



**COMITATO PER LE SPECIALITÀ MEDICINALI
RELAZIONE DI VALUTAZIONE PUBBLICA EUROPEA (EPAR)**

ZAVESCA

Denominazione comune internazionale (DCI): **Miglustat**

Riassunto

Il 20 novembre 2002, la Commissione europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, valida per tutta l'Unione europea, per il medicinale Zavesca, contenente miglustat. La decisione è basata sulla relazione di valutazione e sul parere favorevole adottato dal Comitato per le specialità medicinali (CPMP) il 25 luglio 2002. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di questo medicinale è la ditta Actelion Registration Ltd del Regno Unito.

L'indicazione approvata è per il trattamento orale della malattia di Gaucher di tipo 1 da leggero a moderato. Lo Zavesca può essere usato solo per il trattamento di pazienti per i quali non è adatta la terapia enzimatica sostitutiva. La terapia dovrebbe essere prescritta da medici specializzati nella cura della malattia di Gaucher. Le condizioni dettagliate per l'uso del prodotto sono esposte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto che si trova nella presente relazione (EPAR) ed è disponibile in tutte le lingue ufficiali dell'Unione europea.

Il principio attivo dello Zavesca è il miglustat, un prodotto farmaceutico del metabolismo e del tubo digerente (A16AX06). La malattia di Gaucher è una malattia ereditaria del metabolismo causata da un ridotta degradazione del glucosilceramide, dando origine ad un accumulo degli enzimi lisosomali e ad una ampia patologia. Gli studi condotti *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che il miglustat può ridurre la sintesi del glucosilceramide tramite l'inibizione della sintasi del glucosilceramide, l'enzima responsabile della prima fase della sintesi nella maggior parte dei glicolipidi. Questa azione inibitoria rappresenta il principio su cui si basa la terapia di riduzione del substrato nella malattia di Gaucher.

Lo studio clinico fondamentale condotto su ventidue pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 da lieve a moderata, che non erano in grado o non volevano sottoporsi alla terapia sostitutiva enzimatica (ERT) e che avevano completato 12 mesi di trattamento con Zavesca, ha evidenziato una riduzione media del volume del fegato pari al 12,1% e una riduzione media del volume della milza pari al 19,0%. Inoltre, è stato rilevato un aumento medio della concentrazione di emoglobina pari a 0,26 g/dl, così come un aumento medio della conta delle piastrine pari a $8,29 \times 10^9/l$. Fra i motivi per cui questi pazienti non sono stati sottoposti alla terapia ERT si evidenzia il problema delle infusioni endovenose e le difficoltà dell'accesso venoso. Dopo 3 anni di trattamento continuo con Zavesca, le riduzioni medie del volume del fegato e della milza erano rispettivamente pari al 17,5% e al 29,6%. Si è rilevato un aumento medio pari a $22,2 \times 10^9/l$ nella conta delle piastrine e un aumento medio di 0,95 g/dl nella concentrazione dell'emoglobina. Un secondo studio randomizzato controllato in aperto ha esaminato 36 pazienti che erano stati sottoposti a un trattamento con ERT per almeno due anni. I pazienti che sono passati allo Zavesca per un periodo iniziale di 6 mesi hanno mostrato una riduzione inferiore del volume del fegato e della milza. Tuttavia, sono state rilevate diminuzioni dei conteggi delle piastrine e aumenti dell'attività dell'enzima chitotriosidasi in alcuni pazienti, il che indica che la monoterapia con Zavesca potrebbe non essere sufficiente a mantenere lo stesso controllo dell'attività della malattia rispetto alla terapia ERT. Benché non sia stato effettuato alcun confronto diretto con la terapia ERT nel trattamento di pazienti non condizionati, risulta che ci vorrebbe più tempo per raggiungere l'effetto desiderato con lo Zavesca e non vi sono evidenze di una maggiore efficacia o sicurezza con la terapia ERT. La terapia ERT rappresenta il trattamento standard per i pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1. L'efficacia e la sicurezza dello Zavesca non è stata studiata nei pazienti con malattia di Gaucher grave.

Gli eventi avversi più frequenti osservati durante il trattamento sono stati eventi gastrointestinali e perdita di peso che si sono manifestati rispettivamente in più dell'80% dei pazienti e circa nel 60%

degli stessi. La maggior parte degli eventi gastrointestinali sono di lieve entità e si prevede che si risolvano spontaneamente o dopo una riduzione del dosaggio. Circa il 30% dei pazienti ha riferito tremore o esacerbazione del tremore esistente durante di trattamento. Sono stati riferiti casi isolati di disturbi cognitivi. Sono stati riportati casi di neuropatia periferica in pazienti trattati con Zavesca in presenza o assenza di condizioni concomitanti quali carenza di vitamina B₁₂ e gammopatia monoclonale. Tutti i pazienti dovrebbero quindi sottoporsi a valutazioni sulle funzioni neurologiche e cognitive prima del trattamento e durante. I pazienti che accusano tali sintomi dovrebbero essere sottoposti ad un attento riesame del rapporto rischi/benefici e potrebbe essere opportuno sospendere il loro trattamento.

Il CPMP, sulla base dei dati di efficacia e sicurezza presentati, ha ritenuto che Zavesca presentasse adeguate prove di efficacia per l'indicazione approvata nonché un soddisfacente rapporto benefici/rischi ed ha pertanto raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Tuttavia, il rapporto rischi/benefici di Zavesca è accettabile solo per una piccola sottopopolazione di pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 per i quali la terapia enzimatica sostitutiva è stata ritenuta inopportuna da parte di medici bene informati sul trattamento di pazienti con questa malattia. Questa valutazione rappresenta la base per una indicazione limitata.

Il CPMP ha raccomandato che l'autorizzazione all'immissione in commercio venga concessa "in circostanze eccezionali" dato che, vista la rarità dell'indicazione, il richiedente non può fornire informazioni complete sulla sicurezza e sull'efficacia del medicinale. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà ulteriori informazioni sugli aspetti relativi alla sicurezza e all'efficacia di questo medicinale. Tutti gli studi supplementari verranno attentamente controllati e i risultati verranno riesaminati dal CPMP.