



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

16 décembre 2009

**ZAVESCA 100 mg, gélules**  
**B/84 (CIP : 564 116-9)**

**Laboratoires ACTELION PHARMACEUTICALS FRANCE**

miglustat

Liste I  
Médicament soumis à prescription hospitalière

Médicament orphelin

Code ATC : A16AX06

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

Date de l'extension d'indication (procédure centralisée) : 26 janvier 2009

Motif de la demande : Inscription Collectivités dans l'extension d'indication : « ZAVESCA est indiqué pour le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C. »

*Une Autorisation de Mise sur le Marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament dans cette extension d'indication. Cela signifie qu'en raison de la rareté de la maladie il est impossible d'obtenir des informations complètes sur le médicament. L'EMA réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et, si nécessaire, le RCP sera remis à jour.*

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

miglustat

## 1.2. Indications

« ZAVESCA est indiqué pour le traitement par voie orale des patients adultes atteints 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. »

Cette indication a déjà été évaluée par la Commission, cf avis du 12 novembre 2003.

**ZAVESCA est indiqué pour le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C<sup>1</sup>. »**

## 1.3. Posologie dans la nouvelle indication

« La thérapie sera suivie par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Gaucher ou de la maladie de Niemann-Pick de type C, selon le cas.

ZAVESCA peut être pris avec ou sans nourriture.

La posologie recommandée pour le traitement des patients adultes et des adolescents atteints 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 illustrée ci-dessous :

Surface corporelle (m <sup>2</sup> )	Posologie recommandée
>1,25	200 mg trois fois par jour
>0,88 - 1,25	200 mg deux fois par jour
>0,73 - 0,88	100 mg trois fois par jour
>0,47 - 0,73	100 mg deux fois par jour
≤0,47	100 mg une fois par jour

Il est parfois nécessaire de réduire provisoirement la posologie chez certains patients chez qui survient une diarrhée.

Le bénéfice d'un traitement par ZAVESCA pour le patient doit être évalué sur une base régulière.

L'expérience de l'utilisation de ZAVESCA chez les enfants de moins de 4 ans atteints de maladie de Niemann-Pick type C est limitée.

<sup>1</sup> La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie neurodégénérative lysosomale caractérisée par une accumulation de cholestérol non estérifié et de glycolipides (en particulier glycosphingolipides cérébraux) liée à des anomalies du transport intracellulaire du cholestérol par mutation génétique.

Les signes neurologiques font la gravité de la maladie et permettent de différencier plusieurs formes :

- la forme infantile précoce (22% des cas) qui débute vers 12-18 mois par un retard du développement moteur associé à une hypotonie puis la perte des acquisitions motrices. L'évolution se fait vers un syndrome pyramidal et un état grabataire, le décès survient entre 3 et 6 ans.
- la forme infantile tardive (29% des cas) : elle débute vers 2-5 ans par une marche ataxique. Le décès survient en général autour de 10 ans.
- la forme juvénile (30% des cas) : elle débute vers 6-12 ans par des difficultés scolaires ou une épilepsie ou des accès de cataplexie ou une ophtalmoplégie. L'évolution est marquée par un syndrome pyramidal, une régression motrice aboutissant à un état grabataire, des épisodes psychotiques. Le décès survient le plus souvent dans la 2<sup>ème</sup> décennie.
- la forme adulte (19% des cas) : la symptomatologie est proche de celle de la forme juvénile avec parfois des troubles psychiatriques importants.

### 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/1,73m<sup>2</sup>, l'administration de ZAVESCA doit être initiée 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 type C.

Chez les patients avec clairance de la créatinine ajustée comprise entre 30 et 50ml/min/1,73m<sup>2</sup>, l'administration de ZAVESCA doit être initiée 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 type C.

Son utilisation est déconseillée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

### Insuffisance hépatique

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

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

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

Il n'existe à ce jour aucun médicament de comparaison. ZAVESCA est le seul médicament à être indiqué dans la maladie de Niemann-Pick de type C.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique / Traitements à même visée

Sans objet

Les traitements utilisés à l'heure actuelle sont symptomatiques et palliatifs (cf stratégie thérapeutique).

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé un dossier comportant :

- une étude clinique comparative, randomisée, ouverte, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du miglustat (ZAVESCA) par rapport à l'absence de traitement, après 1 an de traitement chez 29 patients (adultes et adolescents). Cette étude a également inclus 12 enfants tous traités par miglustat (analyse exploratoire)
- une cohorte rétrospective documentant l'atteinte neurologique, avant et après traitement par miglustat chez 66 patients
- une cohorte rétrospective documentant l'évolution naturelle de l'atteinte neurologique chez 57 patients qui ne sera pas décrite car aucun patient n'a été traité par miglustat
- des données rétrospectives d'observations individuelles.

