



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Votubia (*everolimus*)

Een overzicht van Votubia en waarom het is geregistreerd in de EU

Wat is Votubia en wanneer wordt het voorgeschreven?

Votubia is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van de volgende goedaardige tumoren (tumoren die geen kanker zijn) die door de genetische aandoening tubereuze sclerose zijn veroorzaakt:

- subependymaal reuscelastrocytoom (SEGA), een goedaardige hersentumor. In dit geval wordt het middel gebruikt bij volwassenen en kinderen bij wie de hersentumor niet operatief kan worden verwijderd;
- renaal angiomyolipoom, een goedaardige niertumor. In dit geval wordt het middel gebruikt bij volwassenen die een risico op complicaties lopen maar niet meteen hoeven te worden geopereerd.

Het geneesmiddel wordt ook gebruikt als aanvullende behandeling bij patiënten van twee jaar en ouder met epileptische aanvallen die verband houden met tubereuze sclerose, wanneer deze patiënten niet op andere behandelingen hebben gereageerd. Votubia wordt gebruikt voor partieel beginnende aanvallen (aanvallen die in één deel van de hersenen ontstaan), die zich al dan niet tot het hele hersengebied kunnen uitbreiden (secundaire generalisatie).

Votubia bevat de werkzame stof everolimus.

Tubereuze sclerose is zeldzaam, en Votubia werd op 4 augustus 2010 aangewezen als 'weesgeneesmiddel' (een geneesmiddel voor zeldzame aandoeningen).

Hoe wordt Votubia gebruikt?

De behandeling met Votubia moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met tubereuze sclerose en in de bewaking van het gehalte van geneesmiddelen in het bloed. Het middel is beschikbaar in de vorm van tabletten (2,5, 5 en 10 mg) en dispergeerbare tabletten (1, 2, 3 en 5 mg), en wordt eenmaal daags steeds op hetzelfde tijdstip ingenomen via de mond, en steeds met of zonder voedsel.

In het geval van SEGA en bij gebruik als aanvullende behandeling voor aanvallen is de aanvangsdosis afhankelijk van het lichaamsoppervlak (berekend aan de hand van de lengte en het gewicht van de patiënt) en de leeftijd van de patiënt, maar de arts zal de dosis aanpassen op basis van de



concentratie van het geneesmiddel in het bloed van de patiënt en hoe goed hij of zij het middel verdraagt.

Bij patiënten met renaal angiomyolipoom is de aanbevolen dosis 10 mg eenmaal daags. Indien de patiënten ernstige bijwerkingen ondervinden, kan de arts de dosis verminderen of de behandeling tijdelijk onderbreken.

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie moet de aanvangsdosis mogelijk worden verlaagd of behandeling worden vermeden, afhankelijk van hoe sterk de leverfunctie is verminderd, de leeftijd van de patiënt en de aandoening waarvoor hij of zij in behandeling is. Bij gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen, bijvoorbeeld als aanvullende behandeling voor aanvallen, kan de dosering ook afhangen van de andere geneesmiddelen die de patiënt neemt.

Zie de bijsluiter of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over het gebruik van Votubia.

Hoe werkt Votubia?

De werkzame stof in Votubia, everolimus, is een antitumormiddel dat het enzym 'mammalian target of rapamycin' (mTOR) blokkeert. Dit enzym vertoont een verhoogde activiteit in de tumorcellen van patiënten met SEGA of renaal angiomyolipoom. In het lichaam bindt everolimus zich eerst aan het eiwit FKBP-12, dat in cellen voorkomt en waarmee het een 'complex' vormt. Dit complex blokkeert vervolgens mTOR. Aangezien mTOR een rol speelt bij de controle van celdeling en de groei van bloedvaten, voorkomt Votubia dat tumorcellen zich delen en verlaagt het hun bloedtoevoer. mTOR speelt vermoedelijk ook een rol in de aanvallen bij patiënten met tubereuze sclerose, al is niet volledig duidelijk hoe het geneesmiddel deze aanvallen voorkomt.

Welke voordelen bleek Votubia tijdens de studies te hebben?

Votubia bleek werkzaam voor de behandeling van patiënten met SEGA en renaal angiomyolipoom omdat het volume van de tumoren bleek te slinken. Het middel bleek ook effectief voor het verminderen van partieel beginnende aanvallen die verband houden met tubereuze sclerose.

SEGA

Voor SEGA veroorzaakt door tubereuze sclerose werd Votubia onderzocht in twee grote onderzoeken. Het eerste onderzoek betrof 28 volwassenen en kinderen van drie jaar en ouder. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was de mate waarin de grootste hersentumor van de patiënten na zes maanden behandeling was geslonken. Bij circa 30% van de patiënten slonk de grootste hersentumor met de helft en bij circa 70% van de patiënten met ongeveer een derde. De tweede studie betrof 117 patiënten (onder wie 20 kinderen jonger dan drie jaar) en vergeleek Votubia met placebo (een schijnbehandeling). De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was het aantal patiënten dat op de behandeling reageerde en bij wie de hersentumor na zes maanden behandeling met minstens de helft was geslonken. Dit was het geval bij 35% van de patiënten (27 van de 78) die Votubia kregen, tegenover geen van de 39 patiënten uit de placebogroep.

