

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 avril 2019***Date d'examen par la Commission : 20 mars 2019****sirolimus*****RAPAMUNE 0,5 mg, comprimé enrobé**

B/30 (CIP : 34009 493 045 7 8)

RAPAMUNE 1 mg, comprimé enrobé

B/30 (CIP : 34009 359 530 1 8)

RAPAMUNE 2 mg, comprimé enrobé

B/30 (CIP : 34009 361 568 2 1)

RAPAMUNE 1 mg/ml, solution buvable

B/1 (CIP : 34009 356 884 7 7)

Laboratoire PFIZER

Code ATC	L04AA10 (immunosuppresseurs)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« RAPAMUNE est indiqué en traitement de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire. »

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

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration dans une étude de phase III de la supériorité du sirolimus par rapport au placebo, chez des patientes ayant une lymphangioliomyomatose sporadique avec VEMS\leq70%, - avec une quantité d'effet supplémentaire par rapport au placebo démontrée sur la pente du VEMS à 12 mois, considérée comme cliniquement pertinente, - l'absence de donnée robuste de morbi-mortalité, - l'absence de donnée robuste de qualité de vie, - le besoin médical non couvert dans cette maladie, <p>la Commission considère que RAPAMUNE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de la lymphangioliomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.</p>
ISP	RAPAMUNE est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issues de l'étude MILES, RAPAMUNE est un traitement de première intention dans la lymphangioliomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.</p> <p>La Commission précise que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues à court terme (12 mois), et qu'à ce jour il n'y a pas de donnée robuste sur l'efficacité et la tolérance de RAPAMUNE à moyen et long terme. Des données issues du registre français demandé par la Commission pourront permettre de mieux appréhender le profil d'efficacité et de tolérance au long cours de RAPAMUNE.</p>
Recommandations	<p>► Demandes 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 compte tenu de la spécificité de la maladie et afin de promouvoir le bon usage de ce médicament.</p> <p>► Demandes de données La Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par RAPAMUNE en France dont l'objectif sera de décrire : <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités, - l'évolution clinique des patients, notamment le recours à la greffe pulmonaire. </p> <p>Pour répondre à cette demande, la Commission encourage le recours au registre RE-LAM-CE. Elle souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans et réévaluera le médicament à la lumière de celles-ci, notamment.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none">- AMM initiale (prévention du rejet de greffe) : 14 mars 2001- Extension indication dans la LAM : 2 août 2018 Engagement dans le cadre de l'AMM : plan de gestion de risques (version août 2018) Changement du titulaire de l'AMM de Pfizer Limited (UK) à Pfizer Europe MA EEIG (Belgique) (en attente de la décision de la commission européenne ; EMEA/H/C/000273)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste 1 Prescription initiale hospitalière de 6 mois
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L04 Immunosuppresseurs L04A Immunosuppresseurs L04AA Immunosuppresseurs sélectifs L04AA10 sirolimus

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de RAPAMUNE, à base de sirolimus, sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du traitement de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.

Les spécialités RAPAMUNE ont déjà été évaluées par la commission de la Transparence dans l'indication « chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale, en prévention du rejet d'organe ». La Commission a estimé que le service médical rendu de ces spécialités était important et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité CERTICAN (évérolimus) chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré dans le traitement préventif en transplantation rénale.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« RAPAMUNE est 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).

RAPAMUNE est indiqué en traitement de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« *Patients présentant une lymphangioléiomyomatose sporadique (S-LAM)* »

Pour les patients présentant une S-LAM, 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.

Chez la plupart des patients, la posologie peut être ajustée selon la formule suivante : nouvelle posologie de RAPAMUNE = posologie actuelle x (concentration cible/concentration actuelle).

Des ajustements posologiques fréquents de RAPAMUNE en fonction des concentrations de sirolimus mesurées hors de l'état d'équilibre peuvent entraîner un surdosage ou un sous-dosage, du fait de la longue demi-vie du sirolimus. Une fois la dose d'entretien de RAPAMUNE ajustée, elle doit être administrée pendant au moins 7 à 14 jours avant d'envisager une nouvelle modification selon la surveillance de la concentration. Lorsque la dose est stabilisée, le traitement doit être surveillé au moins tous les 3 mois.