### **3.1. Résultats d'efficacité**

#### **3.1.1. Résultats de l'étude clinique prospective OGT 918-007<sup>2</sup>**

##### Méthodologie et objectif :

Etude de phase II, comparative, randomisée 2 :1, ouverte dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité en particulier sur les manifestations neurologiques (par la mesure de la vitesse des saccades oculaires) et la tolérance du traitement par miglustat chez des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C par rapport à l'absence de traitement, après 12 mois de traitement<sup>3</sup>.

Elle a étudié deux populations distinctes :

- l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans dans le cadre d'une analyse comparative (n=29, 20 patients dans le groupe miglustat, 9 dans le groupe sans traitement),
- l'enfant âgé de 4 à 12 ans dans le cadre d'une analyse descriptive (n=12).

Cette étude a fait l'objet d'une extension d'une durée de 12 mois au cours de laquelle l'ensemble des patients étaient traités par miglustat.

A titre compassionnel en raison du manque de traitement de cette maladie, des enfants de moins de 12 ans pouvaient être inclus dans l'étude si l'investigateur considérait qu'il était sans danger et approprié de le faire. Tous les patients de ce groupe étaient traités par miglustat pendant 24 mois et il n'y avait donc pas de groupe témoin.

##### Critères d'inclusion :

- être âgé d'au moins 12 ans (pour l'étude chez l'adulte et l'adolescent) ou de 4 à 11 ans (pour l'étude chez l'enfant) ;
- diagnostic de maladie de Niemann-Pick de type C confirmé par une diminution de l'estérification du cholestérol intracellulaire et un test à la filipine positif.

##### Critères de non-inclusion :

- diarrhée (plus de 3 selles/jour pendant plus de 7 jours) sans cause définie dans les 3 mois précédant l'inclusion ou des antécédents de troubles digestifs
- toute autre pathologie sévère (hépatite, infection à VIH)
- clairance estimée de la créatinine < 70 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>
- prise de traitements pouvant interférer avec l'absorption ou la motilité gastro-intestinale
- femmes en âge de procréer, sans contraception adéquate.

##### Schéma d'administration :

Les patients adultes et adolescents ont été randomisés pour recevoir le miglustat à la posologie de 200 mg 3 fois par jour. Les deux groupes de patients (traités par miglustat ou non traités) ont reçu la prise en charge (notamment par kinésithérapie et ergothérapie) habituelle<sup>4</sup>.

Les enfants ont été traités par miglustat à une dose initiale de 200 mg 3 fois par jour ajustée sur la surface corporelle, conformément au RCP.

La dose pouvait être réduite en cas d'intolérance digestive, fréquente avec le miglustat.

---

<sup>2</sup> Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE.. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. Lancet Neurol 2007;6(9):765-72

<sup>3</sup> Deux centres ont été impliqués : un aux Etats-Unis et un au Royaume-Uni.

<sup>4</sup> Les traitements concomitants ont été : paracétamol chez 5/28 patients, benzodiazepines chez 4/28 patients, vitamines chez 3/28 patients, ibuprofène chez 3/28 patients, antidépresseurs chez 3/28 patients.

### Critère principal de jugement :

Mesure des saccades oculaires horizontales après 1 an de traitement évaluée par la pente des saccades oculaires horizontales (SOH  $\alpha$ ). Celle-ci est obtenue à partir du graphique représentant la vitesse des saccades oculaires en fonction de leur amplitude (en degrés) et qui permet de caractériser les saccades oculaires d'un patient à un moment donné<sup>5,6</sup>.

Lors d'une diminution de l'amplitude et de la vitesse des saccades oculaires comme celles observées dans la maladie de Niemann-Pick de type C, l'angle  $\alpha$  de la pente de régression estimée à partir du graphique augmente. A contrario, lors d'une amélioration des saccades oculaires, la pente diminue.

*Note : l'atteinte des saccades oculaires est retrouvée de façon quasi constante chez les patients présentant une maladie de Niemann-Pick de type C et il a été montré qu'elle était corrélée à la progression de la maladie<sup>7</sup>. L'altération des mouvements verticaux est quasi constamment présente alors que celle des mouvements horizontaux apparaît au fur et à mesure de l'évolution de la maladie aboutissant à une paralysie complète. Le choix de cette manifestation clinique comme critère de jugement est discutable car il ne s'agit pas d'un signe neurologique cliniquement important (avis d'expert).*

Ce critère a fait l'objet d'une analyse exploratoire dans le sous groupe de patients n'ayant pas reçu des benzodiazépines, lesquelles sont susceptibles d'altérer l'évaluation des SOH  $\alpha$ <sup>8</sup>. Les résultats de cette analyse ne seront pas décrits.

