



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Votubia (*évérolimus*)

Aperçu de Votubia et pourquoi il est autorisé dans l'Union européenne (UE)

### Qu'est-ce que Votubia et dans quel cas est-il utilisé?

Votubia est un médicament utilisé pour le traitement des tumeurs bénignes (non cancéreuses) suivantes causées par la maladie génétique sclérose tubéreuse:

- astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA), une tumeur bénigne du cerveau, pour laquelle il est utilisé chez les adultes et les enfants dont la tumeur au cerveau ne peut être retirée chirurgicalement;
- angiomyolipome rénal, une tumeur bénigne des reins, pour laquelle il est utilisé chez les adultes qui risquent des complications, mais ne nécessitent pas de chirurgie immédiate.

Il est également utilisé en tant que traitement d'appoint chez les patients âgés de plus de deux ans et souffrant d'épisodes (crises) liés à la sclérose tubéreuse qui n'ont pas répondu à d'autres traitements. Votubia est utilisé pour les crises partielles (crises qui débutent dans une partie du cerveau), qui peuvent s'étendre ou non dans l'intégralité du cerveau (généralisation secondaire).

Votubia contient le principe actif évérolimus.

La sclérose tubéreuse est rare, et Votubia a reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares) le 4 août 2010.

### Comment Votubia est-il utilisé?

Le traitement par Votubia doit être mis en place par un médecin expérimenté dans le traitement de la sclérose tubéreuse et dans la surveillance des taux du médicament dans le sang. Le médicament est disponible sous forme de comprimés (2,5, 5, et 10 mg) et de comprimés dispersibles (1, 2, 3 et 5 mg). Il est pris par voie orale une fois par jour au même moment chaque jour, de façon constante, avec ou sans nourriture.

Pour le SEGA, et pour l'utilisation en tant que traitement d'appoint des crises, la dose de départ dépendra de la surface corporelle (calculée à partir de la taille et du poids du patient) et de l'âge du patient, mais le médecin ajustera la dose en fonction des taux du médicament dans le sang du patient et de la manière dont il le tolère.



Chez les patients souffrant d'angiomyolipome rénal, la dose recommandée est de 10 mg une fois par jour. Si les patients ressentent des effets indésirables, il peut s'avérer nécessaire que le médecin réduise la dose ou interrompe le traitement temporairement.

Il se peut qu'il faille réduire les doses de départ ou éviter le traitement chez les patients dont le foie ne fonctionne pas de façon optimale, en fonction de la gravité de leur cas et de leur âge, ainsi que de la maladie pour laquelle ils sont traités. Lorsque le médicament est pris avec d'autres médicaments, par exemple en tant que traitement d'appoint pour les crises, son dosage peut également être affecté par ces autres médicaments.

Pour plus d'informations sur les conditions d'utilisation de Votubia, voir la notice ou contacter votre médecin ou pharmacien.

## **Comment Votubia agit-il?**

Le principe actif de Votubia, l'évérolimus, est un médicament antitumoral, qui agit en bloquant une enzyme appelée «mTOR» (mammalian target of rapamycin - cible de la rapamycine chez les mammifères), dont l'activité est augmentée dans les cellules tumorales des patients présentant un SEGA ou un angiomyolipome rénal. Dans l'organisme, l'évérolimus se lie d'abord à une protéine appelée FKBP-12, présente à l'intérieur des cellules, pour former un «complexe». Ce complexe bloque ensuite la mTOR. Étant donné que la mTOR est impliquée dans le contrôle de la division cellulaire et la croissance des vaisseaux sanguins, Votubia prévient la division des cellules tumorales et réduit leur alimentation en sang. On pense que la mTOR joue également un rôle dans les crises dont souffrent les patients atteints de sclérose tubéreuse, mais on ne comprend pas parfaitement de quelle façon le médicament agit pour les prévenir.

## **Quels sont les bénéfices de Votubia démontrés au cours des études?**

Votubia s'est avéré efficace dans le traitement des patients présentant un SEGA et un angiomyolipome rénal en réduisant le volume de leurs tumeurs. Il s'est également montré efficace dans la réduction des crises partielles associées à la sclérose tubéreuse.

### **SEGA**

Dans le cas d'un SEGA causé par une sclérose tubéreuse, Votubia a fait l'objet d'une grande étude principale portant sur 28 adultes et des enfants âgés de trois ans et plus. Le principal critère d'évaluation de son efficacité était la diminution de la tumeur principale du patient après six mois de traitement: la principale tumeur cérébrale avait diminué de moitié chez approximativement 30% des patients et d'environ un tiers chez environ 70% des patients. La seconde étude portait sur 117 patients (comprenant 20 enfants âgés de moins de trois ans) et comparait Votubia au placebo (un traitement fictif). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients qui avaient répondu au traitement et dont la tumeur cérébrale avait diminué au moins de moitié après six mois de traitement. Ceci a été observé chez 35% des patients (27 patients sur 78) traités par Votubia, tandis qu'aucun effet n'a été observé chez les 39 patients sous placebo.

