Obtention de l'AMM européenne pour Votubia®, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg comprimés (évérolimus), premier traitement indiqué chez les patients âgés de 3 ans et plus, ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.

- Une obtention de l'AMM européenne qui suit l'avis positif du CHMP pour Votubia®, obtenue sur la base d'une l'étude de phase II montrant une réduction du volume du SEGA primaire au 6ème mois de traitement par rapport au début de l'étude chez des patients ayant un SEGA associé à une STB.1

- Les astrocytomes sous épendymaires à cellules géantes (SEGA) sont des tumeurs bénignes du cerveau qui peuvent engendrer un oedème cérébral pouvant engager le pronostic vital des enfants et des adultes atteints de STB.2

Rueil-Malmaison, le 13 octobre 2011 – Le 2 septembre 2011 Novartis a obtenu l'autorisation de mise sur le marché par la Commission Européenne pour Votubia® (évérolimus) chez les patients âgés de 3 ans et plus, ayant un astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA. L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques, tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.1 Avant cette autorisation de Votubia®, traitement par voie orale, la chirurgie cérébrale était l'unique option thérapeutique pour les enfants et les adultes atteints de SEGA associé à une STB en Europe. 2

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), connue aussi sous l'appellation de sclérose tubéreuse (ST), concernerait approximativement entre 1/10 000 et 1/6 000 personnes. 4 Ainsi, on estime que près d'un million d'individus en serait affecté dans le monde, quelle que soit leur origine. 3
En France, cela représenterait environ 100 naissances par an et une population d'environ 8 000 personnes atteintes.2
Elle est associée à une variété d'expressions cliniques, incluant des oedèmes cérébraux (hydrocéphalie), des crises d'épilepsie, des retards de développement ou encore des lésions cutanées.2
La sclérose tubéreuse est une maladie génétique qui peut entraîner la formation d'hamartome et le développement de tumeurs bénignes qui peuvent toucher différentes parties du corps comme le cerveau, la peau, les reins, l'oeil, le poumon et le coeur. Les manifestations de la STB sont variables en fonction du système et des organes touchés.4 Les SEGA, ou tumeurs bénignes du cerveau, surviendraient chez environ 10 à 15 % des patients souffrant de STB.5

L'autorisation de la Commission Européenne fait suite à l'avis positif du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) en juin dernier se fondant sur une étude de phase II, prospective, ouverte, à un seul bras, incluant 28 patients. Les résultats ont montré que le volume du SEGA primaire était réduit au 6ème mois de traitement par rapport au début de l'étude (p

L'évérolimus cible mTOR, une protéine qui agit comme un important régulateur de la division des cellules tumorales, de l'angiogénèse et du métabolisme cellulaire. 1 La STB est provoquée par des mutations des gènes TSC1 et TSC2. En cas d'anomalie de ces gènes, l'activité de mTOR est accrue, ce qui peut provoquer une croissance et une prolifération incontrôlées des cellules tumorales, une angiogénèse et une altération du métabolisme cellulaire à l'origine de la formation de tumeurs bénignes dans tout le corps, dont le cerveau.4 En inhibant l'activité de mTOR dans cette voie, l'évérolimus peut réduire la prolifération cellulaire, l'angiogenèse et l'absorption du glucose. 1

« Cette obtention d'AMM est un pas important dans la prise en charge des SEGA associées à la STB, alors que la chirurgie était, jusque-là, la seule option thérapeutique disponible en Europe pour ces patients. » rappelle le Pr Sergiusz Jozwiak, département de neurologie pédiatrique du Children's Memorial Health Institute, à Warsaw, Pologne. « Comme premier traitement approuvé pour les patients non candidats à une résection chirurgicale, Votubia® va permettre de combler un réel besoin thérapeutique. »

A propos de l'évérolimus

Votubia® est indiqué chez les patients âgés de 3 ans et plus, ayant un astrocytome sous épendymaire à cellules géantes (SEGA) associé à la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB), qui nécessitent une intervention thérapeutique mais qui ne sont pas candidats à une résection chirurgicale de SEGA.1
L'efficacité a été démontrée sur l'analyse de la variation du volume du SEGA. D'autres bénéfices cliniques tels que l'amélioration des symptômes liés à la maladie, n'ont pas été démontrés.1

Dans l'Union Européenne, Afinitor® 5 mg, 10 mg comprimés (évérolimus) est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF.
Le 24 août 2011, Afinitor® a obtenu une indication dans le traitement de tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique non résécables ou métastatiques bien ou moyennement différenciées avec progression de la maladie chez l'adulte.6

Dans l'Union Européenne, l'évérolimus est aussi disponible à différents dosages (0,25 mg, 0,50 mg et 0,75 mg comprimés, 0,1 mg et 0,25 mg comprimés dispersibles) sous le nom de marque Certican® indiqué pour la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré recevant une allogreffe rénale ou cardiaque. Certican® doit être utilisé en association avec de la ciclosporine sous forme de microémulsion et des corticoïdes.7

Toutes les indications ne sont pas disponibles dans tous les pays. Compte tenu de l'incertitude des essais cliniques, aucune garantie ne peut être donnée quant à la disponibilité commerciale de l'évérolimus pour le traitement des SEGA ailleurs dans le monde.

Informations importantes à propos de Votubia® 1

Votubia® n'est pas encore disponible, ni remboursable en France.