Renaal angiomyolipoom

Voor door tubereuze sclerose veroorzaakt renaal angiomyolipoom werd Votubia vergeleken met placebo in één onderzoek onder 118 volwassenen. De voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid was het aantal patiënten dat op de behandeling reageerde en bij wie de hersentumor met minstens de

helft slonk. Dit was het geval bij 42% van de patiënten (33 van de 79) die Votubia kregen, tegenover geen van de 39 patiënten uit de placebogroep.

Partieel beginnende aanvallen

De voordelen van Votubia als aanvullende behandeling voor partieel beginnende aanvallen die verband houden met tubereuze sclerose en die niet voldoende onder controle kunnen worden gekregen met andere behandelingen, werden aangetoond in één hoofdstudie, die betrekking had op 366 volwassenen en kinderen van twee jaar en ouder. Twee verschillende doseringen van Votubia als aanvullende behandeling (aangepast om een lagere of hogere concentratie in het bloed te verkrijgen) werden er vergeleken met placebo. Vóór de behandeling hadden de patiënten gemiddeld 16 tot 17 aanvallen per week. Een daling hiervan met minstens 50% werd beschouwd als een goede respons op de behandeling. Een dergelijke respons werd waargenomen bij 28% van de patiënten (33 van de 117) uit de groep met een lagere concentratie in het bloed en bij 40% van de patiënten (52 van de 130) uit de groep met een hogere concentratie, tegenover 15% van de patiënten uit de placebogroep (18 van de 119). Het aantal aanvallen daalde tijdens de behandeling globaal genomen met respectievelijk 29 en 40% bij de patiënten die Votubia kregen, tegenover een daling met 15% bij de patiënten uit de placebogroep.

Welke risico's houdt het gebruik van Votubia in?

De meest voorkomende bijwerkingen van Votubia (waargenomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten) zijn acne, stomatitis (ontsteking van het mondslijmvlies), infecties van de bovenste luchtwegen (verkoudheden), nasofaryngitis (keel- en neusontsteking), sinusitis (bijholteontsteking), hoesten, pneumonie (longontsteking), urineweginfecties, verhoogde cholesterolwaarden in het bloed, een onregelmatige menstruatie en het uitblijven van de menstruatie, hoofdpijn, diarree, braken, huiduitslag, vermoeidheid, koorts en verminderde eetlust. Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen van Votubia.

Votubia mag niet worden gebruikt bij patiënten die overgevoelig (allergisch) zijn voor everolimus, voor verwante geneesmiddelen zoals sirolimus en temsirolimus, of voor enig ander bestanddeel van het middel.

Waarom is Votubia geregistreerd in de EU?

Het Europees Geneesmiddelenbureau merkte op dat aangetoond is dat Votubia de omvang van hersentumoren bij volwassenen en kinderen met tubereuze sclerose vermindert en dat daardoor naar verwachting de tekenen en symptomen van SEGA afnemen, zoals aanvallen, ophoping van vocht in de hersenen en een verhoogde druk in de hersenen. Hoewel een chirurgische ingreep de standaardbehandeling voor deze aandoening zal blijven, verwacht men dat patiënten met een inoperabele tumor baat zullen hebben bij Votubia. Er is ook aangetoond dat Votubia de omvang van niertumoren verkleint bij patiënten met renaal angiomyolipoom en dat het een gunstig effect heeft als aanvullende behandeling voor partieel beginnende aanvallen die verband houden met tubereuze sclerose en die niet voldoende onder controle kunnen worden gekregen met andere behandelingen. De bijwerkingen van het geneesmiddel worden als beheersbaar beschouwd en waren over het algemeen licht tot matig van aard. Het Bureau heeft daarom geconcludeerd dat de voordelen van Votubia groter zijn dan de risico's en heeft geadviseerd een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen van dit middel.

Aan Votubia was aanvankelijk 'voorwaardelijke registratie' verleend omdat er meer informatie over het geneesmiddel moest volgen, met name wat de effecten op lange termijn betreft. Aangezien de firma

de noodzakelijke aanvullende informatie heeft verstrekt, werd de voorwaardelijke goedkeuring omgezet in een volledige registratie.

Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Votubia te waarborgen?

Aanbevelingen en voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten in acht moeten nemen voor een veilig en doeltreffend gebruik van Votubia zijn opgenomen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter.

Zoals voor alle geneesmiddelen worden gegevens over het gebruik van Votubia continu gemonitord. Bijwerkingen waargenomen voor Votubia worden nauwkeurig geëvalueerd en indien nodig wordt actie genomen om patiënten te beschermen.

Overige informatie over Votubia

Votubia heeft op 2 september 2011 een in de hele EU geldige voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen gekregen. Deze is op 16 november 2015 omgezet in een volwaardige handelsvergunning.

Meer informatie over Votubia is te vinden op de website van het Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports). Lees de bijsluiter (ook onderdeel van het EPAR) of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over de behandeling met Votubia.

De samenvatting van het advies van het Comité voor weesgeneesmiddelen over Votubia is te vinden op de website van het Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designations](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designations).

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 04-2018.