



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 NOVEMBRE 2019

miglustat
MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C.

01 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP de la spécialité MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule, suite à des modifications d'AMM en date du 11/07/2019 portant notamment sur l'indication de l'AMM, qui est étendue au traitement des manifestations neurologiques progressives des patients adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C. Cette spécialité est un **générique** de ZAVESCA 100 mg, gélule, dont le service médical rendu est modéré et l'amélioration du service médical mineure (ASMR IV) dans cette indication (avis du 16/12/2009).

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

- ▮ « 4.1. Indications thérapeutiques » :
- ▮ « 4.2. Posologie et mode d'administration »
- ▮ « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
- ▮ « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques »
- ▮ « 5.2. Propriétés pharmacocinétiques »

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule, est modéré dans l'extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un générique qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la présentation déjà inscrite.

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 20 novembre 2019
Présentation concernée	<u>MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule</u> B/84 (CIP : 34009 550 519 3 0)
Demandeur	Laboratoire ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : 18/02/2018 Date du rectificatif : 11/07/2019

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE MIGLUSTAT ACCORD

RCP daté du 12/02/2018	RCP daté du 11/07/2019				
4.1. Indications thérapeutiques MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule est indiqué pour le traitement par voie orale des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée. MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas (cf rubriques 4.4 et 5.1).	4.1. Indications thérapeutiques MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule est indiqué pour le traitement par voie orale des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée. MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas (cf rubriques 4.4 et 5.1). <u>MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule est indiqué pour le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C (cf rubriques 4.4 et 5.1).</u>				
4.2. Posologie et mode d'administration La thérapie doit être suivie par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Gaucher. Posologie Posologie dans la maladie de Gaucher de type 1 (...)	4.2. Posologie et mode d'administration La thérapie doit être suivie par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Gaucher <u>ou de la maladie de Niemann-Pick type C, selon le cas.</u> Posologie Posologie dans la maladie de Gaucher de type 1 (...) <u>Posologie dans la maladie de Niemann –Pick type C.</u> <u>Adultes</u> <u>La posologie recommandée pour le traitement des patients adultes atteints de maladie de NiemannPick type C est de 200 mg trois fois par jour.</u> <u>Population pédiatrique</u> <u>La posologie recommandée pour le traitement des patients adolescents (âgés de 12 ans et plus) souffrant de maladie de Niemann-Pick type C est de 200 mg trois fois par jour. La posologie chez les patients âgés de moins de 12 ans doit être adaptée en fonction de la surface corporelle comme illustré ci-dessous :</u> <table border="1"> <tr> <th><u>Surface corporelle (m²)</u></th><th><u>Posologie recommandée</u></th></tr> <tr> <td><u>> 1.25</u></td><td><u>200 mg trois fois par jour</u></td></tr> </table>	<u>Surface corporelle (m²)</u>	<u>Posologie recommandée</u>	<u>> 1.25</u>	<u>200 mg trois fois par jour</u>
<u>Surface corporelle (m²)</u>	<u>Posologie recommandée</u>				
<u>> 1.25</u>	<u>200 mg trois fois par jour</u>				

