

AVIS DE LA COMMISSION

12 novembre 2003

ZAVESCA 100 mg, gélule
Boîte de 84

Actelion Pharmaceuticals France

miglustat

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 24 février 2003

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

miglustat

1.2. Originalité

Le miglustat est un inhibiteur de glucosyl-céramide synthétase, permettant de diminuer la synthèse de glucosyl-céramide, dont l'accumulation lysosomiale caractérise la maladie de Gaucher.

1.3. Indication

Zavesca est indiqué pour le traitement par voie orale de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée. Zavesca ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas.

1.4. Posologie

La thérapie sera suivie par des médecins spécialisés dans la prise en charge de la maladie de Gaucher.

Adultes

La dose initiale recommandée pour le traitement des patients souffrant de la maladie de Gaucher de type I est de une gélule de 100 mg trois fois par jour.

Il est parfois nécessaire de réduire la dose à une gélule de 100 mg une ou deux fois par jour chez certains patients chez qui survient une diarrhée.

Zavesca peut être pris avec ou sans nourriture.

Enfants, adolescents et personnes âgées

Aucune expérience n'a été réalisée avec Zavesca chez les patients de moins de 18 ans et de plus de 70 ans. Son utilisation est déconseillée chez les enfants et les adolescents.

Insuffisance rénale

Les données pharmacocinétiques montrent une augmentation de l'exposition systémique au miglustat chez les insuffisants rénaux. Chez les patients dont la clairance de la créatinine ajustée est comprise entre 50 et 70 ml/min/1,73 m², l'administration de Zavesca doit être initiée à la dose de 100 mg deux fois par jour. Chez les patients avec clairance de la créatinine ajustée comprise entre 30 et 50 ml/min/1,73 m², l'administration de Zavesca doit être initiée à la dose d'une gélule de 100 mg par jour. Son utilisation est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²)

Insuffisance hépatique

Zavesca n'a pas été évalué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003-1)

A : Voies digestives et métabolisme
A16 : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
A16A : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
A16AX : Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme
A16AX06 : miglustat

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison
imiglucérase (CEREZYME), solution injectable IV

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 Etudes non comparatives

Deux études de phase en ouvert conduites chez des patients adultes présentant une maladie de Gaucher type 1.

Critères de jugement communs aux deux études :

- évolution du volume du foie et de la rate à 6 et 12 mois
- évolution de paramètres hématologiques (concentration en hémoglobine (Hb), nombre de plaquettes)
- dosages de la chitotriosidase, de l'hexosaminidase et des phosphatases acides

Les réponses sont jugées fonction des critères établis par le centre médical universitaire d'Amsterdam :

Pour les volumes des organes :

- réponse : réduction du volume d'au moins 30%
- réponse modérée : réduction du volume comprise entre 10 et 30%
- absence de réponse : réduction du volume de moins de 10%

Pour les paramètres hématologiques :

- réponse : augmentation de plus de 1,5 g/dl de la concentration en Hb et de plus de $30 \times 10^9/l$ du taux de plaquettes
- réponse modérée : augmentation comprise entre 0,5 et 1,5 g/dl de la concentration en Hb et de 15 à $30 \times 10^9/l$ du taux de plaquettes

Etude 1

- N=28
- posologie : 100 mg 3 fois/jour (possibilité d'augmenter jusqu'à 300 mg 3 fois/jour)
- Age médian : 44 ans (22 – 69)
- durée de l'essai 12 mois avec extension à 36 mois

Résultats :

Réponses hépatique et splénique

	Evolution par rapport aux valeurs à l'inclusion			
	A 6 mois	A 12 mois	A 24 mois	A 36 mois
Volume du foie (patients répondeurs/évalués)	-7,0% (7/22)	-12,1% (13/21)	-14,5% (8/12)	-17,5% (12/12)
Volume de la rate (patients répondeurs/évalués)	-15,1% (14/19)	-19,0% (16/18)	-26,4% (10/10)	-29,6% (10/10)
Sortie d'essai pour effet indésirable	-	3	4	-

Conclusion :

Sur une période de traitement de 36 mois, l'effet de ZAVESCA est modéré sur la réduction hépatique (de -7% à -17,5%) et splénique (de -15,1% à -29,6%) et sur l'augmentation du taux d'Hb (+0,91 g/dl à 24 mois) et du nombre de plaquettes (+22,2 x 10⁹ à 36 mois).

Etude 2

- N=18
- posologie : 50 mg 3 fois/jour (possibilité de réduction à 50 mg 2 fois/jour)
- Age médian : 42,4 ans (22 – 61)
- durée de l'essai : 6 mois avec extension à 12 mois
- lors de l'extension, augmentation de la posologie au maximum à 100 mg 3 fois/jour

Résultats :

A 6 mois, la diminution moyenne du volume du foie était de 5,9% et celle de la rate de 4,5%. Une réponse globale (volume des organes et réponses hématologiques) modérée était observée chez 6 parmi les 17 patients (35%) et une absence de réponse globale chez 11 patients (65%).

