



Ce produit a fait l'objet d'une resoumission. Des informations sur l'issue de la resoumission sont disponibles [ici](#).

**QUESTIONS ET RÉPONSES SUR LE RETRAIT DE LA DEMANDE DE MODIFICATION
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
concernant
ZAVESCA**

Dénomination commune internationale (DCI): *miglustat*

Le 19 février 2008, Actelion Registration Ltd. a officiellement notifié le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de son souhait de retirer sa demande de nouvelle indication pour Zavesca, pour le traitement de manifestations neurologiques chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C.

Qu'est-ce que Zavesca?

Zavesca se présente sous la forme d'une gélule dure de couleur blanche et a pour principe actif le miglustat. Il est utilisé pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1, d'intensité légère à modérée. La maladie de Gaucher est une maladie héréditaire rare qui modifie la manière dont l'organisme traite les graisses. Chez les patients atteints de cette maladie, une substance grasse appelée glucosylcéramide s'accumule dans différentes parties du corps, telles que la rate, le foie et les os.

Dans quel cas Zavesca devait-il être utilisé?

Selon la nouvelle indication, Zavesca devait être utilisé pour le traitement des symptômes «neurologiques» de la maladie de Niemann-Pick de type C (touchant le cerveau et le système nerveux). La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie héréditaire rare qui modifie la manière dont l'organisme traite les graisses. Chez les patients atteints de cette maladie, des substances grasses, telles que les «glycosphingolipides» s'accumulent dans les cellules du cerveau et ailleurs dans le corps. Les symptômes incluent une perte progressive de la coordination, des problèmes de mouvements «saccadés» (rapides) des yeux pouvant entraîner des troubles de la vision, un retard de développement, des difficultés à avaler, une augmentation du tonus musculaire, des crises ainsi que des difficultés d'apprentissage. La maladie peut entraîner une démence et en général la mort avant que le patient ait atteint l'âge adulte.

Zavesca a reçu la désignation de médicament orphelin, le 16 février 2006, pour la maladie de Niemann-Pick de type C.

Comment Zavesca doit-il agir?

Le miglustat, le principe actif de Zavesca, empêche une enzyme appelée «glucosyl-céramide synthétase» d'agir. Cette enzyme intervient au niveau de la première étape de la production des glycosphingolipides. En empêchant l'enzyme d'agir, le miglustat peut réduire la production de glycosphingolipides dans les cellules, ce qui devrait réduire les symptômes de la maladie.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier la demande auprès du CHMP?

Les effets de Zavesca ont d'abord été testés sur des modèles expérimentaux avant d'être étudiés chez les humains.

L'efficacité de Zavesca a fait l'objet d'une étude principale ayant suivi 29 patients âgés de 12 ans et plus atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C. Dans le cadre de l'étude, les effets de l'adjonction de Zavesca, pris à la dose de 200 mg trois fois par jour, au traitement de référence ont été comparés à ceux du traitement de référence seul. Le médicament a également été étudié chez 12 patients âgés de moins de 12 ans. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était la modification de la vitesse à laquelle les patients effectuaient des mouvements saccadés horizontaux des yeux après un an de traitement.

La société a également présenté des informations additionnelles provenant d'une étude mondiale ayant suivi des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C et qui avaient été traités par le miglustat en dehors du cadre de l'étude principale. Les informations disponibles concernaient 23 patients.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

L'évaluation était terminée et le CHMP avait rendu un avis négatif. La société avait demandé un nouvel examen de l'avis négatif, qui n'était toutefois pas encore terminé lorsque la société a retiré sa demande.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données et des réponses de la société à la liste de questions du CHMP, au moment du retrait, le CHMP avait rendu un avis négatif et ne recommandait pas l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de Zavesca pour le traitement de manifestations neurologiques chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C.

Quelles étaient les principales réserves du CHMP?

Le CHMP a reconnu qu'il n'existait pas de traitement alternatif de la maladie de Niemann-Pick de type C, mais il s'inquiétait de ce que le bénéfice de Zavesca dans le traitement des symptômes neurologiques de la maladie de Niemann-Pick de type C n'avait pas été suffisamment démontré. Le médicament a présenté un bénéfice très limité dans l'étude principale: seule une différence minime a été observée dans la modification de la vitesse des mouvements oculaires entre les patients prenant Zavesca et ceux recevant le traitement de référence, et il existait des incertitudes quant à savoir si l'observation des mouvements oculaires était la meilleure manière de mesurer l'efficacité du médicament. Des effets indésirables ont en outre été imputés à Zavesca ; ceux-ci affectaient l'estomac et l'intestin. Des cas de perte de poids et de thrombocytopenie (faible nombre de plaquettes dans le sang) ont également été observés.

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, l'avis du CHMP était que le bénéfice de Zavesca dans le traitement de manifestations neurologiques de la maladie de Niemann-Pick de type C ne l'emportaient pas sur les risques.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

La lettre de retrait de la demande envoyée par la société à l'EMA est disponible [ici](#).

Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation compassionnelle de Zavesca?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a aucune conséquence pour les patients actuellement inclus dans des essais cliniques ou des programmes d'utilisation compassionnelle de Zavesca. Si vous participez actuellement à un essai clinique ou à un programme d'utilisation compassionnelle et si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur votre traitement, contactez le médecin qui vous l'a prescrit.

Qu'en est-il de l'utilisation de Zavesca pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1?

L'indication autorisée n'induit aucune conséquence quant à l'utilisation de Zavesca, dont le rapport bénéfices/risques demeure inchangé.