



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/229443/2018  
EMEA/H/C/002311

## Votubia (*Everolimus*)

### Übersicht über Votubia und Begründung für die Zulassung in der EU

#### Was ist Votubia und wofür wird es angewendet?

Votubia ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung folgender gutartiger (nicht kanzeröser) Tumoren angewendet wird, die durch die genetisch bedingte Krankheit tuberöse Sklerose verursacht werden:

- subependymales Riesenzellastrozytom (SEGA), ein gutartiger Tumor des Gehirns, bei Erwachsenen und Kindern, deren Hirntumor nicht operativ entfernt werden kann;
- renales Angiomyolipom, ein gutartiger Tumor der Nieren, bei Erwachsenen, bei denen ein Risiko für Komplikationen besteht, die jedoch nicht unmittelbar operiert werden müssen.

Das Arzneimittel wird auch als Zusatzbehandlung bei Patienten ab 2 Jahren mit Anfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose verwendet, die nicht auf andere Behandlungen angesprochen haben. Votubia wird zur Behandlung von fokalen Anfällen (in einem bestimmten Teil des Gehirns ausgelöste Anfälle) verwendet, die sich möglicherweise auf das gesamte Gehirn ausbreiten (sekundäre Generalisierung).

Votubia enthält den Wirkstoff Everolimus.

Tuberöse Sklerose ist selten, und Votubia wurde am 4. August 2010 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen.

#### Wie wird Votubia angewendet?

Die Behandlung mit Votubia sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung mit der Behandlung von tuberöser Sklerose und der Kontrolle von Arzneimittelkonzentrationen im Blut besitzt. Das Arzneimittel ist als Tabletten (2,5 mg, 5 mg und 10 mg) und als lösliche Tabletten (1 mg, 2 mg, 3 mg und 5 mg) erhältlich und wird einmal täglich zur gleichen Tageszeit immer entweder mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen.

Bei SEGA und bei Anwendung als Zusatzbehandlung bei Anfällen hängt die Anfangsdosis von der Körperoberfläche (berechnet anhand der Größe und des Gewichts des Patienten) und dem Alter des Patienten ab. Für die Dosisanpassung berücksichtigt der Arzt jedoch die Konzentration des Arzneimittels im Blut des Patienten und wie gut das Arzneimittel vom Patienten vertragen wird.



Bei Patienten mit renalem Angiomyolipom beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 10 mg. Falls beim Patienten schwere Nebenwirkungen auftreten, kann der Arzt die Dosis verringern oder die Behandlung vorübergehend unterbrechen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss die Anfangsdosis möglicherweise reduziert oder eine Behandlung vermieden werden. Dies hängt von der Schwere und Art der zu behandelnden Erkrankung und dem Alter des Patienten ab. Bei der Anwendung mit anderen Arzneimitteln, z. B. als Zusatzbehandlung bei Anfällen, kann sich die Dosis zudem danach richten, welche anderen Arzneimittel eingenommen werden.

Weitere Informationen zur Anwendung von Votubia entnehmen Sie der Packungsbeilage, oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **Wie wirkt Votubia?**

Der Wirkstoff in Votubia, Everolimus, ist ein Anti-Tumor-Arzneimittel, dessen Wirkung auf der Blockade eines Enzyms mit dem Namen „mammalian Target Of Rapamycin“ (mTOR) beruht, das in Tumorzellen bei Patienten mit SEGA oder renalem Angiomyolipom verstärkt aktiv ist. Im Körper bindet Everolimus zunächst an ein Protein mit der Bezeichnung FKBP-12 im Zellinneren, um einen „Komplex“ zu bilden. Dieser Komplex blockiert dann mTOR. Da mTOR an der Kontrolle der Zellteilung und dem Wachstum von Blutgefäßen beteiligt ist, verhindert Votubia die Teilung von Tumorzellen und reduziert deren Blutversorgung. Es wird ebenso angenommen, dass mTOR eine Rolle bei Anfällen bei Patienten mit tuberöser Sklerose spielt, aber es ist noch nicht vollständig geklärt, wie das Arzneimittel gegen Anfälle wirkt.

## **Welchen Nutzen hat Votubia in den Studien gezeigt?**

Votubia erwies sich als wirksam bei der Behandlung von Patienten mit SEGA und renalem Angiomyolipom, indem es das Volumen der Tumoren reduzierte. Das Arzneimittel erwies sich ebenfalls als wirksam bei der Reduktion von fokalen Anfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose.

### **SEGA**

Bei SEGA aufgrund tuberöser Sklerose wurde Votubia in zwei Hauptstudien untersucht: An der ersten Studie nahmen 28 Erwachsene und Kinder ab drei Jahre teil. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit beruhte darauf, wie stark der Haupttumor im Gehirn der Patienten nach sechs Behandlungsmonaten geschrumpft war: Der primäre Hirntumor schrumpfte bei etwa 30 % der Patienten um die Hälfte und bei ungefähr 70 % der Patienten um rund ein Drittel. In der zweiten Studie wurde Votubia bei 117 Patienten (darunter 20 Kinder unter drei Jahren) mit Placebo (Scheinbehandlung) verglichen. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war der Anteil der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen und deren Hirntumor nach sechs Monaten Behandlung um mindestens die Hälfte geschrumpft war. Das war bei 35 % der mit Votubia behandelten Patienten (27 von 78 Patienten) der Fall, verglichen mit 0 % bei den 39 Patienten, die Placebo erhielten.