Aucune donnée provenant d'études contrôlées pour le traitement de la S-LAM sur une durée de plus d'un an n'est disponible actuellement. Par conséquent, en cas d'utilisation à long terme le bénéfice du traitement doit être régulièrement réévalué. »

05 BESOIN MEDICAL

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^{1,2}.

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.

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 extrapulmonaires 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

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.

fonction de la rapidité d'évolution fonctionnelle respiratoire. En effet, d'après la publication de Chebib *et al.*², le déclin du VEMS serait en moyenne de 100 à 140 ml/an et constituerait un critère pronostique important.

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 de l'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. En effet, VOTUBIA 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.

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.

La LAM sporadique serait associée à l'acquisition de deux mutations somatiques des gènes TSC1 ou TSC2, la mutation TSC2 étant plus fréquemment retrouvée dans la LAM sporadique. Les mutations de TSC1 et/ou de TSC2 induisent l'activation constitutive de la voie mTOR, entraînant une activation de la prolifération des cellules de LAM. Il est à noter que les mutations de TSC1 et TSC2 ne sont toutefois pas retrouvées chez la totalité des patients^{2, 4}. La découverte de ces anomalies moléculaires a conduit à des essais thérapeutiques avec les inhibiteurs de mTOR, dont le sirolimus et l'évérolimus, chez les patientes avec angiomyolipomes et/ou LAM. Le sirolimus est par ailleurs actuellement utilisé hors-AMM dans cette indication et fait l'objet de récentes recommandations internationales⁵.

Compte tenu de ces éléments, le besoin médical n'est pas couvert dans la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.

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

⁴ Cottin V, Archer F, Khouatra C et al. Lymphangioléiomyomatose. Presse Med 2010;39:116-25.

⁵ 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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament ayant l'AMM dans la lymphangioliomyomatose 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.

06.2 Comparateurs 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.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

La spécialité RAPAMUNE dispose d'une AMM européenne, mais n'est actuellement pas prise en charge en Europe.

Une AMM a été obtenue aux Etats-Unis dans le traitement de la lymphangioliomyomatose (28/05/2015).

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

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 ; la Commission de la Transparence a rendu un avis initial en date du 28 novembre 2001. Les conclusions de la Commission ont été maintenues dans l'avis du 16 juillet 2008.

Date de l'avis (motif de la demande)	16 juillet 2008 Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données
Indication	« RAPAMUNE est indiqué en prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une transplantation rénale. 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.»
SMR	Important
ASMR (libellé)	Il n'y a pas lieu de modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu pour ces spécialités, par rapport au précédent avis de la Commission de la transparence. Rappel du niveau d'ASMR attribué dans le précédent avis (6 juillet 2005 : réévaluation suite au dépôt de nouvelles données) : <i>« En l'absence d'étude comparative et au vu de son niveau d'efficacité, la Commission estime que RAPAMUNE (sirolimus) ne présente pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité CERTICAN (évérolimus) chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré dans le traitement préventif en transplantation rénale. Elle rappelle et confirme que RAPAMUNE (sirolimus) en association aux corticoïdes est un médicament efficace avec moins d'effets néphrotoxiques qu'en association à la ciclosporine et aux corticoïdes dans le traitement préventif d'entretien chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré et chez qui l'arrêt de la ciclosporine est possible ».</i>
Etudes demandées	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription dans l'indication de la lymphangioliomyomatose sporadique, le laboratoire a déposé les données issues :

- d'une étude de phase III randomisée en double aveugle (étude MILES), ayant évalué l'efficacité et la tolérance du sirolimus par rapport à un placebo à 12 mois,
- de trois études monocentriques, en ouvert et non comparatives, ayant fait l'objet d'une publication et identifiées après une revue de la littérature.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude MILES

