



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 décembre 2010

VPRIV 400 Unités, poudre pour solution pour perfusion
Boîte de 1 flacon, CIP : 578 188-7

Laboratoires SHIRE France, division HGT

Vélaglucérase alpha

Code ATC : A16AB10

Liste I : médicament à prescription hospitalière

Médicament orphelin (désignation obtenue le 9 juin 2010)

Date de l'AMM (centralisée) : 26 août 2010

Cette spécialité fait l'objet d'un suivi dans le cadre d'un PGR.

Motif de la demande : Inscription Collectivités.

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Vélaglucérase alpha

1.2. Originalité

La Vélaglucérase alpha est la première enzyme substitutive (glucocérébrosidase) recombinante humaine fabriquée par activation génétique de fibroblastes d'origine humaine en culture.

La technique de fabrication de VPRIV pourrait permettre de palier les risques de rupture de production de l'imiglucérase (enzyme substitutive recombinante obtenue à partir de cellules d'ovaires de hamster).

1.3. Indication thérapeutique

« VPRIV est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 ».

1.4. Posologie

« VPRIV doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Gaucher. Une administration à domicile supervisée par un professionnel de santé peut être envisagée uniquement chez les patients ayant reçu au moins trois perfusions et tolérant bien leurs perfusions.

Posologie : La posologie recommandée est de 60 unités/kg une semaine sur deux.

Des ajustements posologiques sont possibles et devront être décidés au cas par cas en fonction des objectifs thérapeutiques atteints et de leur évolution. Les études cliniques ont évalué des doses comprises entre 15 et 60 unités/kg administrées une semaine sur deux. Les doses supérieures à 60 unités/kg n'ont pas été étudiées.

Populations spécifiques

Enzymothérapie substitutive en cours : Les patients recevant déjà une enzymothérapie substitutive par imiglucérase pour une maladie de Gaucher de type 1 peuvent être traités par VPRIV en utilisant la même dose et la même fréquence.

Insuffisants rénaux ou hépatiques : D'après les connaissances actuelles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la vélaglucérase alfa, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Voir rubrique 5.2. du RCP

Sujets âgés (≥ 65 ans) : Quatre des 94 patients (5 %) ayant reçu de la vélaglucérase alfa au cours des études cliniques étaient âgés de 65 ans et plus. Les données limitées n'indiquent pas qu'il est nécessaire d'ajuster la posologie pour cette population spécifique.

Population pédiatrique : Vingt des 94 patients (21 %) ayant reçu de la vélaglucérase alfa au cours des études cliniques étaient des enfants/adolescents âgés de 4 à ≤ 17 ans. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires tant chez l'adulte que chez l'enfant/adolescent. Voir rubrique 5.1 du RCP pour plus d'informations.

Mode d'administration : Voie intraveineuse exclusivement. À administrer au cours d'une perfusion IV de 60 minutes, avec usage d'un filtre de 0,22 µm. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution voir la rubrique 6.6 du RCP».

1.5. Précautions particulières de conservation

« A conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière ».

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

A :	Voies digestives et métabolisme
A16 :	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
A16A :	Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
A16AB :	Enzymes
A16AB10 :	Vélaglucérase alpha

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autre enzyme indiquée dans la maladie de Gaucher : CEREZYME (imiglucérase) indiqué dans le traitement enzymatique substitutif à long terme chez des patients qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher non neuronopathique (type 1) ou neuronopathique chronique (type 3) et qui présentent des manifestations non neurologiques cliniquement significatives de la maladie. C'est le traitement de référence.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans la maladie de Gaucher : ZAVESCA (miglustat) : indiqué dans « le traitement 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 ».

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance de VPRIV ont été analysées dans 4 études chez des patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 :

- deux études de phase III : l'une comparant VPRIV 60 U/kg* à l'imiglucérase 60U/kg* et l'autre comparant deux doses (45 U/kg et 60 U/kg) de VPRIV.
- deux études dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de VPRIV à des doses comprises entre 15 U/kg* et 60 U/kg* ; ces études seront développées dans le paragraphe « effets indésirables ».

Des études mentionnées dans le dossier déposé par le laboratoire étant actuellement en cours, ne seront pas développées dans cet avis.

3.1. Efficacité

3.1.1. Etude HGT-GCB-039 : étude pivot

Méthode : Etude de non-infériorité de phase III, comparant VPRIV 60 U/kg toutes les deux semaines versus imiglucérase (CEREZYME) 60 U/kg toutes les deux semaines, randomisée en double aveugle et groupes parallèles, réalisée chez 34 patients avec maladie de Gaucher de type 1 suivis pendant 41 semaines.

La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence était supérieure à une limite fixée à -1 g/dl.

