



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 janvier 2012

VOTUBIA 2.5 mg, comprimé

Boîte de 30, code CIP : 219 475-8

VOTUBIA 5 mg, comprimé

Boîte de 30, code CIP : 219 476-4

Laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS

Évérolimus

Code ATC : L01XE10 (antinéoplasique, inhibiteur de la mTOR)

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament orphelin.

Date de l'AMM : 2/09/2011 (AMM centralisée « conditionnelle »)

Cette AMM est accompagnée d'obligations et exigences comprenant notamment la mise en place d'un PGR, un suivi de pharmacovigilance, un suivi à long terme des patients des études et les résultats finaux de l'étude de phase III en cours (cf. annexe 1)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Évérolimus

1.2. Indication

« Votubia est indiqué chez les patients âgés de 3 ans et plus, ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.»

1.3. Posologie

« Le traitement par Votubia doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique.

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

La dose initiale recommandée de Votubia dans le traitement des patients présentant un SEGA est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Dose initiale recommandée de Votubia chez les patients présentant un SEGA.

Surface corporelle (SC)	Dose quotidienne initiale
$\leq 1,2 \text{ m}^2$	2,5 mg
1,3 à 2,1 m^2	5 mg
$\geq 2,2 \text{ m}^2$	7,5 mg

La concentration résiduelle d'évérolimus dans le sang total doit être déterminée environ 2 semaines après l'instauration du traitement. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml. Si la concentration est inférieure à 5 ng/ml, la dose quotidienne peut être augmentée de 2,5 mg toutes les 2 semaines en fonction de la tolérance. La dose de Votubia doit être diminuée en cas de concentration résiduelle supérieure à 15 ng/ml.

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.

La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables peut nécessiter une réduction temporaire de la dose et/ou l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4). Si une réduction de la dose est nécessaire chez les patients qui reçoivent 2,5 mg par jour, une prise un jour sur 2 doit être envisagée.

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.

Suivi thérapeutique : Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines d'évérolimus à l'aide d'un 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 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).

Populations particulières :

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Votubia chez les enfants âgés de 0 à moins de 3 ans 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).

Les recommandations posologiques pour les patients de 3 ans et plus présentant un SEGA sont les mêmes que pour la population adulte.

La sécurité et l'efficacité de Votubia chez les patients pédiatriques atteints d'un cancer n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients âgés (≥ 65 ans) : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique : La dose doit être réduite d'environ 50 % pour maintenir les concentrations résiduelles cibles entre 5 et 15 ng/ml.

Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : L'évérolimus n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son utilisation n'est pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Mode d'administration : Votubia doit être pris par voie orale une fois par jour à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments de façon constante (voir rubrique 5.2 du RCP). Les comprimés de Votubia doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Les comprimés ne doivent pas être mâchés ou écrasés. Pour les patients incapables d'avaler des comprimés, le ou les comprimé(s) de Votubia peuvent être dissous complètement dans un verre contenant environ 30 ml d'eau en agitant doucement, immédiatement avant la prise du médicament. Après avoir bu la suspension, tout résidu doit être dissous dans le même volume d'eau et avalé (voir rubrique 5.2 du RCP).»

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L01	Agents antinéoplasiques
L01X	Autres antinéoplasiques
L01XE	inhibiteurs de protéine tyrosine kinase
L01XE10	Évérolimus

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

VOTUBIA est le premier traitement disponible dans l'indication spécifique « astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

L'alternative, non médicamenteuse de référence consiste en la résection chirurgicale des astrocytomes.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de VOTUBIA (évérolimus) repose sur :

- une étude (pivot) de phase II (C2485), non comparative, qui a évalué l'efficacité de l'évérolimus en termes de volume de l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) chez 28 patients avec une sclérose tubéreuse de Bourneville après 6 mois de traitement,
- les résultats intermédiaires d'une étude de phase III (Exist-1), qui a comparé l'évérolimus au placebo en termes de taux de réponse tumorale chez 117 patients avec SEGA associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

3.1.1. Etude de phase II : C2485

Méthodologie : étude de phase II, ouverte, non comparative réalisée chez 28 patients avec SEGA associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville suivis pendant 6 mois.