9.1.1.1 Méthodes

Etude	MILES ⁶
Type de l'étude	Etude de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du sirolimus dans le traitement de la lymphangioliéiomyomatose <i>L'étude comprenait un objectif secondaire indépendant : déterminer la relation entre les changements de fonction pulmonaire et certains critères secondaires de l'étude. En l'absence de hiérarchisation des critères secondaires (voir infra dans le tableau : « Principaux critères de jugement secondaires »), les éléments inhérents à cet objectif ne seront pas développés.</i>
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patiente incluse) : décembre 2006 Date de fin de suivi de la dernière patiente : décembre 2010 Etude conduite dans 13 centres dans 3 pays (Etats-Unis, Canada, Japon)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Femme, âgée de 18 ans et plus- Diagnostic de la LAM déterminé par l'un des critères suivants :<ul style="list-style-type: none">o Biopsie et résultats de la tomodensitométrie de la poitrine compatible avec une LAM ;o Résultats de la tomodensitométrie de la poitrine compatible avec une sclérose tubéreuse, un angiomyolipome, ou un épanchement pleural chyleux ;o Résultats de la tomodensitométrie de la poitrine compatible avec une LAM et un taux de VEGF-D \geq 800 pg/mL- VEMS post-bronchodilatateur \leq70% de la valeur prédite au cours de la visite d'inclusion
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Antécédents d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine, d'un AVC liés à une athérosclérose- Anomalies hématologiques ou hépatiques significatives- Infection intercurrente à l'initiation du traitement- Chirurgie récente dans les 8 semaines suivant l'initiation du traitement- Hyperlipidémie non contrôlée- Transplantation pulmonaire antérieure ou sur liste d'attente pour une greffe- Taux de créatinine > 2,5 mg/dl- Ascite chyleuse suffisamment importante pour affecter la fonction du diaphragme,- Epanchement pleural suffisamment important pour affecter la fonction pulmonaire,- Pneumothorax aigu dans les 8 semaines précédant l'inclusion- Antécédent de tumeur maligne dans les 2 années précédant l'inclusion autre que le carcinome basocellulaire ou spinocellulaire- Prise de médicaments contenant des œstrogènes dans les 30 jours précédents
Traitements étudiés/schéma de l'étude	Les patientes ont été randomisées (1:1) pour recevoir pendant 12 mois : <ul style="list-style-type: none">- du <u>sirolimus</u> à la posologie initiale de 2 mg/jour per os puis ajustement de la dose quotidienne afin de maintenir une concentration sérique de sirolimus comprise entre 5 et 15 ng/ml.- un <u>placebo</u> : 1 comprimé par jour Un prélèvement sanguin pour doser la concentration sérique de sirolimus était effectué à 3 semaines puis à 3, 6, 9, 12 et 18 mois, dans les deux groupes. Un patient du groupe placebo était contacté pour ajustement du traitement à chaque fois qu'il était nécessaire d'ajuster la dose d'un patient dans le groupe sirolimus.

⁶ Young LR, Lee HS, Inoue Y and al. Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioliéiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioliéiomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. Lancet Respir Med 2013;1:445-52