A 12 mois, les diminutions du volume hépatique et splénique étaient respectivement de 6,2% et de 10,1%.

3.1.2 Etude comparative

Etude ouverte comparative menée chez des patients adultes traités préalablement par CEREZYME depuis au moins 2 ans randomisés en 3 groupes :

- ZAVESCA seul (N=12)
 - CEREZYME seul (N=12)
 - Association ZAVESCA – CEREZYME (N=12)
-
- Posologie : 100 mg 3 fois/jour
 - Age médian : 37,2 ans (17 ans – 69 ans)
 - Durée de l'essai : 6 mois avec extension à 12 mois
 - Lors de l'extension, choix du traitement par le patient : soit ZAVESCA seul, soit l'association ZAVESCA – CEREZYME

Critères de jugement :

- évolution du volume du foie et de la rate
- évolution de paramètres hématologiques (concentration en Hb, numération plaquettaire)
- activité de la chitotriosidase

Résultats à 6 mois :

	Evolution par rapport aux valeurs à l'inclusion			
	ZAVESCA	CEREZYME	Association ZAVESCA-CEREZYME	P
Volume du foie (%)	- 2,9	+ 3,6	- 4,9	0,047 pour la comparaison CEREZYME vs Association
Volume de la rate (%)	- 4,8	- 2,1	- 8,5	NS
Hémoglobine (g/dl)	- 0,31	- 0,15	- 0,10	NS
Numération plaquettaire (x 10 ⁹ /l)	- 21,6	+ 15,3	+ 2,7	0,035 pour la comparaison ZAVESCA vs CEREZYME
Activité de la chitotriosidase (%)	+ 33,0	- 0,3	- 3,9	0,004 pour la comparaison ZAVESCA vs CEREZYME et 0,001 pour la comparaison ZAVESCA vs association
Sortie d'étude pour effet indésirable	2	0	1	

A 12 mois :

- N=29 (tous les patients ont opté pour la monothérapie par ZAVESCA)
- 100 mg 3 fois/jour (N=14)
- 100 mg 2 fois/jour (N=15)

Résultats de la monothérapie par ZAVESCA

	Evolution par rapport aux valeurs à l'inclusion		
	6 mois ZAVESCA / 6 mois ZAVESCA	6 mois CEREZYME / 6 mois ZAVESCA	6 mois Association / 6 mois ZAVESCA
Volume du foie (%)	- 0,8	- 0,7	- 4,0
Volume de la rate (%)	- 6,1	+ 1,5	- 4,8
Hémoglobine (g/dl)	- 0,128	- 0,48	- 0,133
Numération plaquettaire (x 10 ⁹ /l)	- 27,389	- 3,750	- 12,222
Activité de la chitotriosidase [nmol/ml.h] (%)	+ 2634,2 (84,5)	+ 1980,7 (11,7)	+ 557,0 (28,6)

Conclusion :

Les résultats à 12 mois du passage au ZAVESCA montrent une différence marginale sur le volume des organes et les paramètres hématologiques.

L'activité de la chitotriosidase a augmenté de façon importante dans les groupes ZAVESCA / ZAVESCA et CEREZYME / ZAVESCA.

3.2. Effets indésirables

Effets indésirables les plus fréquents :

- Diarrhée et autres troubles digestifs
- Perte de poids
- Tremblements, étourdissements, céphalées, crampes dans les jambes
- Troubles visuels

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Gaucher est une pathologie rare et grave entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en cause le pronostic vital ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste ;

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention réservé aux échecs ou aux contre-indications de la thérapie au remplacement enzymatique (CEREZYME) ;

Il existe une seule alternative médicamenteuse ;

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité peut avoir un intérêt dans les rares cas où l'on ne peut maintenir les sujets sous CEREZYME.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

La prise en charge médicamenteuse actuelle de la maladie de Gaucher repose sur un traitement substitutif par enzyme recombinante, CEREZYME (imiglucérase) administré par voie veineuse tous les 15 jours.

Les indications actuelles sont limitées aux formes sévères de la maladie de Gaucher de type 1 et de type 3. Les types 2 ne sont pas traités, la mise sous traitement n'influençant pas l'évolution neurologique rapidement sévère.

Zavesca représente une alternative dans les formes légères à modérées de la maladie de Gaucher de type 1 pour les rares patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne peut être maintenue.

Le traitement des complications peut faire appel à l'administration d'antalgiques, de bisphosphonates, à la splénectomie, à la transplantation hépatique, à l'arthroplastie.

4.4. Population cible

La maladie de Gaucher est une maladie rare, dont la prévalence se situe autour de 1/100 000 dans la population générale, mais semble plus importante pour le type 1 dans la population juive ashkénaze.

Le nombre de patients atteints de cette pathologie est d'environ 400 en France.

Le type 1 regroupe environ 95% à 99% des patients, soit approximativement 380 à 396 patients.

En 2002, 206 patients étaient recensés dont 136 bénéficiaient d'un traitement par CEREZYME.

Le nombre de patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas est difficilement estimable.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.