

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

## VOTUBIA (évérolimus), inhibiteur de la mTOR

### Progrès thérapeutique important dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville lorsqu'il n'est pas immédiatement éligible à une résection chirurgicale

#### L'essentiel

- ▶ VOTUBIA (évérolimus) a l'AMM à partir de l'âge de 3 ans dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), chez les patients qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas éligibles à une résection chirurgicale du SEGA.
- ▶ VOTUBIA s'est montré supérieur au placebo pour la réduction du volume du SEGA, mais n'a pas démontré d'efficacité sur les symptômes liés à la maladie.
- ▶ Son intérêt thérapeutique est important uniquement chez les patients qui ne sont pas immédiatement éligibles à une résection chirurgicale de l'astrocytome. Il n'est donc pas une alternative mais un traitement de préparation à la chirurgie.

#### Stratégie thérapeutique

- La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie génétique de transmission autosomique dominante, caractérisée par la survenue dans divers organes de tumeurs bénignes (hamartomes), dues à des anomalies de cellules embryonnaires. Le système nerveux central, la peau, les reins, le cœur et les poumons sont préférentiellement affectés. Les manifestations neurologiques telles que crises d'épilepsie, troubles mentaux et retard intellectuel dominent le tableau clinique.
- Les astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (SEGA) sont des tumeurs cérébrales gliales de bas grade. Ils sont exclusivement localisés au niveau des trous de Monro et leur caractère bénin est constant. Cependant ces tumeurs entraînent un risque d'hydrocéphalie, source de complications sévères et de mise en jeu du pronostic vital. Malgré un potentiel évolutif lent, ces tumeurs doivent être enlevées afin d'éviter que leur effet propre s'ajoute aux déficits fonctionnels liés à la sclérose tubéreuse de Bourneville. Leur prise en charge repose principalement sur une résection chirurgicale. Dans 90 à 95 % des cas, l'ablation complète ou quasi complète du ou des SEGA est possible.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
Contrairement à la chirurgie du SEGA, qui est curative, VOTUBIA est un traitement palliatif qui réduit le volume des SEGA sans les détruire totalement. Il n'est donc pas une alternative à la chirurgie. Par ailleurs, l'arrêt du médicament conduit à une reprise de la croissance tumorale, nécessitant un traitement chronique alors que le risque d'une dose cumulative élevée est inconnu. De ce fait, selon les experts, VOTUBIA devrait être réservé à des cas évolués de SEGA, dont il rendrait la résection chirurgicale plus simple et plus complète.

#### Données cliniques

L'évérolimus a été évalué dans une étude non comparative et dans une étude *versus* placebo chez des patients avec astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes (SEGA) associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

- Dans l'étude non comparative (28 patients), après 6 mois de traitement, l'évérolimus a été associé à une réduction du volume médian du SEGA par rapport à l'inclusion (critère principal) de 0,83 cm<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ) et à une réduction du volume du SEGA considérée comme cliniquement pertinente ( $\geq 30\%$ ) chez 75 % des patients. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, compte tenu du caractère non comparatif et du faible effectif de cette étude.

- Dans l'étude *versus* placebo (117 patients), après six mois de traitement, une analyse préliminaire a montré que le pourcentage de répondeurs (réduction  $\geq 50$  % du volume du SEGA, absence d'aggravation d'autres lésions que le SEGA visé, de nouveaux SEGA  $\geq 1$  cm de long, de nouvelle hydrocéphalie ou de signe d'aggravation) a été plus élevé avec évérolimus qu'avec placebo : 34,6 % *versus* 0, soit une différence de 34,6 [15,1 ; 52,4].  
Ces résultats intermédiaires doivent également être interprétés avec prudence et devront être confirmés par l'analyse finale des résultats prévue pour septembre 2012.
- L'efficacité de l'évérolimus n'a été démontrée que sur la variation du volume du SEGA et non sur l'amélioration des symptômes liés à la maladie.
- Les événements indésirables ont été plus fréquents avec évérolimus (83,3 %) qu'avec placebo (43,6 %). Les effets indésirables de fréquence  $> 6$  % et plus souvent observés avec évérolimus qu'avec placebo ont été : stomatites (30,8 % vs 12,8 %), hypercholestérolémie (6,4 % vs 2,6 %) et asthénie (6,4 % vs 0).

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par VOTUBIA est important.
- Compte tenu de l'efficacité de VOTUBIA dans la réduction du volume des astrocytomes sous-épendymaires à cellules géantes associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients âgés de 3 ans et plus, VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* importante (ASMR II) dans la prise en charge des patients qui ne sont pas immédiatement éligibles à une résection chirurgicale de ces astrocytomes.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