	<p>Après cette période de traitement de 12 mois, les patientes arrêtaient le sirolimus ou le placebo, et étaient suivies durant une période d'observation de 12 mois.</p> <p><u>Motifs d'arrêt précisés au protocole</u> : survenue de nouveaux infiltrats pulmonaires, chute du VEMS ou de la CVF ≥ 30 %, infections nécessitant une antibiothérapie, ulcères buccaux, pneumothorax, angiomyolipome hémorragique, chirurgie non programmée, péricardite, fièvre liée au traitement, autres symptômes significatifs tels que raccourcissement du souffle.</p> <p><u>Pas de facteurs de stratification à la randomisation</u></p> <p><u>Traitement concomitants autorisés</u> : Progestatifs oraux et parentéraux, agonistes de la gnRH, bronchodilatateurs, corticoïdes Les médicaments à base d'œstrogène et le tamoxifène n'étaient pas autorisés.</p>
Critère de jugement principal	Réponse en termes de VEMS à 12 mois défini par la différence entre le taux de variation mensuelle du VEMS (ou pente du VEMS) du groupe sirolimus et celle du groupe placebo. Le VEMS était mesuré à 3, 6, 9 et 12 mois.
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires non hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de variation mensuelle du VEMS pendant la période d'observation - variation du VEMS après les périodes de traitement et d'observation <p>Variation à 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de la capacité vitale forcée (CVF) • de la capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone (DLCO) • des mesures du volume pulmonaire • du périmètre de marche au test de marche de 6 minutes (6MWT) <p>- <u>Qualité de vie</u> :</p> <p>Variation à 12 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> • du score à l'auto-questionnaire respiratoire du Saint George's Hospital⁷ • du score à l'auto-questionnaire MOS SF-36⁸ • du score sur l'échelle visuelle analogique Euro-QOL⁹
Taille de l'échantillon	<p>Le nombre de sujets nécessaires (NSN) a été calculé à 50 par groupe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en se basant sur les résultats de l'étude de phase I/II CAST (Cincinatti Angiomyolipoma Sirolimus Trial) qui a conduit à diminuer le NSN prévu de 240 à 100 par un amendement au cours de l'étude MILES, - de façon à mettre en évidence une différence de pente du VEMS entre 0,03 et 0,07 entre les groupes entre les deux groupes sur le critère de jugement principal avec un risque α de 0,05, - avec une puissance au moins égale à 70 %, - en faisant l'hypothèse d'une corrélation intra-patient entre 0,7 et 0,9.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse intermédiaire pour efficacité sur le critère principal après que 40 patients aient fini leur traitement de 12 mois (avec un risque $\alpha=0,002$) : malgré le fait que le seuil d'efficacité défini pour arrêter l'étude précocement ait été atteint, le Comité de Surveillance (DSMB), a recommandé la poursuite de l'étude jusqu'à ce que tous les patients inclus aient terminé la visite du 12^{ème} mois (pour disposer de données complètes). - Analyse finale du critère principal après que tous les patients aient fini leur traitement de 12 mois, avec un risque $\alpha=0,0049$ (modèle linéaire à effets mixtes pour la pente et l'ordonnée à l'origine),

⁷ L'autoquestionnaire respiratoire du Saint George's Hospital est composé de 76 items répartis en 3 domaines : les symptômes de l'obstruction respiratoire (fréquence et sévérité, sur une échelle de 662,5 points), l'impact sur les activités de la vie quotidienne (sur une échelle de 1209 points), l'impact psychologique et social de la maladie (sur une échelle de 2118 points). Le score total est ensuite transformé en pourcentage.

⁸ L'auto-questionnaire MOS SF-36 (Medical Outcomes Survey-Short Form 36) est composé de 36 items répartis en 8 domaines : activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé perçue, vitalité, vie et relation avec les autres, limitations dues à l'état physique et santé psychique. Echelle de 0 (pire) à 100 (meilleur) pour chacun des 8 domaines.

⁹ Les échelles visuelles analogiques EuroQOL sont des échelles verticales de 0 à 100 mesurant la qualité de vie, la dyspnée et la fatigue.

- Analyse des critères de jugement secondaire non hiérarchisés, par modèle linéaire à effets mixtes
- Populations d'analyse :
- Analyse principale en intention de traiter prenant en compte tous les patientes recrutées,
 - Trois analyses de sensibilité :
 - Sur l'ensemble des patientes ayant des résultats sur le critère principal à 12 mois (per protocole),
 - Analyse excluant les données des patientes avec une concentration sérique du sirolimus < 5ng/mL pendant au moins 3 mois,
 - Analyse excluant les données des patientes avec valeurs aberrantes (identifiées par l'analyse des résidus provenant du modèle principal)

9.1.1.2 Résultats de l'étude de phase III MILES

► Effectifs

Au total, 89 patientes ont été randomisées dans l'étude, dont 43 patientes dans le groupe placebo et 46 dans le groupe sirolimus.

Sur ces 89 patientes, 24 ont arrêté prématurément l'étude dont 11 durant la période de 12 mois de traitement (5 étaient des patientes issues du groupe sirolimus). Les raisons principales d'arrêt ont été la poursuite du sirolimus en dehors de l'étude, au cours de la période d'observation normalement sans traitement prévue au protocole, (6 / 12 dans le groupe sirolimus et 3 / 12 dans le groupe placebo) et la présence d'une infection ou maladie intercurrente (2 / 12 dans le groupe sirolimus et 3 / 12 dans le groupe placebo).

► Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

Les caractéristiques des patientes à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes avec un âge moyen de 45,4 ans ($\pm 10,6$) et un VEMS moyen de 1367 ml (± 420) et correspondant à 48,5 % ($\pm 13,7$) de la valeur prédite, notamment (voir tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude MILES

Caractéristiques	Total (n=89)	Groupe Placebo (n=43)	Groupe Sirolimus (n=46)
Age (années)			
Moyenne (écart-type)	45,4 (10,6)	45,9 (10,3)	45,0 (10,9)
Caractéristiques cliniques			
Patientes avec sclérose tubéreuse complexe (n, %)	8 (9)	4 (9)	4 (9)
Patientes en post-ménopause (n, %)	30 (34)	16 (37)	14 (30)
Patientes avec antécédent d'angiomyolipome (n, %)	44 (49)	22 (51)	22 (48)
Patientes avec antécédent de pneumothorax (n, %)	53 (60)	29 (67)	24 (52)
Tests de la fonction pulmonaire			
Volume expiratoire maximal par seconde (VEMS, en ml)			
Moyenne (écart-type)	1367 (420)	1378 (446)	1357 (400)
Pourcentage de la valeur prédite du VEMS			
Moyenne (écart-type)	48,5 (13,8)	47,7 (14,4)	49,3 (13,3)
Capacité vitale forcée (CVF, en ml)			
Moyenne (écart-type)	2791 (692)	2909 (749)	2682 (622)
Pourcentage de la valeur prédite de la CVF			
Moyenne (écart-type)	79,7 (16,6)	80,8 (17,6)	78,7 (15,7)
Ratio VEMS/CVF			

Moyenne (écart-type)	0,5 (0,2)	0,5 (0,2)	0,5 (0,2)
Capacité pulmonaire totale			
Moyenne (écart-type)	105,2 (25,6)	106,7 (29,5)	103,8 (21,7)
Capacité fonctionnelle résiduelle (CFR, en ml)			
Moyenne (écart-type)	3000 (905)	3175 (1059)	2838 (710)
Pourcentage de la valeur prédite de la CFR			
Moyenne (écart-type)	112,5 (31,3)	116,6 (38,3)	108,7 (23,0)
% de la valeur prédictive du volume résiduel			
Moyenne (écart-type)	141,4 (59,2)	147,5 (69,3)	135,8 (48,2)
Capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO, en ml/mm Hg/min)			
Moyenne (écart-type)	10,2 (4,6)	10,4 (4,8)	10,1 (4,5)
Pourcentage de la valeur prédite du DLCO			
Moyenne (écart-type)	43,4 (19,0)	43,8 (20,6)	43,1 (17,7)
Test de marche de 6 minutes (6MWT, en mètres)			
Moyenne (écart-type)	403 (105)	399 (115)	407 (96)
Oxygénothérapie			
Utilisation continue, n (%)	28 (31)	14 (33)	14 (30)
Utilisation intermittente, n (%)	52 (58)	23 (53)	29 (63)

► Critère de jugement principal

Sur une période de 12 mois de traitement, la pente de variation mensuelle du VEMS a été significativement différente entre les groupes traités, avec une pente de variation mensuelle de -12 ml (± 2) dans le groupe placebo et de +1 ml (± 2) dans le groupe sirolimus ($p < 0,0001$).

Il est à noter 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.

► Critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha inhérente à la multiplicité des tests, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires. Ainsi, les analyses suggèrent :

- une perte du bénéfice thérapeutique consécutive à l'interruption du traitement actif, avec une pente de variation mensuelle du VEMS sur la période d'observation sans traitement (12^{ème} au 24^{ème} mois) de - 8 ml (± 3) et -14 ml (± 3) dans les groupes initialement traités par placebo et sirolimus, respectivement,
- une variation du VEMS de :
 - - 134 ml (± 182) dans le groupe placebo et + 19 ml (± 124) dans le groupe sirolimus à la fin de la période de 12 mois de traitement ;
 - - 177 ml (± 103) dans le groupe initialement traité par placebo et - 149 ml (± 174) dans le groupe initialement traité par sirolimus, à la fin du 24^{ème} mois de l'étude, c'est-à-dire après 12 mois de traitement puis 12 mois d'observation sans traitement ;
- une variation des autres tests de la fonction pulmonaire à 12 mois de :
 - - 129 ml (± 233) dans le groupe placebo et de - 97 ml (± 260) dans le groupe sirolimus pour la CVF ;
 - - 123 (± 521) et + 53 (± 335) pour la capacité résiduelle fonctionnelle respectivement ;
 - - 0,6 ($\pm 2,9$) et -0,1 ($\pm 1,5$) pour la DLCO ;
- une variation du périmètre de marche, après 12 mois de traitement, de 26 mètres (± 51) dans le groupe placebo et 24 mètres (± 60) dans le groupe sirolimus au test de marche de 6 minutes.

9.1.2 Données issues d'une revue de la littérature

Le laboratoire a fourni les données de 3 publications, identifiées et retenues au cours d'une revue de la littérature^{10, 11, 12}, mentionnant les données de 2 études en ouvert, monocentriques et non comparatives. Ces données, purement descriptives, sont d'intérêt limité.

La publication de Taveira-DaSilva *et al.*¹¹, et celle plus récente de Yao *et al.*¹⁰ (2014) décrivent une étude réalisée en Grande-Bretagne. Celle-ci a inclus prospectivement 38 patientes d'âge moyen 41 ans (± 10) à l'inclusion atteints de LAM depuis environ l'âge de 35 ans (± 9).

Les données actualisées disponibles dans la publication de Yao *et al.*¹⁰ décrivaient la modification annuelle moyenne du VEMS chez ces 38 patients qui était de -79 ml (± 3) avant l'introduction du sirolimus (estimée sur un suivi moyen de -7,2 ans ($\pm 5,1$)) et de + 25 ml (± 8) après introduction du sirolimus (sur un suivi moyen de 3,4 ans (± 2)). Sur les mêmes durées de suivi, les modifications annuelles du DLCO et de la CVF chez ces patientes ont été estimées chacune à :

- - 0,6 ml/min/mm Hg ($\pm 0,02$) et -35 ml (± 3) respectivement avant l'introduction du sirolimus ;
- + 0,2 ml/min/mm Hg ($\pm 0,05$) et + 23 ml (± 10) après introduction du sirolimus.

Dans cette étude, les données du test de marche de 6 minutes étaient disponibles pour 25 patientes : le périmètre de marche moyen de ces patientes est passé de 373 mètres (± 109) à 412 mètres (± 85) après 3,4 ans ($\pm 1,9$) de traitement en moyenne par sirolimus.

L'étude de Cai *et al.*¹² de 2014 a inclus 23 patientes, issues du même échantillon que celui de l'étude décrite dans les publications de Taveira-DaSilva *et al.*¹¹, et de Yao *et al.*¹⁰, avec pour objectif de décrire l'efficacité du sirolimus sur la circulation sanguine et urinaire de cellules LAM (avec altération génétique sur le locus TSC2 LOH). Les données ad hoc ont pu être recueillies chez 12 des 23 patientes incluses entre 2007 et 2012 : des cellules LAM avait été détectées dans le sang chez les 12 patientes et dans les urines chez 9 de ces 12 patientes. Après 2,2 ans de traitement par sirolimus en moyenne ($\pm 0,4$), des cellules LAM ont été retrouvées dans le sang chez 3 patientes sur les 12 traitées et dans les urines chez une patiente.

09.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MILES en tant que critères secondaires à l'aide notamment de 3 auto-questionnaires : l'auto-questionnaire respiratoire du Saint George's Hospital⁷, l'auto-questionnaire MOS SF-36⁸ et l'échelle visuelle analogique Euro-QOL⁹.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*,
- le pourcentage de données manquantes d'environ 70 % à 12 mois.

¹⁰ Yao J, Taveira-DaSilva AM, Jones AM and al., Sustained effects of sirolimus on lung function and cystic lung lesions in lymphangioleiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1273-82.