Populations à risque <i>Sujets âgés</i> Il n'y a pas d'expérience avec l'utilisation de MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule chez les patients de plus de 70 ans. <i>Insuffisance rénale</i> 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/1,73m², l'administration de MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule doit être initiée à la dose de 100 mg deux fois par jour chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Chez les patients avec clairance de la créatinine ajustée comprise entre 30 et 50 ml/min/1,73m², l'administration de MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule doit être initiée à la dose d'une gélule de 100 mg par jour chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Son utilisation est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m²; cf rubriques 4.4 et 5.2). <i>Insuffisance hépatique</i>	<table border="1"> <tr> <td><u>> 0.88 - 1.25</u></td><td><u>200 mg deux fois par jour</u></td></tr> <tr> <td><u>> 0.73 - 0.88</u></td><td><u>100 mg trois fois par jour</u></td></tr> <tr> <td><u>> 0.47 - 0.73</u></td><td><u>100 mg deux fois par jour</u></td></tr> <tr> <td><u>≤ 0.47</u></td><td><u>100 mg une fois par jour</u></td></tr> </table> <u>Il est parfois nécessaire de réduire provisoirement la posologie chez certains patients chez qui survient une diarrhée.</u> <u>Le bénéfice d'un traitement par MIGLUSTAT ACCORD pour le patient doit être évalué sur une base régulière (cf rubrique 4.4).</u> <u>L'expérience de l'utilisation de MIGLUSTAT ACCORD chez les enfants de moins de 4 ans atteints de maladie de Niemann-Pick type C est limitée.</u> Populations à risque <i>Sujets âgés</i> Il n'y a pas d'expérience avec l'utilisation de MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule chez les patients de plus de 70 ans. <i>Insuffisance rénale</i> 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/1,73m², l'administration de MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule doit être initiée à la dose de 100 mg deux fois par jour chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1- <u>et à la dose de 200 mg deux fois par jour (ajustée à la surface corporelle chez les patients âgés de moins de 12 ans) chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C.</u> Chez les patients avec clairance de la créatinine ajustée comprise entre 30 et 50 ml/min/1,73m², l'administration de MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule doit être initiée à la dose d'une gélule de 100 mg par jour chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1- <u>et à la dose de 100 mg deux fois par jour (adaptée en fonction de la surface corporelle chez les patients âgés de moins de 12 ans) chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C.</u> Son utilisation est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73m²; cf rubriques 4.4 et 5.2). <i>Insuffisance hépatique</i>	<u>> 0.88 - 1.25</u>	<u>200 mg deux fois par jour</u>	<u>> 0.73 - 0.88</u>	<u>100 mg trois fois par jour</u>	<u>> 0.47 - 0.73</u>	<u>100 mg deux fois par jour</u>	<u>≤ 0.47</u>	<u>100 mg une fois par jour</u>
<u>> 0.88 - 1.25</u>	<u>200 mg deux fois par jour</u>								
<u>> 0.73 - 0.88</u>	<u>100 mg trois fois par jour</u>								
<u>> 0.47 - 0.73</u>	<u>100 mg deux fois par jour</u>								
<u>≤ 0.47</u>	<u>100 mg une fois par jour</u>								

MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule n'a pas été évalué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Mode d'administration MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule peut être pris avec ou sans nourriture.	MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule n'a pas été évalué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Mode d'administration MIGLUSTAT ACCORD 100 mg, gélule peut être pris avec ou sans nourriture.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Tremblement Environ 37 % des patients dans les essais cliniques dans la maladie de Gaucher de type 1 ont rapporté des tremblements sous traitement. Dans la maladie de Gaucher de type 1, ces tremblements ont été décrits comme un tremblement physiologique exagéré des mains. Les tremblements commençaient généralement au cours du premier mois du traitement et, dans de nombreux cas, disparaissaient au cours du traitement en un à trois mois. La diminution de la dose peut généralement améliorer les tremblements en quelques jours, mais il est parfois nécessaire d'arrêter le traitement. Troubles gastro-intestinaux (...) Effets sur la spermatogénèse (...) Populations à risque (...) Maladie de Gaucher de type 1. (...)	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Tremblement Environ 37 % des patients dans les essais cliniques dans la maladie de Gaucher de type 1 <u>et 58% des patients dans un essai clinique dans la maladie de Niemann-Pick de type C</u> ont rapporté des tremblements sous traitement. Dans la maladie de Gaucher de type 1, ces tremblements ont été décrits comme un tremblement physiologique exagéré des mains. Les tremblements commençaient généralement au cours du premier mois du traitement et, dans de nombreux cas, disparaissaient au cours du traitement en un à trois mois. La diminution de la dose peut généralement améliorer les tremblements en quelques jours, mais il est parfois nécessaire d'arrêter le traitement. Troubles gastro-intestinaux (...) Effets sur la spermatogénèse (...) Populations à risque (...) Maladie de Gaucher de type 1. (...) <u>Maladie de Niemann-Pick type C</u> <u>Le bénéfice d'un traitement par MIGLUSTAT ACCORD dans les manifestations neurologiques des patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C doit être évalué sur une base régulière, par exemple tous les 6 mois ; la poursuite du traitement doit être ré-évaluée après au moins 1 an de traitement par MIGLUSTAT ACCORD.</u> <u>Des réductions légères de la numération des plaquettes non associées à des saignements ont été observées chez certains patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C traités par MIGLUSTAT ACCORD. Parmi les patients inclus dans l'essai clinique, 40 à 50% avaient une</u>

