

# Indications du miglustat (Zavesca) dans la maladie de Gaucher

Dr Jérôme Stirnemann  
Service de Médecine Interne, Hôpital Jean Verdier,  
Bondy

24 mars 2006



# Traitements

- Traitement enzymatique substitutif :  
Cerezyme® (imiglucerase)
  
- Traitement de Réduction de substrat :  
Zavesca ® (miglustat)



# CEREZYME® et ZAVESCA® : Deux mécanismes d'action différents



# Miglustat (ZAVESCA)

## Efficacité et Tolérance

- 3 études OGT 018-001, OGT 018-003, OGT 018-004 (non publiée) ont permis le dossier d'AMM
  - OGT 018-001 : Etude ouverte sur 28 patients
  - OGT 018-003 : Etude de supériorité de la dose de 100 mg x 3/j par rapport à 50 mg x 3 / j. 18 patients.
  - OGT 018-004 : Etude comparative (Zavesca / Cerezyme / Cerezyme + Zavesca)
- 1 étude ouverte non comparative d'efficacité et de tolérance sur 24 mois. 12 patients (Pastores, Clinical Therapeutics. 2005,27, 8: 1215-1227)



# Miglustat (ZAVESCA)

## OGT 018-001

- 28 patients traités par miglustat 100 mg x 3/j. Etude ouverte non randomisée, non comparative.

	Months of therapy			
	Initial study		Extension study	
	6	12	24	36
Number of subjects	23 <sup>a</sup>	22 <sup>b</sup>	14 <sup>b</sup>	13
Liver volume (%)	-7	-12	-14.5	-17.5
Spleen volume (%) <sup>c</sup>	-15	-19	-26.4	-29.6
Hemoglobin (g/dL)	+0.03	+0.26	+0.09	+0.095
Platelets ( $\times 10^9/L$ )	+3.7	+8.3	+13.6	+22.2
Chitotriosidase (%)	-0.9	+16.4	-21.9	
Leukocyte G <sub>M1</sub> (%)		+38.5		

