



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Votubia (*everolimus*)

Ανασκόπηση του *Votubia* και αιτιολογικό έγκρισης στην ΕΕ

Τι είναι το *Votubia* και σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται;

Το *Votubia* είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ακόλουθων καλοηθών (μη καρκινικών) όγκων που προκαλούνται από τη γενετική νόσο οζώδης σκλήρυνση:

- υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύτωμα (SEGA), καλοήθης όγκος του εγκεφάλου. Το φάρμακο χορηγείται σε ενήλικες και παιδιά όταν ο εγκεφαλικός όγκος τους δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά.
- νεφρικό αγγειομυολίπωμα, καλοήθης όγκος των νεφρών. Το φάρμακο χορηγείται σε ενήλικες που διατρέχουν κίνδυνο επιπλοκών, αλλά δεν χρειάζονται άμεση χειρουργική επέμβαση.

Το φάρμακο χρησιμοποιείται επίσης ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς από την ηλικία των 2 ετών με επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς) που οφείλονται σε οζώδη σκλήρυνση, οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλες θεραπείες. Το *Votubia* χορηγείται για τη θεραπεία εστιακών κρίσεων (επιληπτικές κρίσεις που ξεκινούν από συγκεκριμένο τμήμα του εγκεφάλου), οι οποίες ενδέχεται να εξαπλωθούν και να προσβάλουν ολόκληρο τον εγκέφαλο ή ενδέχεται να μην εξαπλωθούν (δευτερογενής γενίκευση).

Το *Votubia* περιέχει τη δραστική ουσία *everolimus*.

Η οζώδης σκλήρυνση είναι «σπάνια» και το *Votubia* χαρακτηρίστηκε «ορφανό φάρμακο» (φάρμακο που χρησιμοποιείται σε σπάνιες ασθένειες) στις 4 Αυγούστου 2010.

Πώς χρησιμοποιείται το *Votubia*;

Η έναρξη της θεραπείας με *Votubia* πρέπει να πραγματοποιείται από γιατρό με εμπειρία στη θεραπεία της οζώδους σκλήρυνσης και στην παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα. Διατίθεται σε μορφή δισκίων (2,5, 5 και 10 mg) και διασπειρόμενων δισκίων (1, 2, 3 και 5 mg) και λαμβάνεται από το στόμα μία φορά την ημέρα, την ίδια ώρα κάθε ημέρα, σταθερά με ή χωρίς τροφή.

Για το SEGA, και για χρήση του φαρμάκου ως συμπληρωματική θεραπεία σε επιληπτικές κρίσεις, η δόση έναρξης εξαρτάται από την επιφάνεια σώματος (η οποία υπολογίζεται βάσει του ύψους και του βάρους του ασθενούς) και από την ηλικία του, ωστόσο ο γιατρός θα προσαρμόζει τη δόση με βάση τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα του ασθενούς και την ανοχή του ασθενούς στο φάρμακο.



Σε ασθενείς με νεφρικό αγγειομυολίπωμα, η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg μία φορά την ημέρα. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ενδεχομένως ο γιατρός να πρέπει να ελαττώσει τη δόση ή να διακόψει τη θεραπεία προσωρινά.

Η δόση έναρξης ενδέχεται να πρέπει να μειωθεί ή να αποφευχθεί η θεραπεία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης, την ηλικία του ασθενούς και την πάθηση για την οποία χορηγείται η θεραπεία. Όταν το φάρμακο χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, π.χ. ως συμπληρωματική θεραπεία για επιληπτικές κρίσεις, ενδέχεται να επηρεαστεί η δόση και από τα άλλα φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Votubia, συμβουλευθείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης ή επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πώς δρα το Votubia;

Η δραστική ουσία του Votubia, η everolimus, είναι φάρμακο για την καταπολέμηση όγκων, το οποίο δρα αναστέλλοντας ένα ένζυμο που ονομάζεται «στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά» (mTOR), το οποίο παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα στα καρκινικά κύτταρα ασθενών με SEGA ή νεφρικό αγγειομυολίπωμα. Στον οργανισμό, η everolimus προσκολλάται αρχικά σε μια πρωτεΐνη καλούμενη FKBP-12, η οποία βρίσκεται στο εσωτερικό των κυττάρων και δημιουργεί ένα «σύμπλοκο». Το σύμπλοκο αυτό, στη συνέχεια, αναστέλλει την πρωτεΐνη mTOR. Επειδή η mTOR συμμετέχει στον έλεγχο της κυτταρικής διαίρεσης και στην ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων, το Votubia προλαμβάνει τη διαίρεση των κυττάρων του όγκου και περιορίζει την παροχή αίματος σε αυτά. Η mTOR θεωρείται επίσης ότι συμμετέχει στις επιληπτικές κρίσεις που εμφανίζονται σε ασθενείς με οζώδη σκλήρυνση, αλλά δεν έχει γίνει ακόμη πλήρως κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο το φάρμακο τις αποτρέπει.