¹¹ Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M and Moss J. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioleiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med* 2011;154:797-805.

¹² Cai X, Pacheco-Rodriguez G, Haughey M and al. Sirolimus decreases circulating lymphangioleiomyomatosis cells in patients with lymphangioleiomyomatosis. *Chest* 2014;145:108-12.

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues de l'étude clinique MILES

Au cours de l'étude MILES, 46 patientes ont été incluses dans le groupe sirolimus et ont été traitées par une dose initiale journalière de 2 mg. La dose a ensuite été ajustée au cours de l'étude afin de maintenir une concentration sérique de sirolimus comprise entre 5 et 15 ng/ml. L'ajustement médian de la dose n'est pas connu. Le groupe placebo comprenait 43 patientes. Un total de 1 911 événements indésirables (EI) a été rapporté chez l'ensemble des patients de l'étude, avec 817 EI chez les 43 patients du groupe placebo et 1 094 EI chez les 46 patients du groupe sirolimus.

Pendant la période de 12 mois de traitement, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été notamment :

- diarrhée pour 29/46 (63 %) patients du groupe sirolimus et 15/43 (35 %) du groupe placebo,
- stomatite pour respectivement 31/46 (67 %) et 27/43 (63 %) patients,
- céphalée pour respectivement 21/46 (46 %) et 16/43 (37 %) patients,
- acné pour respectivement 23/46 (50 %) et 5/43 (12 %) patients.

De plus, les données suggèrent que les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe sirolimus :

- nausées pour respectivement 17/46 (37 %) patients et 10/43 (23 %) patients,
- douleur abdominale pour respectivement 9/46 (20 %) patients et 3/43 (7 %) patients,
- œdème périphérique pour respectivement 12/46 (26 %) patients et 4/43 (9 %) patients.

Il est à noter que parmi les paramètres biologiques évalués, le cholestérol total et les triglycérides ont été augmentés dans le groupe sirolimus.

Vingt-et-un patients ont eu au moins un événement indésirable grave (EIG) : 13 dans le groupe placebo ont eu 23 EIG et 8 du groupe sirolimus ont eu 24 EIG. Des EIG cardiaques ont été rapportés uniquement chez des patients du groupe sirolimus : péricardite avec ou sans trouble du rythme, tachycardie et surcharge volémique après embolisation d'un angiomyolipome, douleur thoracique. Des EIG broncho-pulmonaires ont été rapportés uniquement pendant les 12 premiers mois de traitement de l'étude et le plus fréquemment dans le groupe placebo : il s'agissait de 13 infiltrats pulmonaires, pour 6 patients du groupe placebo et 2 du groupe sirolimus.

Le nombre d'EIG probablement et possiblement reliés aux traitements de l'étude a été de 9 dans le groupe placebo et 5 dans le groupe sirolimus.

Le décès de deux patients est survenu au cours de l'étude dans le groupe placebo (l'un lié à une hémorragie et l'autre accidentelle).

Le nombre de patients ayant arrêté l'étude suite à un événement indésirable a été de 7 dans le groupe placebo et 5 dans le groupe sirolimus.

9.3.2 Données issues de la littérature

Dans la publication la plus récente de Yao *et al.*¹⁰ (2014), fournie par le laboratoire, parmi les 38 patientes suivies sur une période moyenne de 3,4 ans (± 2) et traitées par sirolimus à la dose moyenne de 2,4 mg/jour ($\pm 0,8$), 68 % ont eu une hypercholestérolémie, 66 % une infection respiratoire haute, 58 % une stomatite, 55 % une diarrhée, 53 % un œdème périphérique, 50 % de l'acné, 40 % une leucopénie ou des céphalées.

9.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR actuellement en vigueur et incluant l'indication LAM est le PGR version 6.4 daté du 13 juin 2018.

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

9.3.4 Données issues des PSUR et du RCP

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues des PSUR couvrant la période du 15 septembre 2014 au 14 septembre 2017

Depuis la dernière évaluation de RAPAMUNE à la Commission dans son autre indication, des modifications de RCP ont été réalisées afin d'y inclure les changements liés à la tolérance : ajout des effets indésirables « diabète », « carcinome neuroendocrine de la peau », « syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible », « perte de poids ».

