



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/307451/2012
EMA/H/C/000435

Résumé EPAR à l'intention du public

Zavesca

miglustat

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Zavesca. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a procédé l'a conduit à rendre un avis favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché et à établir ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation de Zavesca.

Qu'est-ce que Zavesca?

Zavesca est un médicament dont le principe actif est le miglustat. Il est disponible en gélules (100 mg).

Dans quel cas Zavesca est-il utilisé?

Zavesca est utilisé pour le traitement de deux maladies héréditaires qui affectent la manière dont le corps traite les graisses. Chez les patients atteints de ces maladies, des substances grasses, appelées glycosphingolipides, s'accumulent dans le corps. Zavesca est utilisé pour traiter les patients suivants:

- les adultes (de 18 ans ou plus) souffrant de la maladie de Gaucher de type 1, d'intensité légère à modérée. Ces patients présentent une déficience enzymatique (glucocérébrosidase) qui se traduit par une accumulation de glycosphingolipides appelés glucosylcéramides dans différentes parties du corps telles que la rate, le foie et les os. Zavesca est utilisé chez des patients qui ne peuvent pas recevoir le traitement habituel, à savoir la thérapie de remplacement enzymatique (TRE);
- les patients de tout âge souffrant de la maladie de Niemann-Pick de type C. Cette maladie, qui peut être mortelle, consiste en l'accumulation de glycosphingolipides dans les cellules du cerveau et ailleurs dans le corps. Zavesca est utilisé pour traiter les symptômes neurologiques de la maladie (symptômes affectant le cerveau et les nerfs). Ceux-ci comprennent la perte de 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 diminution du tonus musculaire, des crises et des difficultés d'apprentissage.

Étant donné le faible nombre de patients touchés par ces maladies, ces dernières sont dites «rares». C'est pourquoi Zavesca a été désigné comme étant un «médicament orphelin» (médicament utilisé pour des maladies rares) le 18 octobre 2000 pour la maladie de Gaucher de type 1, et le 16 février 2006 pour la maladie de Niemann-Pick de type C.

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance.

Comment Zavesca est-il utilisé?

Le traitement par Zavesca doit être instauré et surveillé par des médecins expérimentés dans le traitement de la maladie de Gaucher ou de la maladie Niemann-Pick de type C.

La dose initiale recommandée pour la maladie de Gaucher de type 1 est d'une gélule par voie orale trois fois par jour. Pour la maladie de Niemann-Pick de type C, elle est de deux gélules trois fois par jour pour les patients âgés d'au moins 12 ans; chez les patients plus jeunes, la dose dépend du poids et de la taille. Zavesca est conçu pour un traitement à long terme.

La dose doit être diminuée chez les patients présentant une insuffisance rénale. Elle doit aussi être temporairement réduite chez les patients qui développent une diarrhée. Pour plus d'informations, voir le résumé des caractéristiques du produit (également compris dans l'EPAR).

Comment Zavesca agit-il?

Le miglustat, le principe actif de Zavesca, bloque le fonctionnement d'une enzyme, la glucosylcéramide synthétase. 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 ralentir ou empêcher le développement des symptômes de la maladie de Gaucher de type 1 et réduire les symptômes de la maladie de Niemann-Pick de type C.

Quelles études ont été menées sur Zavesca?

Pour la maladie de Gaucher de type 1, Zavesca a été évaluée dans le cadre d'une étude principale menée auprès de 28 adultes atteints d'une forme légère à modérée de la maladie et ne pouvant pas ou ne voulant pas recevoir de TRE. L'essentiel de l'étude a duré une année. Cependant, 13 patients ont continué à recevoir le médicament pendant deux années supplémentaires. L'étude a permis d'analyser l'effet de Zavesca sur la taille du foie et de la rate, ainsi que la numération globulaire, tels que les niveaux d'hémoglobine (protéine présente dans les globules rouges et qui transporte l'oxygène dans le corps) et de plaquettes (composants contribuant à la coagulation du sang).

Pour la maladie de Niemann-Pick de type C, Zavesca a été évalué dans le cadre d'une étude principale menée auprès de 31 patients, dont 12 étaient âgés de moins de 12 ans. Cette étude a permis de comparer les effets de l'adjonction de Zavesca au traitement habituel avec ceux du traitement habituel seul. 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. L'étude a également porté sur d'autres symptômes neurologiques tels que la capacité des patients à avaler ou leur fonction intellectuelle. Le traitement de certains patients a duré jusqu'à 5 ans et demi. La société a également présenté les résultats d'une étude auprès de 66 patients traités par Zavesca.

Quel est le bénéfice démontré par Zavesca au cours des études?

Dans l'étude portant sur la maladie de Gaucher de type 1, une légère diminution du volume du foie (à raison de 12 %) et de la rate (à raison de 19 %) après un an a été observée. De légères améliorations ont également été constatées s'agissant des numérations globulaires: en moyenne, les niveaux d'hémoglobine avaient augmenté de 0,26 g par décilitre et la numération plaquettaire de 8,29 millions par millilitre. Les bénéfices de Zavesca ont perduré pendant plus de trois années de traitement continu.

Dans l'étude portant sur la maladie de Niemann-Pick de type C, l'amélioration des mouvements des yeux était similaire chez les patients traités avec ou sans Zavesca. On notait toutefois des signes d'amélioration en ce qui concerne la capacité à avaler et la fonction intellectuelle chez les patients sous Zavesca. L'étude a montré que Zavesca entraînait une stabilisation ou une diminution de la vitesse d'aggravation des symptômes chez environ trois quarts des patients.

Quel est le risque associé à l'utilisation de Zavesca?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Zavesca (chez plus d'un patient sur 10) sont les suivants: perte de poids, perte d'appétit, tremblements, diarrhée, flatulence (gaz) et douleur abdominale (maux d'estomac). Pour une description complète des effets indésirables observés sous Zavesca, voir la notice.

Zavesca ne doit pas être utilisé chez les personnes présentant une hypersensibilité (allergie) au miglustat ou à l'un des autres composants.

Pourquoi Zavesca a-t-il été approuvé?

Le CHMP a estimé que les bénéfices de Zavesca sont supérieurs à ses risques et a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

Zavesca a initialement été autorisé dans des «circonstances exceptionnelles» car, la maladie étant rare, peu de données étaient disponibles au moment de l'approbation. La société ayant présenté les informations supplémentaires demandées, les circonstances exceptionnelles ont pris fin le 23 août 2012.

Autres informations relatives à Zavesca:

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Zavesca le 20 novembre 2002.

L'EPAR complet relatif à Zavesca est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Pour plus d'informations sur le traitement par Zavesca, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Les résumés des avis du comité des médicaments orphelins relatifs à Zavesca sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/Rare disease designations](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designations):

- [maladie de Gaucher](#);
- [maladie de Niemann-Pick de type C](#).

Dernière mise à jour du présent résumé: 08-2012.