Critères d'inclusion : patients de 3 ans et plus avec astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville définie selon les critères de Gomez ou par la recherche de mutations génomiques.

Les SEGA devaient être en évolution et confirmés par deux IRM.

Traitement : évérolimus, n=28 : dose initiale de 3mg/m²/j puis ajustée afin obtenir un taux sanguin compris entre 5 et 15 ng/ml.

Critère principal : évolution du volume du SEGA 6 mois après le début du traitement (ou lors de la dernière évaluation disponible chez les patients ayant arrêté le traitement avant les 6 mois) par rapport à l'inclusion ; cette évolution a été déterminée par radiographie avec lecture centrale indépendante. Une réduction $\geq 30\%$ du volume du SEGA était considérée comme cliniquement pertinente.

RESULTATS : analyse en intention de traiter (cf tableaux 1 et 2).

L'âge médian des patients inclus était de 11 ans.

Tableau 1 : Evolution du volume médian des SEGA à 3, 6, 12, 18 et 24 mois

	Inclusion N=28	3 mois N=26	6 mois N=27	12 mois N=26	18 mois N=18	24 mois N=8
Volume (cm ³) médian des SEGA	1,74 [0,49 ; 14,23]	0,84 [0,25 ; 8,32]	0,93 [0,31 ; 7,98]	0,84 [0,29 ; 8,18]	0,90 [0,33 ; 5,20]	0,57 [0,33 ; 3,66]
Réduction par rapport à l'inclusion		0,63 [-0,12 ; 5,91]	0,83 [0,06 ; 6,25] p<0,001	0,85 [0,02 ; 6,05]	0,74 [-0,24 ; 9,03]	0,46 [0,12 ; 3,79]

Une réduction significative du volume médian des SEGA a donc été observée par rapport à l'inclusion après 6 mois de traitement par évérolimus (critère principal de jugement) : réduction de 0,83 cm³ [0,06 ; 6,25], p<0,001. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (sans comparateur, faible effectif) ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Tableau 2 : Pourcentage de réponse à 3, 6, 12, 18 et 24 mois

	3 mois N=26 n (%)	6 mois N=27 n (%)	12 mois N=26 n (%)	18 mois N=18 n (%)	24 mois N=8 n (%)
Réduction ≥ 50%	10 (38.5)	9 (33.3)	9 (34.6)	8 (44.4)	3 (37,5)
Réduction ≥ 30%	17 (65.4)	21 (77.8)	20 (76.9)	12 (66.7)	6 (75,0)
Réduction > 0%	25 (96.2)	27 (100.0)	26 (100.0)	16 (88.9)	8 (100,0)
Aucun changement	0	0	0	1 (5.6)	0
Augmentation	1 (3.8)	0	0	1 (5.6)	0

Une réduction ≥30% du volume du SEGA, considérée comme cliniquement pertinente, a été observée chez 21/28 patients (75%) inclus après 6 mois de traitement.

3.1.2. Etude Exist-1 : Résultats préliminaires

Méthodologie : étude de phase III, comparative évérolimus (VOTUBIA) versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 117 patients avec SEGA associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville ; les patients étaient suivis jusqu'à ce qu'une progression des SEGA, une toxicité inacceptable ou un arrêt de traitement quelque soit la cause soit observé. (Le protocole de l'étude a été demandé au laboratoire afin d'explicitier ces points, mais n'était pas disponible lors de l'examen ; un résumé nous a cependant été transmis).

A ce jour, seuls des résultats préliminaires, 6 mois après la fin de la randomisation (clôture de l'analyse au 02/03/2011), sont disponibles et présentés ci-dessous.

Critères d'inclusion : patients de 3 ans et plus avec SEGA associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville définie selon les critères de Gomez ou par des tests génétiques et :

- la présence d'au moins une lésion SEGA ≥ 1.0 cm de diamètre,
- une augmentation du volume des SEGA d'au moins 10% ou la présence d'une nouvelle lésion ≥ 5 mm de diamètre, ou d'une ventriculomégalie 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.

Traitements :

- Evérolimus 4,5 mg/m²/j puis ajustée afin obtenir un taux sanguin compris entre 10 et 15 ng/ml n=78,
- Placebo, n=39.