Cox, Lancet 2000;335:1481-1485

Zimran, Biol Sci. 2003;358:961-966

Elstein, J Inherit Metab Dis. 2004;27:757-766



# Miglustat (ZAVESCA) OGT 018-003

Efficacité

100 mg x 3 / j > 50 mg x 3/j

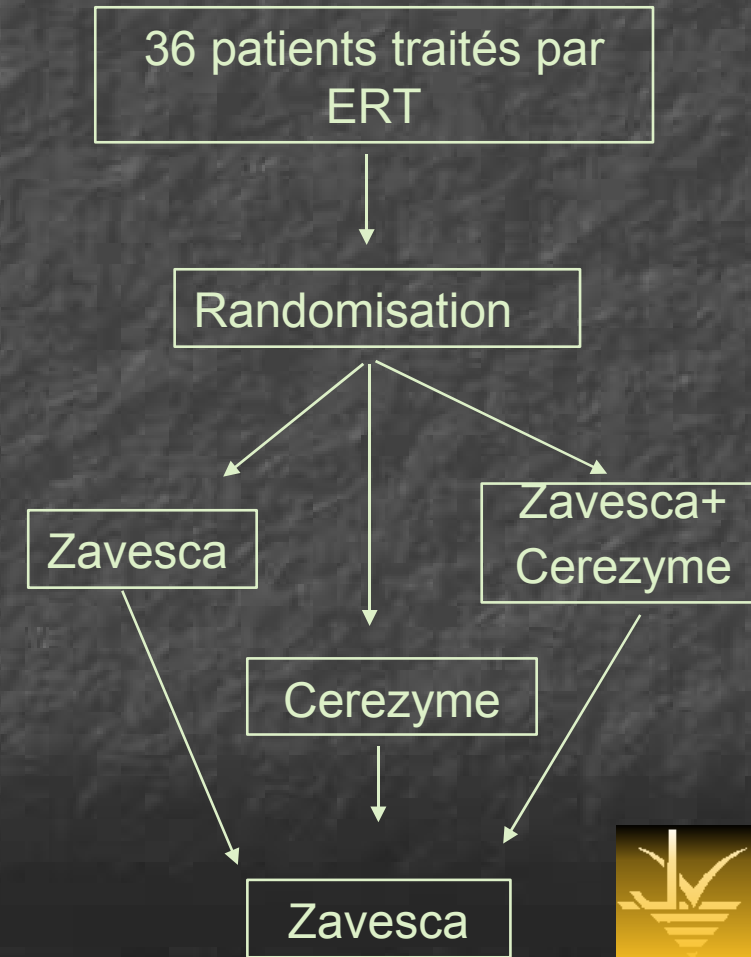
Tolérance identique



## OGT 018-004

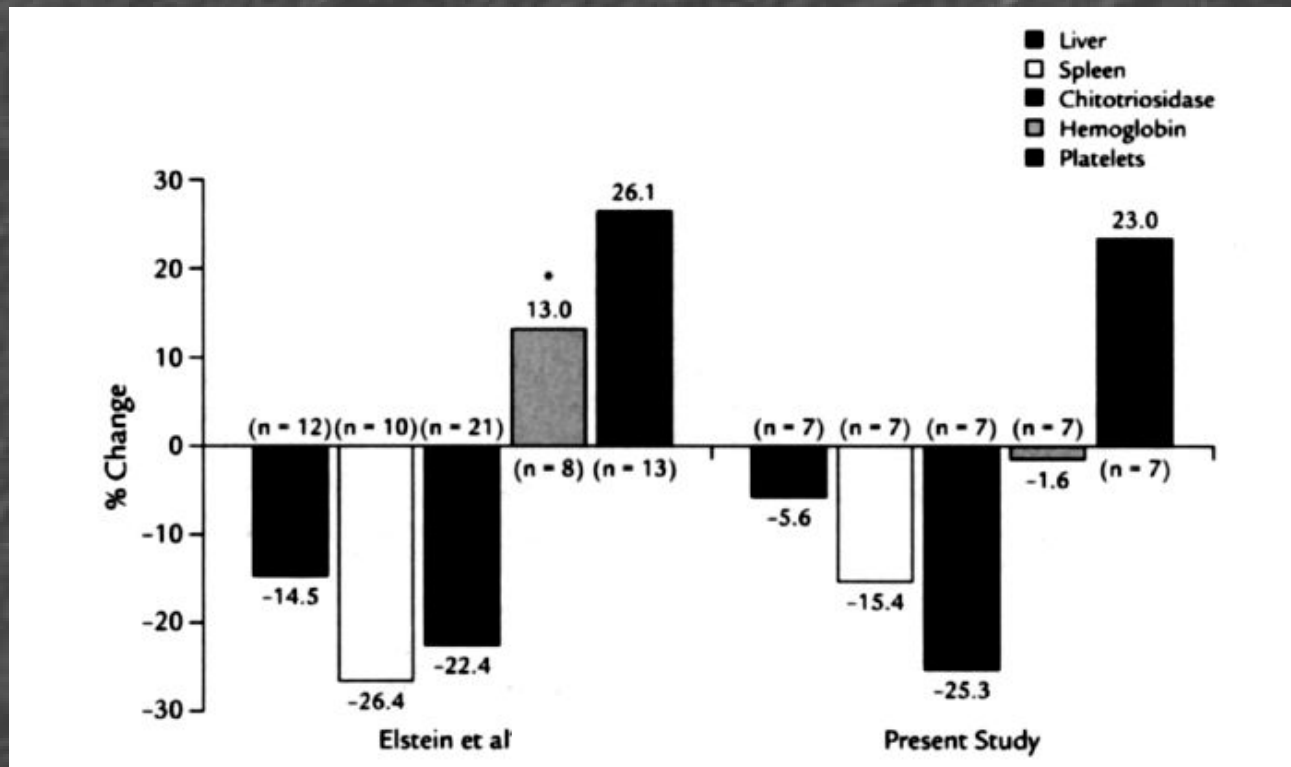
Résultats à 6 mois :

	Evolution par rapport aux valeurs à l'inclusion			
	ZAVESCA	CEREZYME	Association ZAVESCA-CEREZYME	P
Volume du foie (%)	- 2,9	+ 3,6	- 4,9	0,047 pour la comparaison CEREZYME vs Association
Volume de la rate (%)	- 4,8	- 2,1	- 8,5	NS
Hémoglobine (g/dl)	- 0,31	- 0,15	- 0,10	NS
Numération plaquettaire ( $\times 10^9/l$ )	- 21,6	+ 15,3	+ 2,7	0,035 pour la comparaison ZAVESCA vs CEREZYME
Activité de la chitotriosidase (%)	+ 33,0	- 0,3	- 3,9	0,004 pour la comparaison ZAVESCA vs CEREZYME et 0,001 pour la comparaison ZAVESCA vs association
Sortie d'étude pour effet indésirable	2	0	1	



