

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **VOTUBIA** (évérolimus), inhibiteur de protéine tyrosine kinase



**Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.**

### L'essentiel

- ▶ VOTUBIA a l'AMM en association chez les patients ( $\geq 2$  ans) ayant des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).
- ▶ VOTUBIA a été supérieur au placebo sur la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie à 3 mois chez des patients atteints de STB avec une épilepsie partielle pharmacorésistante à une association de 2 ou 3 antiépileptiques. Cet effet semble se maintenir après 1 an de traitement.
- ▶ Les effets indésirables les plus fréquents sont : stomatites, ulcérations de la bouche diarrhée, avec une incertitude sur la tolérance au long terme dans une population jeune.

### Indication préexistante \*

VOTUBIA a aussi l'AMM chez les patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une STB.

### Stratégie thérapeutique

- La STB est une maladie génétique de transmission autosomique dominante caractérisée par la survenue, dans divers organes, de tumeurs bénignes, dues à des anomalies des cellules embryonnaires. Les manifestations neurologiques, telles que, crises d'épilepsie, troubles mentaux et retard intellectuel, dominent le tableau clinique. Un taux de 85% des patients présentent une épilepsie d'apparition précoce (spasmes infantiles et/ou convulsions focales).
- Chez le patient atteint de STB avec des crises focales, sont recommandés :
  - en 1<sup>ère</sup> ligne : le vigabatrin chez les patients âgés de moins de 1 an, associé à un autre antiépileptique qui augmente l'inhibition GABAergique chez ceux âgés d'au moins 1 an,
  - en 2<sup>ème</sup> ligne : la chirurgie, dont le succès dépend de la localisation précise du foyer épileptique et du caractère focal des crises. La chirurgie est préconisée chez les patients insuffisamment contrôlés par 2 antiépileptiques et avec un foyer épileptogène unique et identifiable. Le taux de succès de la chirurgie est compris entre 25 et 90%.
  - en 3<sup>ème</sup> ligne : un régime cétogène, une stimulation du nerf vague et d'autres antiépileptiques utilisés pour les crises focales.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**  
Chez les patients âgés d'au moins 2 ans, atteints de STB, VOTUBIA peut être utilisé en association aux antiépileptiques classiques, lorsque l'épilepsie devient pharmacorésistante (c'est-à-dire après échec de  $\geq 2$  antiépileptiques).  
Chez les patients éligibles à la chirurgie, à savoir les patients avec un foyer épileptogène unique et identifiable, VOTUBIA n'est pas une alternative à la chirurgie et son utilisation ne doit pas retarder une décision chirurgicale.

\* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication

## Données cliniques

- Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, a comparé la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie dans 2 groupes de doses d'évérolimus (concentrations plasmatiques résiduelles 3 à 7 ng/ml et 9 à 15 ng/ml) par rapport à un groupe placebo, chez des patients atteints de STB avec une épilepsie partielle pharmacorésistante à 2 (41,3% des patients) ou 3 (47,3% des patients) antiépileptiques en association. Un total de 366 patients a été randomisé dont 117 patients dans le groupe évérolimus "3 à 7 ng/ml", 130 patients dans le groupe évérolimus "9 à 15 ng/ml" et 119 patients dans le groupe placebo. L'AMM prévoit une concentration plasmatique résiduelle de 5 à 15 ng/ml. Les patients étaient âgés en moyenne de 12,6 ans. Près de 20% des patients avaient antérieurement eu une intervention chirurgicale pour traiter l'épilepsie. Au cours de la période d'entretien de 12 semaines, l'évérolimus + antiépileptiques, a été significativement plus efficace que le placebo + antiépileptiques sur la proportion de patients répondeurs (critère de jugement principal) : groupes évérolimus 3-7 ng/ml (28,2%) et évérolimus 9-15 ng/ml (40,0%), groupe placebo (15,1%, respectivement  $p=0,008$  et  $p<0,001$ ). La réduction de la fréquence hebdomadaire des crises a été plus élevée dans les groupes évérolimus 3-7 ng/ml (18,0%) et évérolimus 9-15 ng/ml (34,2%) que celle dans le groupe placebo (4,7%, respectivement  $p=0,003$  et  $p<0,001$ ). Les résultats de l'étude d'extension jusqu'à 54 semaines suggèrent un maintien de l'efficacité. Les résultats de qualité de vie, non interprétables, ne permettent pas de conclure sur une éventuelle amélioration sous traitement par évérolimus.
- Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'évérolimus dans l'étude clinique ont été stomatites, ulcérations de la bouche et diarrhées.

## Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par VOTUBIA est important.
- VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu\*\* mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes à plus de 2 antiépileptiques, avec ou sans généralisation secondaire, associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 13 juin 2018 (CT-16027)  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* 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 collectivité.

\*\* 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 »