

**Actelion Pharmaceuticals  
Canada Inc.**

Swiss: ATLN



23 mars 2010 13h16 HE

### **Zavesca® (miglustat), le premier traitement disponible au Canada contre la maladie évolutive rare de Niemann-Pick de type C**

LAVAL, CANADA--(Marketwire - 23 mars 2010) - Actelion Ltd (SIX:ATLN) a annoncé l'approbation d'une nouvelle indication de Zavesca® (miglustat) au Canada; le premier et le seul traitement autorisé pour les personnes atteintes de la maladie de Niemann-Pick de type C (NP-C) [1]. La maladie de NP-C est une maladie génétique rare associée à une importante détérioration neurologique potentiellement mortelle, qui touche les nourrissons, les enfants et les adultes [2, 3].

La maladie de NP-C est actuellement incurable. Avant l'arrivée de Zavesca®, la prise en charge des patients était limitée au soulagement des symptômes [4]. Zavesca® est homologué pour ralentir l'évolution de certaines des manifestations neurologiques chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C [1]. La détérioration neurologique est la principale caractéristique de la maladie de NP-C; elle se manifeste par divers symptômes, notamment : des problèmes de mouvement oculaire (paralysie supranucléaire de l'oculomotricité verticale), des troubles de l'équilibre (ataxie), une déglutition difficile (dysphagie), une élocution confuse et irrégulière (dysarthrie), un manque de contrôle musculaire (dystonie) et des convulsions. Une dégénérescence intellectuelle conduisant fréquemment à la démence est également courante et, dans les phases terminales de la maladie, le patient est souvent grabataire.

Au cours d'un essai clinique (OGT 918-007) où l'on a administré aux patients soit Zavesca® à raison de 200 mg trois fois par jour (chez les enfants, la dose était ajustée en fonction de la surface corporelle), soit le traitement de référence pour une durée de 12 mois; on a observé dans le groupe traité à Zavesca® une amélioration moyenne du paramètre d'évaluation primaire, soit la vitesse des saccades oculaires horizontales (la capacité à faire des mouvements oculaires rapides de gauche à droite et vice versa), tandis qu'on a observé une détérioration dans le groupe recevant le traitement de référence; les fonctions ambulatoires et de déglutition se sont mieux maintenues chez les patients du groupe traité à Zavesca® [4].

Dans une étude de prolongation au cours de laquelle tous les patients ont été traités à Zavesca® pour 12 mois supplémentaires, globalement, pour la majorité des adultes, des jeunes et des enfants atteints de la maladie de NP-C, les marqueurs importants de l'évolution du trouble neurologique sont au moins restés stables. La mobilité est restée stable chez 67 % des patients, la capacité à déglutir est restée stable ou s'est améliorée chez 79 % des patients pour l'eau, chez 86 % des patients pour les aliments en purée, et chez 93 % des patients pour les aliments à texture modifiée (hachés) et les biscuits [6].

Le D<sup>r</sup> Serge Melançon, de l'Hôpital de Montréal pour enfants, a commenté : « L'approbation par Santé Canada de Zavesca® (miglustat) pour traiter la maladie de Niemann-Pick type C est un choix judicieux et une heureuse nouvelle pour les patients et leur famille. Il n'y avait jusqu'à date aucun médicament efficace pour contrer les manifestations neurologiques de cette maladie familiale débilitante. Les médecins canadiens se réjouiront sans doute de pouvoir offrir cette thérapeutique déjà reconnue en Europe et ailleurs dans le monde pour soulager une partie des symptômes de leurs patients. À titre de médecin généticien impliqué depuis plusieurs années dans le traitement de maladies héréditaires rares, je souhaite ardemment que les provinces

emboîtent le pas à Santé Canada en facilitant l'accès à Zavesca® aux patients déjà diagnostiqués de cette maladie. »

La D<sup>re</sup> Sandra Sirrs, du Vancouver Hospital and Health Sciences Centre, a déclaré : « Je suis heureuse de pouvoir offrir ce traitement prometteur aux patients atteints de cette maladie destructrice et pour laquelle il n'existait auparavant aucun traitement. »