### Principaux critères secondaires de jugement :

- SOH  $\beta$ <sup>9</sup>
- évaluation de la déglutition<sup>10</sup>
- évaluation de la performance physique par un test de marche (Index de Déambulation de Hauser<sup>11</sup> validé dans d'autres maladies neuro-dégénératives<sup>12</sup>).
- évaluation de la fonction cognitive (MMSE)<sup>13</sup>
- qualité de vie<sup>14</sup>

<sup>5</sup> Inchingolo P, Spanio M. On the identification and analysis of saccadic eye movements-a quantitative study of the processing procedures. IEEE Trans Biomed Eng 1985;32(9):683-95

<sup>6</sup> Solomon D, Winkelman AC, Zee DS, Gray L, Büttner-Ennever J. Niemann-Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. Ann N Y Acad Sci 2005 ;1039:436-45

<sup>7</sup> Lengyel D, Weissert M, Schmid L, Gottlob I. [Eye movement abnormalities as a sign for the diagnosis in Niemann-Pick disease type C]. Klin Monatsbl Augenheilkd 1999; 214(1):50-2

<sup>8</sup> Kroboth PD, Folan MM, Bauer KS, Tullock W, Wright CE, Sweeney JA.. Do alprazolam-induced changes in saccadic eye movement and psychomotor function follow the same time course? J Clin Pharmacol. 1998 Apr;38(4):337-46

<sup>9</sup> mesure des saccades oculaires correspondant à l'intersection de la pente de régression avec l'axe des durées maximales (amplitude nulle). Une diminution de cette valeur se retrouve lors d'une amélioration de la vitesse des SOH.

<sup>10</sup> Les troubles de déglutition, complication majeure dans l'évolution de la maladie exposent au risque de dénutrition et de complications pulmonaires parfois fatales par fausse route d'où la nécessité de recourir à la gastrostomie au stade terminal de la maladie.

<sup>11</sup> Chaque patient devait se déplacer sur une distance de 8 mètres. La mobilité et le degré d'assistance étaient évalués à l'aide de cet index coté de 0 (asymptomatique, pleinement actif) à 9 (en chaise roulante, perte d'autonomie).

<sup>12</sup> Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, Mills JA, Weiner HL.. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis.A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. N Engl J Med 1983; 308(4):173-80

<sup>13</sup> La population d'adultes et d'adolescents de l'étude était évaluée à l'aide du « Mini Mental Status Examination » (MMSE) de Folstein. Les dimensions explorées sont l'orientation dans le temps et l'espace, l'attention, la mémoire immédiate et différée, le calcul, le langage et l'aptitude intellectuelle. Le score global maximal est de 30 points, un score inférieur à 24 traduisant l'existence de troubles cognitifs.

<sup>14</sup> évaluée à l'aide du questionnaire générique SF36 (version courte), individualisant dimensions physique et mentale. Les 8 domaines explorés sont : l'activité physique, les limitations dues à l'état physique, la douleur physique, la vie relationnelle avec les autres, la santé psychique, les limitations dues à l'état psychologique, la vitalité, la santé perçue. Deux scores composites sont ensuite calculés : le score composite physique et le score composite mental.

Autres critères secondaires : volume du foie et de la rate, examen neurologique complet avec mesure de la vitesse de conduction nerveuse, évaluation des tremblements.

Des analyses post hoc évaluant la réponse au traitement en termes d'amélioration, de stabilisation ou d'aggravation de certains critères de jugement par rapport à l'état initial ont été réalisées.

Le niveau méthodologique de ces analyses ne permet pas de tirer de conclusion. Les résultats de ces analyses ne seront pas décrits.

Caractéristiques des patients à l'inclusion (Tableau 1) :

L'âge moyen des patients était  $25,4 \pm 9,8$  ans dans le groupe miglustat,  $22,9 \pm 7,5$  dans le groupe non traité. Les enfants inclus dans l'étude étaient âgés en moyenne de  $7,2 \pm 2,5$  ans. A noter que le nombre de patients dans le groupe témoin était faible, avec des patients plus jeunes et à un stade moins avancé de la maladie. L'atteinte neurologique était plus fréquente dans le groupe adultes/adolescents traité par miglustat que dans le groupe non traité (particulièrement la paralysie verticale du regard et l'ataxie touchant tous les patients traités par miglustat quelque soit leur âge).

Les organomégalies ont été plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes et les adolescents.

Tableau 1 : caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion

Signes présents	Adulte/Adolescent		Enfant
	Groupe miglustat (N=20)	Groupe témoin (N=9)	miglustat (N=12)
<b>Signes neurologiques</b>	n	n	n
Paralysie verticale du regard	20	7	12
Ataxie	20	5	1
Déficit cognitif	18	7	8
Difficultés d'élocution	18	4	7
Dystonie	14	4	5
Troubles de déglutition	12	6	4
Troubles pyramidaux	10	3	5
Epilepsie	1	1	0
Cataplexie	1	0	4
<b>Organomégalie</b>			
Splénomégalie	7	5	10
Hépatomégalie	6	4	7

Les résultats sont issus de l'analyse de tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, avec des données initiales et au moins une mesure sous traitement.