Critère principal : taux de réponse (pourcentage de patients répondeurs) avec lecture centrale indépendante défini par :

- une réduction du volume initial des SEGA ≥ 50%,
- l'absence d'aggravation d'autres lésions que le SEGA visé,
- 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 et 24 semaines puis toutes les 24 semaines.

RESULTATS : *analyse en intention de traiter (cf tableau 3).*

L'âge médian des patients inclus était de 9,46 ans [0,6 ; 26,6].

Tableau 3 : Taux de réponse, 6 mois après la fin de la randomisation (analyse au 02/03/2011)

	Évérolimus n=78	Placebo n=39
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	49 (62,8%)	36 (92,3%)
- Progression des SEGA	0	3 (7,7%)
- Non renseigné	2 (2,6%)	0

Six mois après la fin de la randomisation (analyse préliminaire au 02/03/2011), une réduction significative du taux de répondeurs a été observée avec évérolimus versus placebo : 34,6% versus 0, différence 34,6 [15,1 ; 52,4], p<0,0001.

Aucune évolution cliniquement pertinente (>50%) n'a été observée chez 62,8% des patients du groupe évérolimus et 92,3% du groupe placebo (test statistique non disponible).

Ces résultats intermédiaires doivent être interprétés avec prudence et être confirmés par l'analyse finale des résultats prévue pour septembre 2012.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude de phase II C2485, des effets indésirables ont été observés chez tous les patients traités par évérolimus. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) ont été : stomatites et infections des voies respiratoires supérieures (78,6%), sinusites, otites, fièvre, acné, cellulite, diarrhées, gastro-entérites, hypertriglycémies, toux, infection gastrique, infection cutanée et diminution du taux de leucocytes.

La majorité de ces effets ont été d'intensité faible à modérée ; 5 effets indésirables graves ont été observés (pneumonie, bronchite, convulsions (2) et vomissements). Aucun décès n'a été observé.

Dans l'étude de phase III Exist-1, après 6 mois de suivi, des effets indésirables ont été observés chez 82/117 (70%) des patients : 65/78 (83,3%) patients du groupe évérolimus et 17/39 (43,6%) du groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été (>6%) :

- ulcération buccale : 30,8% vs 2,6%,
- stomatite : 30,8% vs 12,8%,
- hypercholestérolémie : 6,4% vs 2,6%,
- asthénie : 6,4% vs 0.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de l'évérolimus (VOTUBIA) ont été évaluées dans une étude de phase II non comparative (étude 2485) et une étude de phase III versus placebo (Exist-1), chez des patients avec astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (SEGA) associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

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 cm³ [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.

L'efficacité de l'évérolimus n'a été démontrée que sur la variation du volume du SEGA mais sur aucun autre critère clinique, tel que l'amélioration des symptômes liés à la maladie.

Par ailleurs, si l'évérolimus réduit le volume des astrocytomes sous-épendymaires (SEGA), il ne permet pas de les détruire totalement, l'arrêt du traitement conduit à une reprise de la croissance tumorale. Un traitement chronique par évérolimus est donc nécessaire alors que la sécurité d'une posologie cumulative élevée est inconnue.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de ces études ont été : stomatites et infections des voies respiratoires supérieures, sinusites, otites, fièvre, acné, cellulite, diarrhées, gastro-entérites, hypertriglycémies, toux, infection gastrique, asthénie, infection cutanée et diminution du taux de leucocytes.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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. L'augmentation du volume de ces astrocytomes peut, dans certains cas, conduire à l'obstruction des voies de circulation du liquide céphalorachidien (hydrocéphalie) et engager le pronostic vital des patients par suite de complications.

L'évérolimus qui réduit le volume des SEGA sans les détruire complètement, entre dans le cadre d'un traitement à visée palliative,

Ces spécialités sont des traitements de première intention chez les patients qui ne sont pas immédiatement éligibles à une résection chirurgicale de SEGA.

Il n'existe, à ce jour, pas d'alternative médicamenteuse mais l'ablation chirurgicale est, en général, recommandée.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt en termes 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 fardeau représenté par cette pathologie est faible y compris chez les patients âgés de 3 ans et plus non candidats à une résection chirurgicale.

