuvent pas être opérés. VOTUBIA ne doit pas faire perdre aux patients la chance de guérison 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 STB.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► 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 cette spécialité est important, y compris chez les enfants de moins de 3 ans. Le rapport efficacité/effets indésirables à long terme n'est pas connu.

► Intérêt de santé publique :

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique rare dont la complication la plus grave est le développement d'astrocytomes à cellules géantes (SEGA). Du fait de sa rareté, le poids sur la santé publique représenté par cette pathologie est faible en particulier chez les enfants de moins de 3 ans non candidats à une résection chirurgicale.

Le développement et la mise à disposition de traitements dans le cadre de maladies orphelines est une priorité de santé publique.

Au vu des résultats de l'étude de phase III réalisée versus placebo et de la nature palliative de ce traitement sur le développement des SEGA, l'impact attendu de VOTUBIA sur la morbidité peut être considéré comme modéré du fait de son efficacité sur la réduction du volume des SEGA. La transposabilité des données de l'étude à la pratique courante est incertaine en l'absence de donnée spécifique chez des patients secondairement éligibles à la chirurgie. L'impact à moyen et long termes sur la mortalité et la qualité de vie n'a pas été étudié et n'est toujours pas quantifiable au vu des données actuellement disponibles.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier un éventuel impact de ce traitement médical sur l'organisation des soins. Aussi, VOTUBIA apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour VOTUBIA chez les patients, notamment chez les enfants de moins 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.

- ▮ Dans certains cas évolués de SEGA, ces spécialités pourraient être des traitements de première intention.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

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

- **comprimé est important dans l'extension d'indication chez les enfants de moins de 3 ans ;**
- **comprimé dispersible est important dans l'indication et à la posologie de l'AMM.**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

▮ Comprimés dosés à 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg

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.

▮ Comprimés dispersibles dosé à 2 mg, 3 mg ou 5 mg

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.

011.3 Population cible

La population cible de VOTUBIA, sous forme de comprimé, dans l'extension d'indication est représentée par les enfants âgés de moins de 3 ans ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

Pour rappel, lors de la demande d'inscription de VOTUBIA, sous forme de comprimé, en 2012 dans cette indication chez les patients âgés de 3 ans et plus, la population cible avait été estimée à partir des données suivantes⁵ :

- selon les données Orphanet⁶, 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.

⁵ Avis de la Commission de la transparence relatif à VOTUBIA, comprimé en date du 4/01/2012

⁶ Dr Wolkenstein « Sclérose tubéreuse de Bourneville » Orphanet, février 2008

Compte-tenu des éléments précités, la population cible de VOTUBIA avait été estimée à une centaine de patients.

Compte tenu de la rareté et de la difficulté à poser les indications, la population cible de VOTUBIA dans cette extension d'indication chez les enfants de moins de trois ans est difficilement chiffrable, elle serait de moins de 5 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► VOTUBIA, comprimé à 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication chez les enfants de moins de 3 ans et aux posologies de l'AMM.

► VOTUBIA, comprimé dispersible à 2 mg, 3 mg ou 5 mg

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

► Conditionnements

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

► Demande de données

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).