3.1.1.1. Résultats de l'étude comparative réalisée dans la population adolescente et adulte

Critère principal de jugement :

Initialement, la valeur du critère SOH $\alpha$  était de 3,038 ms/deg dans le groupe miglustat et 2,432 ms/deg dans le groupe non traité.

Tableau 2 :

Critère SOH $\alpha$ (ms/deg)	Modification moyenne ajustée sur valeur initiale		Différence estimée IC 95%	p
	Groupe miglustat	Groupe non traité		
A 1 an (n=17)	-0,329	-0,055	- 0,274 [-0,959 ; +0,411]	NS
Par rapport à la dernière valeur disponible (n =18)	-0,376	-0,050	- 0,326 [-1,000 ; +0,348]	NS

Aucune différence n'a été observée sur la mesure des saccades oculaires horizontales (SOH  $\alpha$ ) après 1 an de traitement entre le groupe miglustat et le groupe non traité.

Principaux critères secondaires de jugement :

- SOH  $\beta$

A 12 mois, une augmentation de cette valeur, indiquant une détérioration, a été retrouvée dans les 2 groupes mais la différence observée entre les traitements n'a pas été significative.

- évaluation de la déglutition

Une amélioration significative a été observée dans le groupe miglustat pour le test du biscuit par rapport au groupe non traité ( $p = 0,044$ ) et pour le test de la purée à 6 mois ( $p = 0,043$ ). Les autres tests n'ont pas montré de différence significative.

- évaluation de la performance physique par un test de marche (Index de Déambulation de Hauser)

A l'inclusion, l'index de déambulation était plus élevé dans le groupe miglustat (2,4) que dans le groupe sans traitement (0,9).

A 1 an de traitement, la valeur de cet index a augmenté de +0,2 dans le group miglustat et de +0,7 dans le groupe non traité (NS).

- évaluation de la fonction cognitive (MMSE)

A 1 an, le score MMSE est passé de 22,8 points ( $\pm 5,2$ , score à l'inclusion) à 24,0 ( $\pm 5,6$ ) dans le groupe miglustat. Dans le groupe non traité, ce score est passé de 23,4 ( $\pm 4,9$ ) à 23,1 ( $\pm 5,7$ ).

- qualité de vie

Après 12 mois de traitement, il a été noté une amélioration pour 4 des 8 domaines du questionnaire SF36 (douleur physique, santé perçue, vie relationnelle, santé psychique) ainsi que sur le score composite physique dans le groupe miglustat comparé au groupe non traité. Une détérioration de 3 domaines (vitalité, activité physique, limitations dues à l'état psychologique) a été observée dans le groupe miglustat sans différence significative entre les groupes.

Résultats à 24 mois :

Ont participé à la phase d'extension de 12 mois 25/29 patients tous traités. Deux groupes ont été comparés : le groupe de patients initialement traités par miglustat (17 patients traités par miglustat pendant 24 mois), le groupe de patients issus du groupe non traité (8 patients traités par miglustat pendant 12 mois). Les résultats sont disponibles pour 19/25 patients (15 traités depuis 24 mois par miglustat, 4 traités depuis 12 mois).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre ces 2 groupes sur le critère principal et sur le critère secondaire SOH  $\beta$ .

Une dizaine de patients ont eu une stabilisation ou une amélioration de la déglutition dans le groupe traité depuis 24 mois par miglustat, 2 dans l'autre groupe.

Une différence statistiquement significative a été observée entre les 2 groupes sur le test de marche<sup>15</sup> (-1,377 IC95% [-2,720 ; -0,034], p=0,045).  
La fonction cognitive n'a pas été évaluée chez un nombre suffisant de patients (9 au total).

### 3.1.1.2. Résultats de l'étude réalisée chez l'enfant de moins de 12 ans

#### Critère principal de jugement :

La valeur du critère SOH $\alpha$  a diminué, passant de +2,201 ( $\pm$  1,217) ms/deg à l'inclusion à -0,465 ( $\pm$  0,127) ms/deg.

#### Principaux critères secondaires de jugement :

##### - SOH $\beta$

La valeur de ce critère a augmenté de 4,533 ms à 12 mois de traitement par rapport à la visite initiale, ce qui indique une détérioration. Par ailleurs, cette valeur est supérieure à celle observée chez les adultes et les adolescents en valeur absolue.

##### - évaluation de la déglutition

Huit des 12 enfants n'avaient pas de troubles à l'état initial, ce qui a rendu difficile l'évaluation du changement des troubles de déglutition au bout de 12 mois. Il a été noté une amélioration chez 1 enfant et une détérioration chez 3.