Ποιο είναι το όφελος του Votubia σύμφωνα με τις μελέτες;

Το Votubia καταδείχτηκε αποτελεσματικό στη θεραπεία ασθενών με SEGA και νεφρικό αγγειομυολίπωμα, επιφέροντας συρρίκνωση των όγκων. Αποδείχθηκε επίσης αποτελεσματικό στη μείωση των εστιακών κρίσεων που σχετίζονται με οζώδη σκλήρυνση.

SEGA

Όσον αφορά το SEGA που οφείλεται σε οζώδη σκλήρυνση, το Votubia μελετήθηκε σε δύο κύριες μελέτες. Στην πρώτη μελέτη μετείχαν 28 ενήλικες και παιδιά ηλικίας τριών ετών και άνω. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν ο βαθμός συρρίκνωσης του κύριου εγκεφαλικού όγκου των ασθενών μετά από έξι μήνες θεραπείας: ο κύριος εγκεφαλικός όγκος συρρικνώθηκε κατά το ήμισυ στο 30% περίπου των ασθενών και κατά το ένα τρίτο περίπου στο 70% των ασθενών. Στη δεύτερη μελέτη μετείχαν 117 ασθενείς (μεταξύ άλλων 20 παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών) και το Votubia συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία). Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία και των οποίων οι εγκεφαλικοί όγκοι συρρικνώθηκαν τουλάχιστον κατά το ήμισυ μετά από έξι μήνες θεραπείας. Αυτό συνέβη στο 35% των ασθενών (27 από τους 78 ασθενείς) που έλαβαν Votubia, σε σύγκριση με μηδενική συρρίκνωση στους 39 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Νεφρικό αγγειομυολίπωμα

Όσον αφορά το νεφρικό αγγειομυολίπωμα που οφείλεται σε οζώδη σκλήρυνση, το Votubia συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο σε μία μελέτη στην οποία μετείχαν 118 ενήλικες. Ο βασικός δείκτης μέτρησης της αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία και των οποίων

οι νεφρικοί όγκοι συρρικνώθηκαν τουλάχιστον κατά το ήμισυ. Αυτό παρατηρήθηκε στο 42% των ασθενών (33 από τους 79 ασθενείς) που έλαβαν Votubia, σε σύγκριση με μηδενική συρρίκνωση στους 39 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Εστιακές επιληπτικές κρίσεις

Τα οφέλη του Votubia ως συμπληρωματική θεραπεία των εστιακών επιληπτικών κρίσεων που οφείλονται σε οζώδη σκλήρυνση και δεν έχουν ελεγχθεί επαρκώς με άλλες θεραπείες καταδείχθηκαν σε μία κύρια μελέτη. Στη μελέτη συμμετείχαν 366 ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω. Δύο διαφορετικά δοσολογικά σχήματα της συμπληρωματικής θεραπείας με Votubia (προσαρμοσμένα για να δίνουν χαμηλότερα ή υψηλότερα επίπεδα στο αίμα) συγκρίθηκαν με εικονικό φάρμακο. Πριν από τη θεραπεία οι ασθενείς είχαν 16 έως 17 επιληπτικές κρίσεις ανά εβδομάδα κατά μέσο όρο και θεωρήθηκε ως ανταπόκριση η μείωση των επιληπτικών κρίσεων τουλάχιστον κατά 50%. Παρατηρήθηκε ανταπόκριση στο 28% (33 από τους 117 ασθενείς) στην ομάδα με τα χαμηλότερα επίπεδα στο αίμα και στο 40% (52 από τους 130 ασθενείς) στην ομάδα με τα υψηλότερα επίπεδα στο αίμα, σε σύγκριση με το 15% (18 από τους 119) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Συνολικά, οι ασθενείς που έλαβαν Votubia είχαν μείωση αντίστοιχα 29% και 40% στον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σε σύγκριση με μείωση κατά 15% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ποιοι κίνδυνοι συνδέονται με το Votubia;