### **Angiomyolipome rénal**

Dans le cas d'un angiomyolipome rénal causé par une sclérose tubéreuse, Votubia a été comparé à un placebo dans une étude portant sur 118 adultes. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients qui avaient répondu au traitement et dont la tumeur rénale avait diminué au

moins de moitié, ce qui a été observé chez 42 % des patients (33 patients sur 79) traités par Votubia, tandis qu'aucun effet n'a été observé chez les 39 patients sous placebo.

### **Crises partielles**

Les bénéfices de Votubia en tant que traitement d'appoint des crises partielles liées à la sclérose tubéreuse qui n'ont pas été suffisamment contrôlées par d'autres traitements ont été démontrés dans une étude principale. Celle-ci comprenait 366 adultes et enfants âgés de deux ans et plus. Deux types différents de dosages de traitement d'appoint avec Votubia (conçus pour être présents dans le sang à des taux inférieurs ou supérieurs) ont été comparés avec le placebo. Avant le traitement, les patients avaient en moyenne 16 à 17 crises par semaine et une réduction d'au moins 50% des crises a été considérée comme la réponse au traitement. Cette réponse a été observée chez 28% (33 sur 117) des patients dans le groupe présentant un dosage inférieur du médicament dans le sang et chez 40% (52 sur 130) des patients dans le groupe présentant un dosage supérieur dans le sang, par rapport à 15% (18 sur 119) des patients sous placebo. De façon générale, les patients sous Votubia ont présenté des réductions de 29% et 40%, respectivement, du nombre de crises au cours du traitement, par rapport à 15% de réduction chez ceux sous placebo.

### **Quels sont les risques associés à l'utilisation de Votubia?**

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous Votubia (observés chez plus d'un patient sur 10) sont les suivants: acné, stomatite (inflammation de la muqueuse buccale), infections des voies respiratoires supérieures (rhumes), rhinopharyngite (inflammation du nez et de la gorge), sinusite (inflammation des sinus), toux, pneumonie (infection du poumon), infection des voies urinaires, niveaux de cholestérol élevés, menstruations (règles) irrégulières, aménorrhée (absence de règles), maux de tête, diarrhée, vomissements, éruption cutanée, fatigue, fièvre et manque d'appétit. Pour une description complète des effets indésirables observés sous Votubia, voir la notice.

Votubia ne doit pas être utilisé chez les personnes qui présentent une hypersensibilité (allergie) à l'évérolimus, aux médicaments qui y sont associés tels que le sirolimus et le temsirolimus ou à l'un des autres composants.

### **Pourquoi Votubia est-il autorisé dans l'UE?**

L'Agence européenne des médicaments a relevé que Votubia avait permis de réduire la taille des tumeurs cérébrales chez les adultes et les enfants souffrant de sclérose tubéreuse, ce qui est censé réduire les signes et les symptômes de SEGA, tels que les crises d'épilepsie, l'hydrocéphale (accumulation de liquide dans le cerveau) et l'augmentation de la pression à l'intérieur du cerveau. Bien que la chirurgie reste le traitement standard de cette maladie, Votubia est susceptible d'apporter un bénéfice aux patients dont la tumeur n'est pas opérable. Il a également été démontré que Votubia réduisait la taille des tumeurs rénales chez les patients atteints d'angiomyolipome rénal et était un traitement d'appoint bénéfique dans la gestion des crises partielles liées à la sclérose tubéreuse n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres thérapies. Les effets indésirables du médicament ont été considérés comme gérables et généralement d'intensité légère ou modérée. L'Agence a donc estimé que les bénéfices de Votubia sont supérieurs à ses risques et a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

Votubia a initialement obtenu une «autorisation conditionnelle», étant donné que d'autres données concernant ce médicament étaient attendues, notamment ses effets à long terme. La société ayant fourni les informations supplémentaires requises, l'autorisation de mise sur le marché «conditionnelle» a été requalifiée en autorisation de mise sur le marché «complète».

## **Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Votubia?**

Les recommandations et précautions à observer par les professionnels de santé et les patients pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Votubia ont été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice.

Comme pour tous les médicaments, les données sur l'utilisation de Votubia sont surveillées en permanence. Les effets secondaires rapportés avec Votubia sont soigneusement évalués et toutes les mesures nécessaires sont prises pour protéger les patients.

### **Autres informations relatives à Votubia**

Une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'UE a été délivrée pour Votubia, le 2 septembre 2011. Celle-ci a été requalifiée en autorisation de mise sur le marché complète le 16 novembre 2015.

Des informations sur Votubia sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Pour plus d'informations sur le traitement par Votubia, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Le résumé de l'avis du comité des médicaments orphelins relatif à Votubia est disponible sur le site web de l'Agence: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/Rare disease designations](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designations).

Dernière mise à jour du présent aperçu: 04-2018.