##### - évaluation de la performance physique par un test de marche (Index de Déambulation de Hauser)

Une augmentation de l'index de déambulation (+0,4), correspondant à une détérioration de la marche, a été observée à 12 mois. Cette augmentation a été similaire à celle constatée chez l'adulte et l'adolescent.

##### - qualité de vie

Le questionnaire n'a pas été analysé car rempli pour un faible nombre d'enfants.

#### Résultats à 24 mois :

Dix patients ont été évalués. La valeur moyenne du SOH  $\alpha$  a diminué de -0,075 ( $\pm$  1,235) ms/deg. La valeur du SOH  $\beta$  a augmenté de 4,514 ms, celle de l'index de déambulation de +0,6.

### **3.1.2. Résultats des cohortes épidémiologiques**

Deux études épidémiologiques ont été fournies par la firme.

La première a collecté de manière rétrospective les données de patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C et traités hors AMM par miglustat. Elle avait pour objectif de documenter les effets du miglustat en pratique quotidienne.

La deuxième étude épidémiologique avait pour but de documenter l'histoire naturelle de la maladie afin de mieux comprendre la progression, en particulier neurologique, de la maladie. Cette étude ne sera pas décrite dans le présent document car elle ne permet pas de documenter l'efficacité et la tolérance du miglustat puisque, dans cette cohorte, aucun patient n'a été traité par miglustat.

Le critère d'évaluation de l'atteinte neurologique a été l'échelle d'évaluation du handicap spécifique de la pathologie, mise au point par une équipe espagnole<sup>16</sup>. Cette échelle étudie

<sup>15</sup> différence observée par rapport à la dernière valeur disponible

<sup>16</sup> Iturriaga C, Pineda M, Fernández-Valero EM, Vanier MT, Coll MJ. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. J Neurol Sci. 2006;249(1):1-6



les 4 principaux items touchés par la maladie : marche, manipulation, articulation du langage et déglutition. La sévérité de l'atteinte de chaque item est cotée séparément, puis un score composite (moyenne de chaque score individuel) est calculé. L'échelle d'Iturriaga a été modifiée pour l'analyse des cohortes, chaque item étant coté de 0 (pas de handicap) à 1 (handicap maximal) au lieu de 1 à 4 ou 5 afin de ne pas privilégier les scores cotés jusqu'à 5. L'analyse a porté sur le taux de progression de la maladie ; le score individuel de chaque item a été analysé qualitativement : amélioration, stabilisation ou aggravation, le score global d'Iturriaga modifié.

Tableau 3: échelle modifiée de handicap

ITEMS	Score modifié
<b>Marche</b>	
. normale	0
. ataxie mais marche sans aide	0,25
. marche assistée à l'extérieur	0,50
. marche assistée à l'intérieur	0,75
. fauteuil roulant	1
<b>Manipulation</b>	
. normale	0
. discrète dissymétrie/dystonie (manipulation autonome)	0,33
. légère dissymétrie/dystonie (nécessite de l'aide pour certaines tâches, mais s'alimente de façon autonome)	0,67
. dissymétrie/dystonie sévère (assistance nécessaire pour toutes les tâches)	1
<b>Articulation du langage</b>	
. normale	0
. légère dysarthrie (compréhensible)	0,25
. dysarthrie sévère (seulement compréhensible par certains membres de la famille)	0,50
. communication non-verbale	0,75
. absence de communication	1
<b>Déglutition</b>	
. normale	0
. dysphagie occasionnelle	0,33
. dysphagie quotidienne	0,67
. sonde naso-gastrique ou gastrostomie	1

## Résultats

Soixante six patients (36 enfants et 30 adultes/adolescents) ont été inclus. L'âge moyen au moment du diagnostic était  $9,7 \pm 7,6$  ans, celui de l'instauration du traitement était  $12,8 \pm 9,5$  ans. La durée moyenne de traitement par miglustat a été de 1,5 an.

La dose moyenne de miglustat, documentée pour 61 patients, a été de 350,9 mg/j.

Une stabilisation des paramètres suivants : marche, manipulation, articulation du langage, déglutition, a été observée chez plus de 60% des patients traités par miglustat, une aggravation chez 20 à 25% des patients.

Une analyse qualitative selon le nombre de fonctions stables ou améliorés après traitement par le miglustat a été réalisée.

Une amélioration ou une stabilisation de 3 à 4 fonctions a été constatée chez 49/66 patients, 17/26 enfants de moins de 6 ans, 20/22 patients de plus de 12 ans.