Au vu des résultats préliminaires de l'essai mené versus placebo, de la nature palliative de ce traitement sur le développement des SEGA, l'impact 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'essai à la pratique courante est acceptable. L'impact à moyen et long termes sur la mortalité et la qualité de vie, en l'absence de données, n'est pas quantifiable

L'impact de ce traitement médical sur l'organisation des soins ne peut également pas être quantifié.

Au total, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour VOTUBIA dans cette indication.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{1,2}

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

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 STB. 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 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.

Contrairement à la chirurgie curative, le traitement par VOTUBIA (évérolimus) est un traitement palliatif qui permet de réduire le volume des SEGA mais ne permet pas de les détruire totalement. Par ailleurs, l'arrêt du traitement conduit à une reprise de la croissance tumorale, rendant le traitement nécessairement chronique alors que la sécurité d'une posologie cumulative élevée est inconnue. De ce fait, selon les experts, l'évérolimus devrait être réservé à la préparation de l'abord chirurgical permettant de le rendre plus simple et plus complet dans certains cas évolués de SEGA. L'évérolimus ne doit pas faire perdre la chance de guérison par la chirurgie ; il ne s'agit donc pas d'une alternative à la chirurgie mais d'un traitement temporaire de préparation à celle-ci.

4.4. Population cible^{1,2}

La population cible de VOTUBIA correspond aux patients avec astrocytomes sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui ne peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale de SEGA.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- selon les données Orphanet¹, la prévalence de la STB dans la population générale est estimée à 8,8/100 000 en Europe, ce qui, rapporté à la population Française correspond à environ 5 800 patients,
- environ 15% d'entre eux sont susceptibles de développer des astrocytomes, soit environ 900 patients.
- selon les experts, parmi ces patients 90% sont susceptibles de bénéficier d'une intervention chirurgicale.

Compte-tenu des éléments précités, la population cible de VOTUBIA (évérolimus) peut être estimée à une centaine de patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

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

2 D'Andon et al. « Gliomes de bas grade ou astrocytomes » IGR, mars 2005.

ANNEXE 1

OBLIGATIONS ET EXIGENCES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 d'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener les activités de pharmacovigilance décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans le plan de gestion des risques adoptées et présentées dans le Module 1.8.2 de la demande d'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le Comité des médicaments humains (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne du médicament.

PSURs

Le calendrier de soumission des PSURs doit suivre le calendrier de soumission des PSURs d'Afinitor.

Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament

Sans objet

Obligations Spécifiques à remplir des mesures post-autorisation dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle

	Date d'échéance
Cette autorisation de mise sur le marché étant conditionnelle et conformément à l'article 14(7) du règlement (CE) No 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes : Description	
Le demandeur doit s'engager à soumettre un suivi à long terme portant sur la durée de réponse et le temps avant progression pour les études C2485 et M2301.	31/03/2015
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme l'étude clinique pivot M2301 actuellement en cours et soumettre les résultats préliminaires et finalisés de sécurité et d'efficacité, selon le calendrier indiqué. Au moment de l'analyse intermédiaire, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit : <input type="checkbox"/> Analyser l'incidence des effets indésirables en fonction de la concentration plasmatique du médicament, avec ou sans inducteur, stratifiée en fonction de l'âge, <input type="checkbox"/> Réévaluer la stratégie de dose initiale, en utilisant la compréhension de la relation entre la C _{min} et la dose dans cette population de patients, ainsi que l'expérience acquise sur le besoin d'ajustement des doses au cours de l'étude C2485, <input type="checkbox"/> Soumettre une nouvelle simulation qui prédit la moyenne et l'intervalle de confiance de la C _{min} , résultant de la posologie recommandée dans les sous-groupes de patients appropriés, en gardant à l'esprit que l'analyse pharmacocinétique de l'évérolimus chez les enfants peut conduire le demandeur à définir des stratifications différentes en fonction de l'âge par rapport aux analyses actuelles (c-a-d, une limite à 10 ans pourrait ne pas être optimale).	Rapport intermédiaire d'étude clinique due pour le : 30/12/2011 Rapport final d'étude clinique du pour le : 30/09/2012