Le traitement par Votubia® doit être instauré par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients présentant une STB et du suivi thérapeutique pharmacologique.

La dose initiale recommandée de Votubia® dans le traitement des patients présentant un SEGA est la suivante :

Surface corporelle (SC) : ≤ 1,2 m2 / 1,3 à 2,1 m2 / ≥ 2,2 m2

Dose quotidienne initiale : 2,5 mg / 5 mg / 7,5 mg

La concentration résiduelle de Votubia® dans le sang total doit être déterminée environ 2 semaines après l'instauration du traitement. La posologie doit être adaptée pour obtenir une concentration résiduelle de 5 à 15 ng/ml.
Si la concentration est inférieure à 5 ng/ml, la dose quotidienne peut être augmentée de 2,5 mg toutes les 2 semaines en fonction de la tolérance. La dose de Votubia® doit être diminuée en cas de concentration résiduelle supérieure à 15 ng/ml.

Le volume de l'astrocytome doit être évalué environ 3 mois après l'instauration du traitement par Votubia®, en prenant en compte pour les adaptations posologiques ultérieures les variations du volume tumoral, la concentration résiduelle correspondante et la tolérance.

La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables peut nécessiter une réduction temporaire de la dose et/ou l'interruption du traitement.

Le suivi thérapeutique des concentrations sanguines de Votubia® à l'aide d'un dosage validé est obligatoire chez les patients traités pour un SEGA. Les concentrations résiduelles doivent être déterminées environ 2 semaines après la première dose, après toute modification de dose

ou après l'instauration ou la modification d'un traitement concomitant par des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP3A4.

En cas d'insuffisance hépatique, la dose doit être réduite d'environ 50 % pour maintenir les concentrations résiduelles cibles entre 5 et 15 ng/ml.
Votubia®, n'a pas été évalué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

La contre-indication au traitement par Votubia® est l'hypersensibilité à la substance active, aux autres dérivés de la rapamycine ou à l'un des excipients.

Votubia® est un substrat du CYP3A4 et un substrat et un inhibiteur modéré de la glycoprotéine P (PgP). Par conséquent, l'absorption puis l'élimination de l'évérolimus peuvent être influencées par les médicaments qui agissent sur le CYP3A4 et/ou la PgP. In vitro, l'évérolimus est un inhibiteur compétitif du CYP3A4 et un inhibiteur mixte du CYP2D6.

La réponse immunitaire à la vaccination peut être affectée.
Ainsi, la vaccination au cours d'un traitement par Votubia® peut être moins efficace. L'utilisation de vaccins vivants doit être évitée pendant le traitement par Votubia®.
Votubia® n'est pas recommandé chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer sans méthode contraceptive. Les femmes sous Votubia® ne doivent pas allaiter.

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 10 %) chez les patients atteints de SEGA dans l'étude de phase II ont été : infections, élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), stomatite, augmentation du cholestérol, diminution du taux de leucocytes, élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation des triglycérides, diminution de l'hémoglobine, pyrexie, diminution du glucose, dermatite acnéiforme, augmentation du glucose, diarrhée, diminution du taux de plaquettes, acné, toux et augmentation de la créatinine. Les seuls effets indésirables de grade 3 ont été des infections (cas uniques de sinusite, pneumonie, infection dentaire et bronchite virale) et des cas uniques de stomatite, d'élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de diminution du nombre absolu de neutrophiles (NAN). Aucun effet indésirable de

grade 4 n'a été rapporté. Les grades suivent la classification CTCAE Version 3.0.

A propos de Novartis
Novartis propose des solutions thérapeutiques destinées à répondre aux besoins en constante évolution des patients et des populations. En se concentrant sur le seul domaine de la santé, Novartis propose un portefeuille diversifié de produits susceptibles de répondre à ces besoins : médicaments innovants, génériques peu coûteux, vaccins, instruments de diagnostic et produits pharmaceutiques de consommation courante. Novartis est le seul groupe à occuper une position de leader dans ces domaines. En 2010, Novartis a réalisé un chiffre d'affaires net des activités poursuivies de USD 50,6 milliards et a investi environ USD 9,1 milliards (USD 8,1 milliards hors charges pour pertes de valeur et amortissements) dans la recherche et le développement. Basé à Bâle, en Suisse, le Groupe Novartis emploie quelque 119 000 collaborateurs à plein temps (dont 16 700 collaborateurs d'Alcon) et déploie ses activités dans plus de 140 pays à travers le monde. Pour de plus amples informations, veuillez consulter notre site Internet à l'adresse http://www.novartis.fr.

Référence : V 69 06 – oct 11

Bibliographie :
1. Résumé des caractéristiques du Produit Votubia.
2. Chipaux M et al. Sclérose tubéreuse de Bourneville –Actualités et perspectives. Neurologies 2008 ; (107) : 198-208.
3. Krueger DA, Franz DN. Current management of tuberous sclerosis complex. Pediatr Drugs 2008;10(5):299-313.
4. Riquet A. Spécificités de la sclérose tubéreuse de Bourneville chez l'enfant. Archives de pédiatrie 2010;17:1338-1345.
5. Baskin HJ. The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex. Pediatr Radiol 2008;38:936-952.
6. Résumé des caractéristiques du Produit Afinitor.
7. Résumé des caractéristiques du Produit Certican.