Critères d'inclusion : patients plus de 2 ans avec une maladie de Gaucher de type 1 déterminée par les éléments suivants :

- une activité enzymatique déficitaire en glucocérébrosidase (GCB) mesurée par analyse leucocytaire ou génotypique,
- une anémie liée à la maladie définie par un taux d'hémoglobine inférieur à la limite inférieure de l'intervalle défini en fonction de l'âge et du sexe des patients,
- au moins un des critères suivants :
 - o une splénomégalie modérée à la palpation (2 à 3 cm sous le rebord costal gauche),
 - o une thrombocytopénie liée à la maladie définie par un taux de plaquettes $\leq 120 \times 10^3 / \text{mm}^3$
 - o une hépatomégalie liée à la maladie.

non traités par une enzymothérapie substitutive de la maladie de Gaucher dans les 12 mois précédents.

Traitements :

- VPRIV 60U/kg, une perfusion continue d'une heure une semaine sur 2, n=17,
- CEREZYME (imiglucérase) 60U/Kg, une perfusion continue d'une heure une semaine sur 2, n=17.

Au cours de l'étude, les patients ont reçu 20 perfusions.

Critère de jugement principal : variation moyenne du taux d'hémoglobine (Hb) après 41 semaines de traitement.

RESULTATS : analyse en ITT et PP (cf. Tableau 1).

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables à l'exception des points suivants :

La répartition de la population pédiatrique incluse (< 17 ans) qui était:

- Groupe VPRIV : 4 patients de plus de 5 ans et aucun patient de 2 à 4 ans,
- Groupe CEREZYME : 1 patient de plus de 5 ans et 4 patients de 2 à 4 ans.

Les taux d'hémoglobine à l'inclusion qui étaient respectivement de 11,34 g/dl dans le groupe VPRIV versus 10,39 g/dl dans le groupe CEREZYME.

Tableau 1 : Variation moyenne du taux de taux d'Hb (g/dl) après 41 semaines.

	VPRIV (vélaglucérase) 60 U/kg	CEREZYME (imiglucérase) 60 U/kg
Analyse en ITT	N=17	N=17
Taux d' Hb à l'inclusion	11,51 [9,65 ; 14,35]	10,46 [8,10 ; 13,05]
Variation des taux d' Hb à S41	1,62 [-0,15 ; 3,6]	1,49 [-0,55 ; 3,5]
Différence versus CEREZYME [IC 95% inf]	0,135 [-0,596]	
Analyse en PP	N=15	N=15
Taux d' Hb à l'inclusion	11,34 [9,65 ; 13,20]	10,39 [9,10 ; 11,95]
Variation des taux d' Hb à S41	1,68 [-0,15 ; 3,6]	1,52 [-0,55 ; 3,5]
Différence versus CEREZYME [IC 95% inf]	0,157 [-0,599]	

Après 41 semaines de traitement, les taux d'hémoglobine par rapport aux valeurs initiales ont été augmentés de 1,68 g/dl [-0,15 ; 3,6] dans le groupe VPRIV et de 1,52 g/dl [-0,55 ; 3,5] dans le groupe CEREZYME (analyse per-protocole) : différence moyenne de 0,157 g/dl, borne inférieure de l'IC 95% -0,599. La borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence était supérieure à la limite fixée -1 g/dl, la non-infériorité de VPRIV a donc été démontrée.

Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse en ITT.

Aucune donnée n'est disponible pour les enfants de moins de 4 ans.

3.1.2. Etude TKT032

Méthode : Etude de phase III, comparant VPRIV 60 U/kg toutes les deux semaines versus VPRIV 45 U/kg toutes les deux semaines, randomisée en double aveugle et groupes parallèles, réalisée chez 25 patients avec maladie de Gaucher de type 1 suivis pendant 12 mois.

Critères d'inclusion : patients plus de 2 ans avec une maladie de Gaucher de type 1 déterminée par les éléments suivants :

- une activité enzymatique déficitaire en glucocérébrosidase (GCB) mesurée par analyse leucocytaire ou génotypique,
- une anémie liée à la maladie définie par un taux d'hémoglobine inférieur à la limite inférieure de l'intervalle défini en fonction de l'âge et du sexe des patients,
- au moins un des critères suivants :
 - une splénomégalie modérée à la palpation (2 à 3 cm sous le rebord costal gauche),
 - une thrombocytopenie liée à la maladie définie par un taux de plaquettes $< 90 \times 10^3 / \text{mm}^3$
 - une hépatomégalie liée à la maladie.

non traités par une enzymothérapie substitutive de la maladie de Gaucher dans les 30 mois précédents leur inclusion.

Traitements :

- VPRIV 60U/kg, une perfusion continue d'une heure une semaine sur 2, n=12
- VPRIV 45U/kg, une perfusion continue d'une heure une semaine sur 2, n=13

Au cours de l'étude, les patients ont reçu 26 perfusions.