Le score moyen de handicap est passé :

- de 0,18 au moment du diagnostic à 0,43 à l'instauration du traitement et à 0,48 à la dernière visite ou à l'arrêt du traitement pour le paramètre « marche »
- de 0,27 au moment du diagnostic à 0,48 à l'instauration du traitement et à 0,52 à la dernière visite ou à l'arrêt du traitement pour le paramètre « manipulation »
- de 0,16 au moment du diagnostic à 0,31 à l'instauration du traitement et à 0,37 à la dernière visite ou à l'arrêt du traitement pour le paramètre « langage »
- de 0,12 au moment du diagnostic à 0,36 à l'instauration du traitement et à 0,37 à la dernière visite ou à l'arrêt du traitement pour le paramètre « déglutition ».

Le score composite (moyenne des scores de chaque fonction) a été calculé pour chaque patient. La moyenne de ce score a été de 0,20 au diagnostic (n = 65), 0,41 à l'initiation du miglustat (n = 66) et 0,45 à la dernière visite ou à l'arrêt du traitement (n = 65).

De plus, une analyse de régression sur plusieurs variables montre que l'âge au diagnostic est un facteur prédictif de réponse au traitement.

Les investigateurs ont considéré que 37% des patients ont été améliorés et que 40% sont restés stables sous traitement.

L'évaluation du bénéfice global d'un traitement par miglustat pour le patient a été considérée comme bonne pour 41% ou assez bonne pour 33% des patients.

### **3.1.3. Observations individuelles** <sup>17, 18, 19, 20</sup>

Le dossier d'AMM rapporte aussi 14 observations individuelles documentées a posteriori de patients traités par miglustat. L'évolution sous miglustat a été jugée positive pour 10 patients, négative pour l'un et non documentée dans les 4 cas restants.

## **3.2. Données de tolérance**

### **3.2.1. de l'étude pivot de l'AMM OGT 918-007**

Tous les patients ont eu au moins un événement indésirable.

Les atteintes du système nerveux ont concerné 9/12 enfants, tous les adolescents et les adultes et 8/9 patients du groupe non traité. Ces atteintes ont été principalement une marche anormale chez les enfants et les patients du groupe non traité, des tremblements chez les adolescents et les adultes, une marche spastique chez les adultes.

Une perte de poids a été observée chez 3/12 enfants, 8/15 adultes et tous les adolescents. Dans la plupart des cas, la perte de poids était inférieure à 20%. Cependant, 1 patient du groupe adulte / adolescent a perdu au moins 20% de son poids. Aucun patient du groupe non traité n'a eu de diminution de poids.

L'analyse de l'évolution en percentile (ajusté au sexe et à l'âge) de la taille des patients de moins de 20 ans a montré une diminution de la croissance à 6 mois et 1 an de traitement. Ensuite, la taille moyenne est restée stable dans le même percentile.

Les atteintes gastro-intestinales, essentiellement une diarrhée, ont concerné 8/12 enfants, tous les adolescents et les adultes du groupe traité et 6/9 patients du groupe non traité.

La posologie de miglustat a été réduite pour cause d'événements indésirables chez 3 patients du groupe adulte / adolescent (1 cas de diarrhée, 1 cas de tremblements, 1 cas de diarrhée et tremblements) et chez 2 enfants (1 cas de diarrhée, 1 cas de tremblements).

---

<sup>17</sup> Lachmann RH, te Vruchte D, Lloyd-Evans E, Reinkensmeier G, Sillence DJ, Fernandez-Guillen L, Dwek RA, Butters TD, Cox TM, Platt FM Treatment with miglustat reverses the lipid-trafficking defect in Niemann-Pick disease type C. *Neurobiol Dis.* 2004 16(3):654-8

<sup>18</sup> Chien YH, Lee NC, Tsai LK, Lee NC, Huang AC, Peng SF, Chen SJ, Hwu WL. Treatment of Niemann-Pick disease type C in two children with miglustat: initial responses and maintenance of effects over 1 year. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(5):826

<sup>19</sup> Paciorkowski AR, Westwell M, Ounpuu S, Bell K, Kagan J, Mazzarella C, Greenstein RM. Motion analysis of a child with Niemann-Pick disease type C treated with miglustat. *Mov Disord* 2008;23(1):124-8

<sup>20</sup> Santos ML, Raskin S, Telles DS, Löhr Junior A, Liberalesso PBN, Vieira SC, Cordeiro ML. Treatment of a child diagnosed with Niemann-Pick disease type C with miglustat: A case report in Brazil. *J Inherit Metab Dis* 2008; October 21

### **3.2.2. du 8<sup>ème</sup> PSUR**

L'analyse des données du dernier PSUR international de ZAVESCA (couvrant la période octobre 2007 – octobre 2008) est en accord avec l'information sur le risque telle qu'elle figure dans l'AMM actuelle. Les événements indésirables les plus fréquents sont la diarrhée, une perte de poids, des tremblements et des symptômes neurologiques.

### **3.3. Conclusion**

La firme a fourni notamment les résultats d'une étude clinique comparative et d'une étude épidémiologique rétrospective.

L'étude de phase II, comparative, randomisée, ouverte avait pour objectif principal de comparer à 12 mois l'efficacité et la tolérance du miglustat chez des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C à l'absence de traitement.