# Pastores, Clinical Therapeutics.

## 2005,27, 8: 1215-1227



Pas d'efficacité sur l'atteinte osseuse





# Comparaison Zavesca (SRT) et Cerezyme (ERT)

	12 months		24 months		36 months	
	SRT	ERT	SRT	ERT	SRT	ERT
Liver volume (%)	-13.5	-20.0	-14.5	-29.0	-17.5	-36.0
Spleen volume (%)	-21.7	-36.0	-26.4	-49.0	-28.6	-54.0
Hemoglobin (g/dL)	+0.33	+2.10	+0.91	+2.50	+0.95	+2.60
Platelets ( $\times 10^9/L$ )	+7.0	+63.0	+13.6	+74.0	+22.2	+80.0



# Miglustat (ZAVESCA)

## Tolérance

- Diarrhée dans 80 à 100% des cas (souvent peu sévère), cédant à la poursuite du traitement et habituellement bien contrôlée par le loperamide et les conseils nutritionnels (inhibition d'enzymes intestinales, notamment glucosidase et disaccharidase)

### Conseils nutritionnels à délivrer aux patients sous Zavesca®

- Éviter une prise importante de disaccharides (saccharose, lactose) ou de glucides complexes (par exemple pain, féculents, légumes secs) au cours d'un même repas.
- Privilégier leur répartition sur les 3 repas et sous forme de collations dans la matinée et dans l'après-midi.
- Limiter la consommation de lait et la répartir au cours des repas; privilégier un apport en produits laitiers sous forme de yaourts et de fromages fermentés.
- Diversifier les sources de glucides simples en augmentant la prise de fructose sous forme de fruits (banane, poire, pomme, fruits secs notamment), de miel (pauvre en saccharose et très riche en glucose et fructose) et de confitures ou de jus de fruits non supplémentés en disaccharides (saccharose).
- Surveiller son poids une fois par mois.



# Miglustat (ZAVESCA)

## Tolérance

- Perte de poids (sans relation avec la diminution de l'hépatosplénomégalie)
- Nécessite une contraception, chez la femme mais aussi chez l'homme (interaction dans la spermatogenèse)
- Neuropathie périphérique à prédominance sensitive (relation avec le traitement possible) chez 2 patients (sur 82)
  - \* Effet secondaire discuté nécessitant des données supplémentaires d'une surveillance post-AMM
  - \* Proposer un examen neurologique minutieux et un EMG avant et sous traitement.
- Tremblements notés dans 30% des cas régressant à la poursuite du traitement
- Aggravation de troubles des fonctions supérieures ???



# Miglustat (ZAVESCA)

- AMM européenne obtenue le 20/11/2002

« Traitement oral chez des patients présentant une maladie de Gaucher de type I légère à modérée. Zavesca est réservé aux patients qui ne peuvent pas être traités par une enzymothérapie substitutive. Le traitement doit être administré sous le contrôle d'un médecin compétent en matière de gestion de la maladie de Gaucher. »



# Commission de la Transparence du Zavesca (12 novembre 2003)

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est modeste ;

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention réservé aux échecs ou aux contre-indications de la thérapie au remplacement enzymatique (CEREZYME);

Il existe une seule alternative médicamenteuse ;

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important.

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

Cette spécialité peut avoir un intérêt dans les rares cas où l'on ne peut maintenir les sujets sous CEREZYME.



# Miglustat (ZAVESCA)

## Indications proposées par le CETG

**Le ZAVESCA ne peut être indiqué qu'en seconde intention :**

- Lorsque le patient ne veut plus suivre le traitement substitutif enzymatique (CEREZYME),
- Lors d'une intolérance sévère au CEREZYME,

**D'autres indications (hors AMM) peuvent être discutées et nécessitent des études complémentaires :**

- ZAVESCA peut être proposé pour stabiliser les résultats obtenus par le CEREZYME (données à démontrer lors d'études ultérieures : études de switch),
- En association au CEREZYME, dans les formes répondant mal au traitement, où le ZAVESCA pourrait potentialiser l'effet du traitement substitutif (données à démontrer lors d'études ultérieures).
- Intérêt dans les atteintes neurologiques (passage de la BHE) ???



# Miglustat (ZAVESCA®)

## Indications proposées par le CETG

Indication à traiter le patient ?

