



Londra, 19 marzo 2008
Doc. Ref. EMEA/186550/2008

Per questo medicinale è stata successivamente presentata all'EMA una nuova domanda di autorizzazione all'immissione in commercio. Clicca [qui](#) per ulteriori informazioni sull'esito di tale domanda.

DOMANDE E RISPOSTE SUL RITIRO DELLA DOMANDA DI MODIFICA DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

**per
ZAVESCA**

Denominazione comune internazionale (DCI): *miglustat*

Il 19 febbraio 2008 la Actelion Registration Ltd. ha notificato formalmente al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) l'intenzione di ritirare la propria domanda per una nuova indicazione per Zavesca per il trattamento delle manifestazioni neurologiche nei pazienti affetti dalla malattia di Niemann Pick di tipo C.

Che cos'è Zavesca?

Zavesca è una capsula rigida di colore bianco contenente il principio attivo miglustat. Zavesca è usato nel trattamento della malattia di Gaucher di tipo 1 nelle sue forme da lieve a moderata. Si tratta di una malattia ereditaria rara che interviene sui meccanismi con cui l'organismo gestisce i grassi. Nei pazienti affetti da tale malattia si verifica un accumulo di una sostanza grassa, la glucosilceramide, in vari organi del corpo, come milza, fegato e ossa.

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Zavesca?

Secondo la nuova indicazione Zavesca avrebbe dovuto essere usato per trattare i sintomi neurologici della malattia di Niemann Pick di tipo C (cioè i sintomi che riguardano il cervello e il sistema nervoso). Si tratta di una malattia ereditaria rara che interviene sui meccanismi con cui l'organismo gestisce i grassi. Nei pazienti affetti da tale malattia si ha un accumulo di alcune sostanze grasse, come i glicosfingolipidi, all'interno delle cellule del cervello e in altri organi. I sintomi sono una progressiva perdita della coordinazione, movimento saccadico (rapido) degli occhi che può portare a problemi della vista, ritardo nello sviluppo, difficoltà nella deglutizione, aumento del tono muscolare, convulsioni e difficoltà nell'apprendimento. La malattia può esitare in demenza e generalmente porta alla morte prima del raggiungimento dell'età adulta.

Il 16 febbraio 2006 Zavesca è stato designato prodotto medicinale orfano per la malattia di Niemann Pick di tipo C.

Come avrebbe agito Zavesca?

Il principio attivo di Zavesca, il miglustat, inibisce l'azione di un enzima, la sintasi della glucosilceramide, coinvolto nella prima fase della produzione dei glicosfingolipidi. Inibendo l'attività dell'enzima, il miglustat può ridurre la produzione di glicosfingolipidi nelle cellule e si prevede che in tal modo vengano ridotti i sintomi della malattia.

Quale documentazione ha presentato la ditta al CHMP a sostegno della domanda?

Gli effetti di Zavesca sono stati analizzati in modelli sperimentali prima di essere studiati sugli esseri umani.

L'efficacia di Zavesca è stata oggetto di uno studio principale condotto su 29 pazienti di 12 anni di età e oltre affetti da malattia di Niemann Pick di tipo C. Lo studio ha confrontato gli effetti ottenuti aggiungendo alle cure standard tre somministrazioni giornaliere di 200 mg di Zavesca rispetto alle sole cure standard. Il medicinale è stato inoltre studiato su 12 pazienti di età inferiore ai 12 anni. Il parametro principale dell'efficacia era costituito dalla velocità dei movimenti saccadici orizzontali degli occhi dopo un anno di trattamento.

La ditta ha inoltre presentato ulteriori dati provenienti da un'indagine internazionale condotta su pazienti affetti dalla malattia di Niemann Pick di tipo C trattati con il miglustat al di fuori dello studio principale. Sono pervenuti i dati relativi a 23 pazienti.

A che punto della valutazione si trovava la domanda quando è stata ritirata?

La valutazione si era conclusa e il CHMP aveva espresso parere negativo. La ditta aveva chiesto un riesame del parere negativo, che non era ancora stato ultimato quando la domanda è stata ritirata.

Qual era la raccomandazione del CHMP a quel punto?

In base all'esame dei dati e delle risposte fornite dalla ditta all'elenco di domande formulate dal CHMP, al momento del ritiro della domanda il CHMP aveva espresso parere negativo e non aveva raccomandato l'autorizzazione di Zavesca per il trattamento delle manifestazioni neurologiche nei pazienti con malattia di Niemann Pick di tipo C.

Quali erano i principali dubbi del CHMP?

Il CHMP ha riconosciuto che non esistono trattamenti alternativi per la malattia di Niemann Pick di tipo C, tuttavia esprimeva il dubbio che non fosse stato sufficientemente dimostrato un beneficio di Zavesca nel trattamento dei sintomi neurologici della malattia di Niemann Pick di tipo C. Nello studio principale il medicinale ha mostrato un beneficio molto limitato, essendosi osservata solo una differenza marginale nella variazione della velocità dei movimenti oculari tra i pazienti trattati con Zavesca e i pazienti trattati con le cure standard, oltre ad incertezze sul fatto che l'osservazione dei movimenti oculari costituisse il metodo migliore per misurare l'efficacia del medicinale. Zavesca è stato inoltre messo in relazione ad effetti indesiderati a carico dello stomaco e dell'intestino nonché a casi di perdita di peso e trombocitopenia (bassa conta delle piastrine nel sangue).

A questo punto il CHMP ha pertanto ritenuto che i benefici associati a Zavesca nel trattamento delle manifestazioni neurologiche della malattia di Niemann Pick di tipo C non fossero superiori ai rischi.

Quali sono i motivi esposti dalla ditta per il ritiro della domanda?

La lettera con cui la ditta informa l'EMA del ritiro della domanda è disponibile [qui](#).

Quali sono le conseguenze della mancata autorizzazione per i pazienti attualmente sottoposti a sperimentazione clinica o a programmi di uso compassionevole con Zavesca?

La ditta ha informato il CHMP che non sussiste alcuna conseguenza per i pazienti attualmente coinvolti negli studi clinici o nei programmi di uso compassionevole condotti su Zavesca. Le persone inserite in uno studio clinico o in un programma di uso compassionevole che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul loro trattamento sono pregate di rivolgersi al medico che le sta trattando.

Quali sono le conseguenze per Zavesca per il trattamento della malattia di Gaucher di tipo 1?

Non vi è alcuna conseguenza per l'uso di Zavesca nell'indicazione approvata, rimanendo per questa invariato il rapporto rischi/benefici.