09.4 Résumé & discussion

A l'appui de sa demande d'inscription pour l'extension d'indication du sirolimus dans le traitement de la lymphangioliomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire, le laboratoire a notamment déposé les résultats d'une étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo, l'étude MILES.

► 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 est à noter 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 sont 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 peuvent 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.

► Discussion

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.

Il persiste 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.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de RAPAMUNE sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, RAPAMUNE apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert.

09.5 Programme d'études

Deux études académiques dans la LAM sporadique sont en cours :

- l'une ayant pour objectif d'évaluer la tolérance et le maintien de l'efficacité du sirolimus à long terme dans le traitement de la LAM (étude MIDAS - NCT02432560 - date de fin estimée : avril 2019) ;
- l'une comparant l'utilisation du resveratrol et du sirolimus dans la LAM (étude RESULT - NCT03253913 - date de fin estimée : janvier 2020).

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 symptomatique comprend notamment :

- une prise en charge du trouble ventilatoire obstructif et de l'hypoxémie lorsqu'elle existe (bronchodilatateurs et de l'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. En effet, VOTUBIA 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.

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.

Place de RAPAMUNE

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance issues de l'étude MILES, RAPAMUNE est un traitement de première intention dans la lymphangioliomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.

La Commission précise que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues à court terme (12 mois), et qu'à ce jour il n'y a pas de donnée robuste sur l'efficacité et la tolérance de RAPAMUNE à moyen et long terme.

Des données issues du registre français demandé par la Commission pourront permettre de mieux appréhender le profil d'efficacité et de tolérance au long cours de RAPAMUNE.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

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

011.1 Service Médical Rendu

► 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 précise que les données d'efficacité et de tolérance ont été obtenues à court terme (12 mois), et qu'à ce jour il n'y a pas de donnée robuste sur l'efficacité et la tolérance de RAPAMUNE à moyen et long terme. Des données issues du registre français pourront permettre de mieux appréhender le profil d'efficacité et de tolérance de RAPAMUNE.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la lymphangioléiomyomatose sporadique au stade de fonction pulmonaire détériorée,
 - sa faible prévalence/son incidence,
 - du besoin médical non couvert à disposer de médicaments améliorant la fonction pulmonaire,
 - de la réponse partielle au besoin médical identifié, considérant la différence cliniquement pertinente en termes de pente de VEMS à 12 mois,
 - d'un impact attendu sur l'organisation des soins,
 - et malgré l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie,
- RAPAMUNE est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RAPAMUNE est important dans le traitement de la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration dans une étude de phase III de la supériorité du sirolimus par rapport au placebo, chez des patientes 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 comme cliniquement pertinente,
- l'absence de donnée robuste de 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.

011.3 Population cible

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

Le nombre de patients avec lymphangioléiomyomatose (LAM) sporadique peut être estimé à partir des données du registre français RE-LAM-CE disponibles dans la publication de Chebib *et al.* de 2015. Le nombre de patients atteints de LAM (sporadique ou associée à une sclérose tubéreuse de Bourneville) était estimé à 200. La publication mentionne de plus qu'environ 30% de ces patients ont une sclérose tubéreuse de Bourneville.

Aucune donnée n'est disponible sur le pourcentage des patients ayant une atteinte pulmonaire modérée ou une détérioration de la fonction pulmonaire.

Conclusion.

Au total, la population cible de RAPAMUNE dans cette indication est estimée à 140 patients. Il s'agit d'une surestimation car ce nombre n'est pas restreint aux patients ayant une atteinte pulmonaire modérée ou une détérioration de la fonction pulmonaire.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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.

► **Demandes 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.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite la mise en place d'un registre exhaustif des patients traités par RAPAMUNE en France dont l'objectif sera de décrire :

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

Pour répondre à cette demande, la Commission encourage le recours au registre RE-LAM-CE.

Elle souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans et réévaluera le médicament à la lumière de celles-ci, notamment.