

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

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



**Intérêt clinique important dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes et dans l'angiomyolipome rénal tous deux associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville et progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge de ces maladies.**

### **L'essentiel**

- ▶ VOTUBIA a l'AMM chez les patients ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) et chez les patients ayant un angiomyolipome rénal, tous deux associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).
- ▶ Les données de suivi de 2 études suggèrent un maintien de la réduction du volume des SEGA ou des AML selon l'analyse finale après de 4 ans de suivi médian.
- ▶ Les résultats de 2 études observationnelles sur registre n'apportent pas de réponse précise en termes de proportion de patients devenus secondairement opérables, ni sur la stratégie thérapeutique optimale des tumeurs liées à la STB comprenant VOTUBIA et la chirurgie.
- ▶ Le profil de tolérance connu de VOTUBIA n'est pas modifié.

### **Indications préexistantes\***

- VOTUBIA a aussi l'AMM en association chez les patients (>2 ans) chez qui des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une STB.

### **Stratégie thérapeutique**

- La résection chirurgicale à visée curative des SEGA est le traitement de choix, en cas de complications ou de risque de complications du fait de la taille ou de la localisation de la lésion.
- L'embolisation est proposée en 1<sup>ère</sup> intention si un traitement préventif d'un AML asymptomatique est décidé. La chirurgie peut être proposée en cas d'échec de l'embolisation ou dans certains cas particuliers. Les AML hémorragiques sont une situation clinique d'urgence pour lesquels l'embolisation artérielle est proposée en 1<sup>ère</sup> intention. Lorsque celle-ci n'est pas possible ou que la taille de l'angiomyolipome est supérieure à 5 cm, la néphrectomie partielle peut être proposée et doit être la plus conservatrice possible. L'angiomyolipome rénal asymptomatique < 4 cm de diamètre ne justifie pas de traitement systématique, à moins que des symptômes ne surviennent. Il doit être suivi par échographie annuelle.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**  
VOTUBIA est un traitement à visée palliative dans l'arsenal thérapeutique des SEGA et des AML. Dans ces 2 indications, VOTUBIA n'est pas une alternative à la chirurgie.  
Dans les SEGA, il peut être proposé :
  - pour préparer la chirurgie dans certains cas évolués difficiles à opérer d'emblée (notamment SEGA multiples ou infiltrants pour lesquels la résection chirurgicale ne peut être complète). VOTUBIA devrait être réservé à la préparation de l'abord chirurgical permettant de le rendre plus simple et plus complet dans certains cas évolués de SEGA,
  - si la chirurgie n'est pas possible (existence d'une contre-indication à une intervention chirurgicale) ou comporte un risque (multiplicité des SEGA, localisation dans des zones à risques).

\* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Dans les AML, il peut être proposé :

- comme traitement préventif des angiomyolipomes extensifs présentant des risques de complications, dans un contexte non hémorragique, ne pouvant pas bénéficier d'une intervention immédiate (embolisation ou néphrectomie),
- chez les patients ayant des AML multiples dont la taille augmente et chez les patients ayant déjà subi une néphrectomie ou une embolisation. Les AML de grande taille et multiples nécessitent souvent des embolisations répétées et/ou des interventions chirurgicales itératives, facteurs de risque d'insuffisance rénale,
- si la chirurgie n'est pas possible (existence d'une contre-indication à une intervention chirurgicale) ou comporte un risque.

## Données cliniques

- Les résultats finaux des 2 études de suivi dans le SEGA et de l'étude de suivi dans les AML suggèrent un maintien au long cours (au maximum 5 ans) du bénéfice de l'évérolimus sur la réduction du volume des SEGA ou des AML. Toutefois, en dehors des résultats d'efficacité de l'évérolimus sur le volume de la tumeur, on ne dispose d'aucune autre information sur d'autres critères cliniques pertinents liés à cette maladie aux impacts cliniques multiples, ni sur l'évolution des complications de la maladie, et de très peu d'informations sur les causes des échecs de traitement. Les données du registre TOSCA ne semblent pas pouvoir fournir de renseignements sur la stratégie thérapeutique optimale des tumeurs liées à la STB comprenant l'évérolimus et la chirurgie, laquelle reste le traitement de référence de ces tumeurs, lorsqu'elle est envisageable
- Les données de tolérance issues du suivi des études cliniques de phase II et III sur une durée maximale de 5 ans et des résultats des études observationnelles sur registre ne mettent pas en évidence de nouveau signal par rapport au profil de tolérance connu de l'évérolimus caractérisé par des stomatites, une diarrhée, une céphalée, une rhinopharyngite.

## 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 modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients avec astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville qui ne sont pas immédiatement éligibles à une résection chirurgicale de SEGA.
- VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes avec angiomyolipome (AML) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville qui présentent un risque de complications et qui ne peuvent bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate (néphrectomie ou embolisation).
- 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 26 juin 2019 (CT-17636)  
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 »