Critère de jugement principal : variation moyenne du taux d'Hb sous VPRIV 60 U/kg après 12 mois de traitement. Une augmentation de taux d'Hb $> 1\text{g/dl}$ a été définie comme cliniquement significative.

La variation du taux d'Hb sous VPRIV 45 U/kg a été évaluée en tant que critère secondaire.

RESULTATS : analyse en ITT

A l'inclusion, les patients du groupe VPRIV 60 U/kg avaient un taux Hb moyen de 10,69 g/dl [7,05 ; 12,25]. Après 12 mois de traitement, chez les patients traités par VPRIV 60 U/kg, les taux d'hémoglobine ont été augmentés de 2,43 g/dl, IC95% [1,72 ; 3,14] par rapport à l'inclusion, $p < 0,0001$ (critère principal).

A l'inclusion, les patients du groupe VPRIV 45 U/kg avaient un taux Hb moyen de 10,72 g/dl [8,45; 12,85]. Après 12 mois de traitement, chez les patients traités par VPRIV 45 U/kg, les taux d'hémoglobine ont été augmentés de 2,44 g/dl, IC95% [1,49 ; 3,39] par rapport à l'inclusion, $p < 0,0001$ (critère secondaire).

Compte-tenu de la méthodologie de l'étude (étude avant après sans comparaison inter-groupe, faible effectif), les résultats doivent être interprétés avec prudence.

3.2. Effets indésirables

3.2.1. HGT-GCB-039

Dans cette étude, 32/34 patients ont présenté des événements indésirables : 16/17 (94,1%) dans le groupe VPRIV et 16/17 (94,1%) dans le groupe CEREZYME. Les événements le plus fréquemment rencontrés (>15%) ont été les suivants :

- infections (grippe, nasopharyngite, rhinite) : 9 versus 8 patients,
- céphalée : 3 versus 3 patients,
- diarrhée : 3 versus 1 patient,
- arthralgie : 4 versus 3 patients,
- fièvre : 4 versus 2 patients.

Quatre événements graves (3 grade 3 et 1 grade 4) ont été observés sous VPRIV : une dorsalgie, une dermatose allergique, allongement du TPA et convulsion.

3.2.2. Etude TKT 025

Cette étude ouverte de phase I/II a évalué la tolérance de VPRIV à des doses comprises entre 15 et 60 U/kg chez 12 patients avec maladie de Gaucher de type 1 suivis pendant 40 semaines (20 perfusions) et naïfs de tout traitement enzymatique substitutif.

Les patients (> 18 ans) inclus avaient une maladie de Gaucher de type 1 diagnostiquée cliniquement (anémie et thrombopénie présente) et biochimiquement (activité enzymatique déficitaire en GCB), un taux de plaquettes inférieur à la normale, sans antigène d'hépatite B ou C.

Des événements indésirables ont été observés chez 10/12 patients inclus ; 22 événements ont été observés. Les plus fréquents (> 15%, n=2) ont été : vertige, céphalée, nausée, arthralgie, dorsalgie et fièvre.

3.2.3. Etude TKT 034

Cette étude ouverte de phase II/III a évalué la tolérance de VPRIV à des doses comprises entre 15 et 60 U/kg chez 40 patients avec maladie de Gaucher de type 1 précédemment traité par CEREZYME (pendant 30 mois) suivis pendant 12 mois (26 perfusions).

Les patients (> 2 ans) inclus avaient une maladie de Gaucher de type 1, déterminée par une activité enzymatique déficitaire en GCB mesurée par analyse leucocytaire ou génotypique.

Des événements indésirables ont été observés chez 11/40 (27,5%) patients inclus. Les événements les plus fréquents (> 5%, n=2) ont été : vertige, céphalée, hypertension, nausée, arthralgie, fatigue.

3.2.4. RCP

Selon le RCP, les données de tolérance reposent sur l'exposition de 94 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Les événements indésirables les plus fréquents (>10%) sont : céphalée, vertige, arthralgie, dorsalgie, réaction à la perfusion (asthénie, fièvre, hypotension, hypertension, nausées).

3.3. Immunogénicité

Au cours des études cliniques, 1 patient traité par VPRIV (1,1%) versus 4 patients traités par CEREZYME (23,5%) ont développé des anticorps anti-vélaglucérase et anti-imiglucérase. Seul le patient traité par VPRIV a présenté un anticorps neutralisant.

Les différences d'immunogénicité observées doivent être approfondies et surveillées, notamment dans la mesure où les anticorps neutralisants peuvent avoir des conséquences sur l'efficacité des produits. Par ailleurs, les réactions croisées potentielles entre ces deux produits ne sont à ce jour pas connues.