Elle a comporté deux populations distinctes :

- 29 adultes et adolescents de plus de 12 ans dans le cadre d'une analyse comparative (20 patients dans le groupe miglustat, 9 dans le groupe sans traitement),
- 12 enfants âgés de 4 à 12 ans dans le cadre d'une analyse exploratoire.

Après 1 an de traitement, aucune différence n'a été observée entre le groupe miglustat et le groupe non traité sur le critère principal de jugement (diminution des saccades oculaires).

L'analyse des critères secondaires n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes, excepté pour la déglutition ; une amélioration significative en faveur du miglustat a été observée pour le test « au biscuit ».

Deux groupes ont été comparés au cours de la phase d'extension de 12 mois : le groupe de patients initialement traités par miglustat (17 patients traités par miglustat pendant 24 mois), le groupe de patients issus du groupe non traité (8 patients traités par miglustat pendant 12 mois). Les résultats sont disponibles pour 19/25 patients. A 2 ans, aucune différence n'a été observée entre ces 2 groupes sur les critères évalués sauf pour la déglutition qui a été améliorée ou stabilisée chez une dizaine de patients dans le groupe traité depuis 24 mois par miglustat et chez 2 patients dans le groupe traité depuis 12 mois.

L'étude chez l'enfant (du fait de sa méthodologie et du faible nombre de patients inclus) ne permet pas d'apprécier la quantité d'effet observée et de tirer de conclusion formelle quant au bénéfice apporté au patient.

Dans une étude épidémiologique rétrospective dont l'objectif était de décrire l'évolution des manifestations neurologiques chez 66 patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C, une stabilisation des paramètres suivants : marche, manipulation, articulation du langage, déglutition, a été observée chez plus de 60% des patients traités par miglustat, une aggravation chez 20 à 25% des patients. Ces résultats doivent être interprétés avec précaution compte tenu de la méthodologie de l'étude.

Les données disponibles ne permettent pas conclure formellement à l'efficacité du miglustat dans la maladie de Niemann-Pick de type C. Cependant les résultats des études suggèrent que, chez les patients traités par miglustat, l'évolution de la maladie est différente de celle attendue et que cette modification de l'histoire naturelle de la maladie est plus notable chez les patients les moins sévères, dans les formes modérées (avis d'experts), dont la maladie est moins évolutive.

Ainsi, le miglustat est, à l'heure actuelle, le seul traitement des manifestations neurologiques progressives disponible mais son bénéfice est modeste avec seulement un ralentissement de l'évolution de certains paramètres (déglutition, index ambulateur).

Les événements indésirables les plus fréquents sont la diarrhée, la perte de poids et des tremblements.

Le profil de tolérance du miglustat dans la maladie de Niemann-Pick de type C est globalement le même que celui observé dans la maladie de Gaucher de type 1.

Le RCP précise que « le bénéfice d'un traitement par ZAVESCA dans les manifestations neurologiques des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C doit être évalué sur une base régulière, par exemple tous les 6 mois; la poursuite du traitement doit être réévaluée après au moins 1 an de traitement par ZAVESCA. Une diminution de la croissance a été rapportée chez certains enfants en début de traitement par le miglustat durant laquelle la diminution de prise de poids initiale pouvait 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 ZAVESCA ; le rapport bénéfice / risque doit être réévalué sur une base individuelle pour la poursuite du traitement. »

Un registre spécifiquement dédié au suivi des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C est mis en place par la firme à la demande de l'EMA.

Ce registre aura pour but de décrire l'histoire naturelle de la maladie et son évolution dans les conditions de vie réelle des patients, de décrire les expériences de traitement des patients, de s'assurer du bon suivi des recommandations du RCP et de collecter des éléments spécifiques de tolérance pour les patients traités par ZAVESCA.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie rare, génétique, grave, avec une atteinte neuro-viscérale, due à une accumulation lysosomale de cholestérol non estérifié et de certains glycosphingolipides. Elle est caractérisée par des symptômes neurologiques variés, invalidants et évolutifs.

Il existe une hétérogénéité clinique importante avec un âge de début variant entre la période périnatale et l'âge adulte avancé (plus de 50 ans). L'âge de début et l'évolution de la symptomatologie neurologique vont déterminer la sévérité de la maladie dont l'évolution est une dégradation inéluctable.

ZAVESCA entre dans le cadre du traitement à visée symptomatique.

Compte tenu du niveau de preuve apporté par les données disponibles, l'amélioration de l'atteinte neurologique, caractéristique de la maladie, et le bénéfice apporté aux patients sont difficilement appréciables. Il semble qu'aucun bénéfice ne puisse être attendu chez des patients avec une forme neurologique à début infantile précoce ou déjà très évoluée et sévère mais ZAVESCA peut être proposé à des patients avec des formes moins évolutives, c'est à dire des formes modérées.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ZAVESCA est donc modeste.