Le D<sup>r</sup> Jean-Paul Clozel, président-directeur général de Actelion, s'est exprimé en ces termes : « Je suis très heureux que Actelion, en collaboration avec le milieu scientifique, ait réussi à démontrer le rôle important de Zavesca® dans le ralentissement de l'évolution des symptômes neurologiques pertinents sur le plan clinique chez les patients atteints de la maladie de NP-C. Je souhaite remercier à la fois les patients et leur famille qui, au fil des ans, ont participé à notre programme clinique avec une grande assiduité, de même que les experts cliniciens pour leur soutien renouvelé. Actelion continuera d'appuyer les efforts du milieu médical spécialisé dans les maladies rares pour faire avancer la recherche et les traitements offerts aux patients. »

On a montré que Zavesca® était généralement bien toléré par les patients atteints de la maladie de NP-C, les effets indésirables les plus courants étant, entre autres, de la diarrhée, une perte de poids et des tremblements [1, 4].

Zavesca®, qui était déjà homologué au Canada pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 d'intensité légère à modérée, est désormais homologué pour traiter les patients atteints de la maladie de NP-C. L'indication de traitement contre la maladie de NP-C a également été approuvée dans les pays de l'Union européenne, en Australie, en Corée, au Brésil et en Russie. Des démarches réglementaires en vue d'étendre l'emploi du traitement à Zavesca aux patients atteints de la maladie de NP-C sont en cours dans d'autres pays à travers le monde.

À propos de Zavesca®

Afin d'obtenir l'homologation de Zavesca pour le traitement de la maladie de Niemann-Pick de type C, un ensemble de données cliniques ont été tirées d'un essai clinique, l'essai OGT918-007, et deux études de cohortes rétrospectives menées dans plusieurs centres auprès de patients atteints de la maladie de NP-C.

Dans l'essai clinique OGT918-007, des jeunes et des adultes atteints de la maladie de NP-C (n = 29, âge ≥ 12ans) ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir soit du miglustat à raison de 200 mg 3 f. p. j. (n = 20), soit le traitement de référence (n = 9) pendant 12 mois [1]. En outre, 12 enfants âgés de 4 à 12 ans ont reçu du miglustat dosé en fonction de leur surface corporelle. On a ensuite administré du miglustat à tous les patients pour 12 mois supplémentaires. Le paramètre d'évaluation primaire était la vitesse des saccades oculaires horizontales (*horizontal saccadic eye movement* ou HSEM). Les autres paramètres incluaient la déglutition, la marche, les résultats à l'examen neurologique, à l'évaluation neuropsychologique, les tremblements et la qualité de vie. À 12 mois, la rapidité des saccades oculaires horizontales s'était améliorée chez les patients traités par le miglustat par rapport aux patients recevant le traitement de référence; dans une analyse a posteriori excluant les patients qui prenaient des benzodiazépines, lesquelles sont connues pour avoir un effet sur la vitesse des saccades oculaires, les résultats ont été significatifs ( $p = 0,028$ ) [1]. Chez les enfants, une amélioration la vitesse des saccades oculaire horizontales par rapport au début de l'étude a été observée à 12 mois. Au cours de l'étude contrôlée par placebo d'une durée de 12 mois chez des patients âgés de plus de 12 ans, on a observé un meilleur maintien des fonctions ambulatoires et de déglutition chez les patients recevant le traitement à Zavesca® par rapport à ceux recevant le traitement de référence [1].