### **Renales Angiomyolipom**

Bei renalem Angiomyolipom aufgrund tuberöser Sklerose wurde Votubia in einer Studie bei 118 Erwachsenen mit Placebo verglichen. Der Hauptindikator für die Wirksamkeit war der Anteil der Patienten, die auf die Behandlung ansprachen und deren Nierentumor um mindestens die Hälfte geschrumpft war. Das war der Fall bei 42 % der mit Votubia behandelten Patienten (33 von 79), verglichen mit 0 % bei den 39 Patienten, die Placebo erhielten.

## **Fokale Anfälle**

Der Nutzen von Votubia als Zusatzbehandlung von fokalen Anfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose, die durch andere Arzneimittel nicht hinreichend unter Kontrolle sind, wurde in einer Hauptstudie gezeigt. An der Studie nahmen 366 Erwachsene und Kinder ab zwei Jahre teil. Es wurden zwei verschiedene Dosierungsschemata als Zusatzbehandlung mit Votubia (abgestimmt auf eine niedrigere oder höhere Konzentration im Blut) mit Placebo verglichen. Vor der Behandlung hatten Patienten durchschnittlich 16 bis 17 Anfälle pro Woche, wobei eine Reduktion der Anfälle von mindestens 50 % als Ansprechen galt. Dieses Ansprechen wurde bei 28 % (33 von 117 Patienten) in der Gruppe mit niedrigerer Konzentration im Blut und bei 40 % (52 von 130 Patienten) in der Gruppe mit der höheren Konzentration im Blut festgestellt, verglichen mit 15 % (18 von 119) der Patienten mit Placebo. Insgesamt wiesen die Patienten, die Votubia einnahmen, eine Reduktion von 29 % und 40 % in Bezug auf die Anzahl der Anfälle während der Behandlung auf, verglichen mit einer Verringerung von 15 % bei Patienten mit Placebo.

## **Welche Risiken sind mit Votubia verbunden?**

Sehr häufige Nebenwirkungen von Votubia (die mehr als 1 von 10 Personen betreffen können) sind Akne, Stomatitis (Entzündung der Mundschleimhaut), Infektionen der oberen Atemwege (Erkältungen), Nasopharyngitis (Entzündung des Nasen- und Rachenraums), Sinusitis (Entzündung der Nasennebenhöhlen), Husten, Pneumonie (Lungenentzündung), Harnwegsinfektion, erhöhte Cholesterinspiegel im Blut, unregelmäßige Periode (Menstruation) sowie Amenorrhoe (Ausbleiben der Periode), Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Ausschlag, Müdigkeit, Fieber und verminderter Appetit. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Votubia berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Votubia darf nicht bei Patienten angewendet werden, die überempfindlich (allergisch) gegen Everolimus, verwandte Arzneimittel wie Sirolimus und Temsirolimus oder einen der sonstigen Bestandteile sind.

## **Warum wurde Votubia in der EU zugelassen?**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur stellte fest, dass Votubia die Größe der Hirntumoren bei Erwachsenen und Kindern mit tuberöser Sklerose nachweislich reduzierte und dass dadurch vermutlich die Anzeichen und Symptome von SEGA wie etwa Krampfanfälle, Hydrozephalus (Ansammlung von Flüssigkeit im Gehirn) und erhöhter Hirndruck verringert werden. Wenngleich eine Operation die Standardbehandlung für diese Krankheit bleibt, dürften Patienten, deren Tumoren inoperabel sind, von Votubia profitieren. Bei Patienten mit renalem Angiomyolipom reduzierte Votubia nachweislich auch die Größe der Nierentumoren und hat sich bei der Anwendung als Zusatzbehandlung von Patienten mit fokalen Anfällen im Zusammenhang mit tuberöser Sklerose, die auf eine andere Behandlung nicht hinreichend angesprochen haben, als wirksam erwiesen. Die Nebenwirkungen des Arzneimittels wurden als behandelbar angesehen und waren in der Regel leicht oder mittelschwer. Daher gelangte die Agentur zu dem Schluss, dass der Nutzen von Votubia gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen.

Votubia wurde ursprünglich „unter besonderen Bedingungen“ zugelassen, da weitere Nachweise für das Arzneimittel erwartet wurden, insbesondere in Bezug auf seine Langzeitwirkungen. Da das Unternehmen die erforderlichen zusätzlichen Informationen vorgelegt hat, wurde die Einschränkung „unter besonderen Bedingungen“ aufgehoben und in eine uneingeschränkte Genehmigung umgewandelt.

## **Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Votubia ergriffen?**

Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung von Votubia, die von Angehörigen der Heilberufe und Patienten befolgt werden müssen, wurden in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufgenommen.

Wie bei allen Arzneimitteln werden Daten zur Anwendung von Votubia kontinuierlich überwacht. Gemeldete Nebenwirkungen von Votubia werden sorgfältig ausgewertet und alle notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen.

## **Weitere Informationen über Votubia**

Votubia erhielt am 2. September 2011 eine Genehmigung „unter besonderen Bedingungen“ für das Inverkehrbringen in der gesamten EU. Am 16. November 2015 wurde diese in eine uneingeschränkte Genehmigung umgewandelt.

Weitere Informationen zu Votubia finden Sie auf den Internetseiten der Agentur: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Votubia benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die Zusammenfassung des Gutachtens des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden zu Votubia finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/Rare disease designations](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designations).

Diese Übersicht wurde zuletzt im 04-2018 aktualisiert.