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του Votubia (εμφανίζονται σε περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς) είναι ακμή, στοματίτιδα (φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου), λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (κρυολογήματα), ρινοφαρυγγίτιδα (φλεγμονή της μύτης και του φάρυγγα), παραρρινοκολπίτιδα (φλεγμονή των παραρρινίων κόλπων), βήχας, πνευμονία (λοίμωξη των πνευμόνων), λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα, ακανόνιστη εμμηνορρυσία (έμμηνος κύκλος) και αμηνόρροια (απουσία εμμήνου ρύσης), πονοκέφαλος, διάρροια, έμετος, εξάνθημα, κόπωση, πυρετός και μειωμένη όρεξη. Ο πλήρης κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Votubia περιλαμβάνεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Το Votubia δεν πρέπει να χορηγείται σε άτομα που παρουσιάζουν υπερευαισθησία (αλλεργία) στην ουσία everolimus, σε συναφή φάρμακα όπως η sirolimus και η temsirolimus ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του φαρμάκου.

Για ποιους λόγους εγκρίθηκε το Votubia στην ΕΕ;

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων επεσήμανε ότι, το Votubia καταδείχτηκε αποτελεσματικό στη μείωση του μεγέθους των εγκεφαλικών όγκων σε ενήλικες και παιδιά με οζώδη σκλήρυνση και ότι, κατ'επέκταση, αναμένεται να μειώσει τις ενδείξεις και τα συμπτώματα του SEGA, όπως κρίσεις, υδροκέφαλο (συσσώρευση υγρού στον εγκέφαλο) και αυξημένη πίεση στο εσωτερικό του εγκεφάλου. Παρότι η χειρουργική επέμβαση παραμένει η συνήθης θεραπεία για τη συγκεκριμένη πάθηση, το Votubia αναμένεται να ωφελήσει ασθενείς των οποίων ο όγκος δεν μπορεί να χειρουργηθεί. Το Votubia έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει το μέγεθος των νεφρικών όγκων σε ασθενείς με νεφρικό αγγειομυολίπωμα και αποδείχθηκε επωφελές και ως συμπληρωματική θεραπεία για την αντιμετώπιση εστιακών επιληπτικών κρίσεων που οφείλονται σε οζώδη σκλήρυνση και δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς σε άλλες θεραπείες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου θεωρήθηκαν διαχειρίσιμες και, εν γένει, ήταν ήπιες έως μέτριες. Συνεπώς, ο Οργανισμός κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη του Votubia υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το εν λόγω φάρμακο.

Στο Votubia χορηγήθηκε αρχικά «έγκριση υπό όρους», διότι αναμένονταν περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φάρμακο, ιδίως όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις του. Μετά την υποβολή των απαραίτητων πρόσθετων πληροφοριών από την παρασκευάστρια εταιρεία, η ένδειξη της χορήγησης «έγκριση υπό όρους» μετατράπηκε σε «πλήρη έγκριση».

Ποια μέτρα λαμβάνονται για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Votubia;

Στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο φύλλο οδηγιών χρήσης συμπεριλήφθηκαν συστάσεις και πληροφορίες για τις κατάλληλες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας και τους ασθενείς για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του Votubia.

Όπως για όλα τα φάρμακα, τα δεδομένα για τη χρήση του Votubia τελούν υπό συνεχή παρακολούθηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται για το Votubia θα αξιολογούνται προσεκτικά και θα λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα για την προστασία των ασθενών.

Λοιπές πληροφορίες για το Votubia

Το Votubia έλαβε άδεια κυκλοφορίας υπό όρους, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ στις 2 Σεπτεμβρίου 2011. Η εν λόγω άδεια μετατράπηκε σε πλήρη άδεια κυκλοφορίας στις 16 Νοεμβρίου 2015.

Περισσότερες πληροφορίες για το Votubia διατίθενται στον διαδικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη θεραπεία με το Votubia, διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης (συμπεριλαμβάνεται επίσης στην EPAR) ή επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η περίληψη της γνώμης της επιτροπής ορφανών φαρμάκων για το Votubia διατίθεται στον δικτυακό τόπο του Οργανισμού, στη διεύθυνση ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designations.

Τελευταία ενημέρωση της ανασκόπησης: 04-2018.