Une première étude de cohortes rétrospective a été menée dans 25 centres de 12 pays afin d'évaluer les données sur les changements de l'état neurologique et l'utilité globale du traitement par le miglustat chez 66 patients atteints de la maladie de NP-C ayant reçu du miglustat hors du contexte de l'essai clinique OGT918-007 pour une durée moyenne d'un an et demi à la suite d'une période d'observation préalable au traitement d'une durée moyenne de 3,1 ans. L'évolution de la maladie a été évaluée en fonction des domaines fonctionnels de la déglutition, de la marche, de la manipulation (dysmétrie / dystonie), du langage et de l'articulation ainsi que de l'incapacité générale selon une échelle d'incapacité fonctionnelle publiée propre à la maladie de Niemann-Pick de type C. En ce qui concerne tous les domaines fonctionnels et l'incapacité générale, ZAVESCA a été associé à une diminution du taux d'évolution

annualisé de la maladie, par rapport à la période précédant le traitement, pertinente sur le plan clinique. [1, 4].

Une deuxième étude de cohortes rétrospective a été menée dans 7 centres de 6 pays afin d'évaluer les données sur les changements de l'état neurologique chez 57 patients non traités par le miglustat dans le cours naturel de la maladie sur une durée moyenne de cinq ans et demi. La même échelle d'incapacité fonctionnelle propre à la maladie a été utilisée pour évaluer la gravité de la dysphagie, de la dystonie, de l'ataxie et de la dysarthrie au moment du diagnostic et jusqu'à la dernière visite.

Zavesca® (miglustat en gélule dosée à 100 mg) est indiqué pour le traitement par voie orale des adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 d'intensité légère à modérée chez qui la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas. Cette indication est approuvée dans l'Union européenne, aux États-Unis, au Canada, en Suisse, au Brésil, en Australie, en Turquie et en Israël.

Zavesca® est indiqué pour ralentir l'évolution de certaines des manifestations neurologiques chez les patients atteints de la maladie de Niemann-Pick de type C [1].

À propos d'Actelion

La société Actelion Ltd est une société biopharmaceutique dont le siège social est à Allschwil (Bâle) en Suisse. Le premier médicament de Actelion, Tracleer®, un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline à prendre par voie orale, a été approuvé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire. Actelion commercialise Tracleer® par l'entremise de ses propres filiales dans les principaux marchés internationaux, dont les États-Unis, l'Union européenne, le Japon, le Canada, l'Australie et la Suisse. Fondée fin 1997, la société Actelion est un acteur incontournable dans la recherche innovatrice sur l'endothélium – la couche de cellules unique séparant chaque vaisseau sanguin de la circulation sanguine. Plus de 2 300 employés de Actelion travaillent à la découverte, la mise au point et la commercialisation de médicaments novateurs afin de répondre à des besoins médicaux non comblés. Les actions de Actelion se négocient à la bourse suisse (SIX Swiss Exchange – symbole au télécriteur : ATLN) dans le cadre du SMI® (Swiss Market Index), l'indice des valeurs-vedettes du marché suisse.

Références

- 1. Monographie de produit de Zavesca, 3 mars 2010 – Actelion Pharmaceuticals Ltd
- 2. Wraith JE, Imrie J. Understanding Niemann-Pick disease type C and its potential treatment. R.-U.: Blackwell Publishing, 2007
- 3. Patterson MC. Niemann-Pick disease Type C. Gene Reviews 2007a (mise à jour le 9 juillet. Disponible sur [www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org). Consulté en octobre 2008.
- 4. Patterson MC, et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol* 2007; 6:765-772
- 5. Patterson MC. A riddle wrapped in a mystery: understanding Niemann-Pick disease, type C. *Neurologist* 2003; 9:301-310.
- 6. Patterson MC, et al. Miglustat in Niemann-Pick disease Type C (NP-C): long-term data from a clinical trial. Actes du 58<sup>e</sup> Congrès annuel de la *American Society of Human Genetics*, 2008; extrait n° 766.

Renseignements :

Actelion Pharmaceuticals Ltd - Allschwil, Suisse

Roland Haefeli

Vice-président et directeur des relations

avec les investisseurs et des affaires publiques

Bureau : +41 61 565 62 62

ou

Actelion Canada - Laval, Québec

Marie-Claude Lefebvre

Directrice médicale

Bureau : 450-681-1664