

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**VOTUBIA** (évérolimus), inhibiteur de la mTOR**Progrès thérapeutique modéré dans la réduction du volume des angiomyolipomes rénaux associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les adultes ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale immédiate****L'essentiel**

- ▶ VOTUBIA a désormais l'AMM dans l'angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) et à risque de complications (taille de la tumeur, anévrisme, tumeurs multiples ou bilatérales) mais ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale immédiate.
- ▶ Par rapport au placebo, il réduit le volume des angiomyolipomes, mais n'améliore pas les symptômes liés à la maladie.
- ▶ Il apporte un progrès thérapeutique modéré uniquement chez les patients non immédiatement éligibles à une intervention chirurgicale. Il n'est donc pas une alternative à la chirurgie, mais un traitement à visée palliative, éventuellement en préparation à celle-ci.

Indication préexistante

- VOTUBIA avait déjà l'AMM dans l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- La STB est caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes dans divers organes. Elle affecte préférentiellement le système nerveux central, la peau, les reins, le cœur et les poumons. Les signes neurologiques tels que les crises d'épilepsie, les troubles mentaux et le retard intellectuel dominent le tableau clinique.
 - La localisation rénale se traduit par l'apparition d'angiomyolipomes (AML) en général bilatéraux et dont le principal risque est l'hémorragie, particulièrement grave lorsque le diamètre de la tumeur dépasse 4 cm.
 - Les AML rénaux asymptomatiques de diamètre < 4 cm ne justifient pas de traitement systématique, mais doivent être surveillés par une échographie annuelle.
 - Les AML de diamètre > 4 cm ou avec anévrisme intra tumoral > 5 mm ont un risque accru de saignement et leur croissance doit être surveillée deux fois par an par échographie.
 - Lorsque le traitement préventif d'un AML asymptomatique en prévention de sa rupture hémorragique est décidé, l'embolisation est proposée en première intention. En cas d'échec de l'embolisation ou dans certains cas particuliers (AML isolé, localisation exorénale...), l'ablation chirurgicale peut être effectuée.
 - Les AML hémorragiques représentent une situation d'urgence nécessitant une intervention chirurgicale immédiate. L'embolisation artérielle est proposée en première intention. Lorsqu'elle n'est pas possible ou que l'AML est > 5 cm, une néphrectomie partielle, la plus conservatrice possible, peut être proposée.
 - La greffe rénale est envisageable en cas d'insuffisance rénale.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

VOTUBIA est le premier médicament ayant l'AMM en traitement préventif des AML rénaux à risque de complications. C'est un traitement à visée palliative qui réduit le volume des AML mais qui, contrairement à la chirurgie, ne permet pas de les éliminer. En conséquence, l'arrêt du médicament est susceptible de conduire à une reprise de la croissance tumorale, rendant le traitement nécessairement chronique alors que la tolérance d'une posologie cumulative élevée est inconnue.

De ce fait, selon les experts, l'évérolimus devrait être réservé aux AML rénaux extensifs à risque de complications, dans un contexte non hémorragique et ne pouvant pas bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate (embolisation ou néphrectomie).

L'évérolimus ne doit pas faire perdre la chance d'un traitement chirurgical. Il ne s'agit donc pas d'une alternative à la chirurgie mais d'un traitement temporaire, éventuellement en préparation à celle-ci.

Données cliniques

Une étude randomisée a comparé en double aveugle l'évérolimus au placebo chez 118 patients ayant des angiomyolipomes associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

- Le pourcentage de répondeurs était défini par une réduction ≥ 50 % du volume des AML, l'absence d'une augmentation du volume rénal ≥ 20 % du NADIR et l'absence de nouveaux AML > 1 cm et d'AML hémorragiques de grade ≥ 2 . Le taux de répondeurs a été plus élevé avec l'évérolimus qu'avec le placebo : 41,8 % versus 0%, $p < 0,0001$. L'efficacité de l'évérolimus a donc été démontrée sur la variation du volume des angiomyolipomes, mais pas sur un critère clinique tel que l'amélioration des symptômes liés à la maladie (hémorragie ou insuffisance rénale).
- Les événements indésirables graves (grades 3-4) ont été observés chez 19 % des patients avec l'évérolimus versus 2,6 % avec le placebo. Ont été observés : stomatites (48 % vs 2,6 %), hypercholestérolémie (20,3 % vs 2,6 %), ulcérations buccales (16,5 % vs 5,1 %), acné (15,2 % vs 5,1 %), asthénie (12,7 % vs 7,7%) et anémie (11,4 % vs 2,6 %).

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VOTUBIA est important dans l'angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville à risque de complications (taille de la tumeur, anévrisme, tumeurs multiples ou bilatérales), mais ne nécessitant pas d'intervention chirurgicale immédiate.
- Compte tenu de l'efficacité de VOTUBIA dans la réduction du volume des angiomyolipomes rénaux extensifs associés à une sclérose tubéreuse de Bourneville, VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes qui présentent un risque de complications et qui ne peuvent bénéficier d'une intervention chirurgicale immédiate (néphrectomie ou embolisation).
- 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 ».