	<u>numération des plaquettes inférieure à la limite basse de la normale à l'entrée dans l'essai. La surveillance de la numération plaquettaire est recommandée chez ces patients.</u> <u>Population pédiatrique</u> <u>Une diminution de la croissance a été rapportée chez certains enfants atteints de maladie de NiemannPick type C en début de traitement par le miglustat .La diminution de prise de poids initiale peut- être accompagnée ou suivie d'une diminution de gain de taille. La croissance doit être surveillée chez les enfants et les adolescents pendant le traitement par MIGLUSTAT ACCORD; le rapport bénéfice/risque doit être réévalué sur une base individuelle pour la poursuite du traitement.</u>
5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le tube digestif et le métabolisme, Code ATC : A16AX06 Maladie de Gaucher de type 1 (...)	5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le tube digestif et le métabolisme, Code ATC : A16AX06 Maladie de Gaucher de type 1 (...) <u>Maladie de Niemann-Pick type C</u> <u>La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie neuro -dégénérative, très rare, presque toujours progressive et pouvant être létale, caractérisée par une circulation lipidique intracellulaire altérée. Les manifestations neurologiques sont considérées comme secondaires à une accumulation anormale de glycosphingolipides dans les cellules neuronales et gliales.</u> <u>Les données pour supporter la sécurité d'emploi et l'efficacité de miglustat dans la maladie de Niemann-Pick de type C proviennent d'un essai clinique, prospectif, en ouvert et d'une étude rétrospective. L'essai clinique a inclus 29 patients adultes et jeunes patients pendant une période contrôlée de 12 mois suivie d'une extension de traitement d'une durée totale moyenne de 3,9 ans et jusqu'à 5,6 ans. De plus, 12 enfants ont été inclus dans une sous-étude, non contrôlée pendant une durée totale moyenne de 3,1 ans et jusqu'à 4,4 ans. Parmi les 41 patients inclus dans l'essai 14 patients ont été traités par miglustat pendant plus de 3 ans. L'étude rétrospective a inclus une série de 66 cas de patients traités par miglustat hors essais cliniques pendant une durée moyenne de 1,5 an. Les données des 2 séries ont inclus des enfants, des adolescents et des adultes âgés de 1 an à 43 ans. La posologie usuelle de miglustat chez les patients adultes étaient de 200 mg 3 fois par jour, et cette posologie était ajustée à la surface corporelle chez les enfants.</u> <u>Pour conclure, les données montrent que le traitement par miglustat peut réduire la progression des symptômes neurologiques cliniquement pertinents chez les patients atteints de la maladie de NiemannPick type C.</u> <u>Le bénéfice d'un traitement par miglustat pour les manifestations neurologiques chez les patients atteints de maladie de Niemann-Pick type C doit être évalué sur une base régulière, par exemple</u>

	<u>tous les 6 mois ; la poursuite de la thérapie doit être ré-évaluée après au moins un an de traitement par miglustat (cf. rubrique 4.4).</u>
5.2. Propriétés pharmacocinétiques (...) Le profil de pharmacocinétique du miglustat est similaire chez les patients adultes atteints de maladie de Gaucher de type 1, comparé aux volontaires sains. Population pédiatrique Des données de pharmacocinétiques ont été obtenues chez des enfants atteints de maladie de Gaucher de type 3 âgés de 3 à 15 ans. (...)	5.2. Propriétés pharmacocinétiques (...) Le profil de pharmacocinétique du miglustat est similaire chez les patients adultes atteints de maladie de Gaucher de type 1 <u>et les patients adultes atteints de maladie de Niemann-Pick de type C</u>, comparé aux volontaires sains. Population pédiatrique Des données de pharmacocinétiques ont été obtenues chez des enfants atteints de maladie de Gaucher de type 3 âgés de 3 à 15 ans- <u>et chez des patients atteints de maladie de Nieman-Pick type C âgés de 5 à 16 ans.</u> (...)