Il n'existe pas d'alternatives médicamenteuses à cette spécialité. Les traitements utilisés à l'heure actuelle sont symptomatiques et palliatifs.

#### Intérêt de santé publique :

La maladie de Niemann-Pick de type C est une maladie génétique grave, associée à un risque de morbi-mortalité élevé, mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté (maladie orpheline).

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (GTNDO\*, Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, l'impact attendu de la spécialité ZAVESCA, en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie est difficilement quantifiable.

La réponse au besoin de santé publique identifié apportée par spécialité ZAVESCA n'est pas assurée.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

\*Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS)

Le service médical rendu par ZAVESCA est modéré.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

ZAVESCA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement des manifestations neurologiques progressives des formes modérées de la maladie de Niemann-Pick de type C.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Il n'existe pas de traitement spécifique. Les hypocholestérolémiants, du fait des anomalies intra-cellulaires du métabolisme du cholestérol ont été tentés, sans effet sur l'atteinte neurologique.

Les médicaments utilisés à visée symptomatique ou palliative pour traiter les différents troubles neurologiques sont : les anticholinergiques et la toxine botulique pour les dystonies et tremblements, les anti-épileptiques, les antidépresseurs tricycliques et les psychostimulants pour la cataplexie, les analgésiques. Ces traitements n'ont pas montré qu'ils modifiaient l'évolution de la maladie, en particulier la progression de l'atteinte neurologique.

La prise en charge non médicamenteuse de la maladie de Niemann-Pick de type C est essentielle pour maintenir les capacités fonctionnelles et une qualité de vie correcte au patient. Elle comporte des soins de diététique/nutrition, d'orthophonie, de kinésithérapie, d'aide psychologique ou de prise en charge psychiatrique.

Une alimentation par sonde ou par gastrostomie est nécessaire au stade avancé de la maladie en raison du risque de fausses routes, de surinfections pulmonaires et de dénutrition induits par les troubles de déglutition.

ZAVESCA est le premier médicament indiqué pour le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C. Compte tenu de son mode d'action<sup>21</sup> et de la physiopathologie de la maladie, ZAVESCA a un effet modeste sur le ralentissement de la progression des formes modérées de la maladie.

Ce médicament n'est indiqué qu'en cas de survenue de signes neurologiques dont le délai d'apparition varie d'un patient à l'autre.

ZAVESCA devra être prescrit dans un des centres de référence des maladies héréditaires du métabolisme ou des maladies lysosomales. L'efficacité de ZAVESCA devra être évaluée régulièrement comme le précise le RCP et un arrêt de traitement en cas d'absence d'efficacité ou de persistance de la dégradation neurologique devra être prononcé après avis du CETNP (Comité d'Evaluation du Traitement des maladies de Niemann-Pick).

#### **4.4. Population cible**

La prévalence à la naissance des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C est d'environ 1 cas sur 150 000 naissances en Europe de l'Ouest. L'analyse de la cohorte

---

<sup>21</sup> Le miglustat est un inhibiteur de la glucosylcéramide synthétase (enzyme intervenant au niveau de la 1<sup>ère</sup> étape de synthèse des sphingolipides), passant la barrière hémato-méningée

française a montré une prévalence à la naissance de 1 cas sur 125 000 naissances sur les 20 dernières années en incluant les fœtus atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C.

Sur la base de la prévalence à la naissance qui est de 1/125 000 naissances en France et le nombre total de naissances étant porté à 801 000 enfants nés en 2008<sup>22</sup>, l'estimation annuelle des nouveaux cas est de 6 enfants.

Les formes adultes de la maladie sous-diagnostiquées du fait de leur symptomatologie peu spécifique font qu'il est actuellement difficile d'estimer précisément l'évolution de la population cible dans le temps.

Parmi la quarantaine de patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C vivants et connus en France, 12 patients bénéficient actuellement du traitement par ZAVESCA dans le cadre d'un protocole dérogatoire mis en place par les autorités de santé en 2007.

Les autres patients sont soit, non justifiables de traitement à ce jour soit, faute de traitement spécifique disponible avant 2007, ont atteint un stade neurologique trop avancé (patients déments, grabataires ou gastrostomisés) pour pouvoir bénéficier du traitement par ZAVESCA.

#### **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 dans l'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

La Commission de la transparence souhaite disposer :

- des résultats des données issues du registre mis en place par la firme dans le cadre du programme de surveillance demandé par l'EMA et spécifiquement dédié au suivi des patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C
- et de toute donnée soumise à l'EMA dans le cadre de la réévaluation annuelle de l'AMM octroyée sous circonstances exceptionnelles.

---

<sup>22</sup> INSEE. Bilan démographique 2008. Insee.fr.