3.4. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité en termes d'augmentation du taux d'hémoglobine et de la tolérance de VPRIV repose sur 4 études réalisées chez des patients avec maladie de Gaucher de type 1, dont une étude clinique randomisée en double-aveugle versus CEREZYME (HGT-GCB-039) et 3 études de doses (TKT032, TKT025 et TKT034).

Dans une étude randomisée comparant en double aveugle VPRIV à l'imiglucérase à la même dose (60 U/kg toutes les deux semaines) chez 34 patients ayant une maladie de Gaucher de type 1, après 41 semaines de traitement, la non-infériorité de VPRIV par rapport à l'imiglucérase a été démontrée en termes de variation du taux d'hémoglobine. En effet, les taux d'hémoglobine ont été augmentés par rapport à l'inclusion de 1,68 g/dl [-0,15 ; 3,6] avec VPRIV et de 1,52 g/dl [-0,55 ; 3,5] avec imiglucérase soit une différence moyenne de 0,157 g/dl, avec une borne inférieure de l'IC 95% de -0,599 alors que sa limite supérieure était fixée -1 g/dl ; la non-infériorité de VPRIV par rapport à CEREZYME a donc été démontrée. Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse en ITT.

Aucune donnée n'est disponible pour les enfants de moins de 4 ans.

Dans une étude chez 25 patients ayant une maladie de Gaucher de type 1, après 12 mois de traitement, les taux d'hémoglobine ont été augmentés de 2,43 g/dl, IC95% [1,72 ; 3,14], $p < 0,0001$ avec VPRIV 60 U/kg (critère principal) et de 2,44 g/dl, IC95% [1,49 ; 3,39], $p < 0,0001$ avec VPRIV 45 U/kg (critère secondaire). Compte-tenu de la méthodologie de l'étude (étude avant après, faible effectif), les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Dans l'étude versus imiglucérase le pourcentage de patients ayant eu un événement indésirable a été de 94,1% avec VPRIV et de 94,1% avec imiglucérase. Quatre événements graves ont été observés avec VPRIV : dorsalgie, dermatose allergique, allongement du TPA et convulsion.

Dans les deux études, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de VPRIV à des doses comprises entre 15 U/kg et 60 U/kg chez 60 patients, les événements les plus fréquents ($> 5\%$, $n=2$) ont été : vertige, céphalée, hypertension, nausée, arthralgie, fatigue.

Selon le RCP, les données de tolérance reposent sur l'exposition de 94 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Les événements indésirables les plus fréquents ($>10\%$) sont : céphalées, vertiges, arthralgies, dorsalgies, réactions à la perfusion (asthénie, fièvre, hypotension, hypertension, nausées).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Gaucher est une pathologie rare et grave entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée substitutive.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses : CERZYME, (en première intention) et ZAVESCA (en deuxième intention).

Intérêt de Santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par la maladie de Gaucher de type 1 (non neurologique) est faible compte tenu notamment de son caractère de gravité variable et du nombre restreint de patients atteints (environ 500 patients).

La prise en charge des maladies rares est un besoin de santé publique inscrit dans le Plan National Maladies Rares 2010-2014.

Il existe des alternatives thérapeutiques : l'imiglucérase (traitement enzymatique de substitution de référence) et le miglustat (traitement de deuxième intention par réduction de substrat). Aussi, le besoin est-il en partie déjà couvert.

L'efficacité de VPRIV a été établie dans une étude de non-infériorité par rapport à l'imiglucérase, sur des critères intermédiaires (augmentation du taux d'hémoglobine). Aussi, l'impact de VPRIV en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie n'est pas quantifiable. La transposabilité des résultats des essais à la pratique courante est acceptable.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité VPRIV dans le traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1.

Le service médical rendu par VPRIV dans la maladie de Gaucher de type 1 est **important**.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez les patients avec maladie de Gaucher de type 1, VPRIV est une alternative qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à CERZYME.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹²

La maladie de Gaucher est une maladie héréditaire du métabolisme des glycosphingolipides, de transmission récessive autosomique. Elle est due au déficit en enzyme glucocérébrosidase qui entraîne une maladie de surcharge multiviscérale en glucocérébrosides avec des atteintes splénique (responsable d'une anémie et d'une thrombopénie), hépatique et osseuse (avec destruction de l'architecture osseuse, douleurs, parfois infarctus et déminéralisation). Ces atteintes non neurologiques sont observées dans la forme chronique de la maladie (type 1)

1 Drs T. Billette, J. Stirnemann et N. Belmatoug, ORPHANET - octobre 2006

2 Vellodi et al. Recommandations du groupe de travail européen sur la maladie de Gaucher - Conférence de consensus - 2001

souvent diagnostiquée à l'âge adulte. Les formes avec atteinte neurologique d'évolution aiguë (type 2) ou subaiguë (type 3) sont observées chez l'enfant.

Les indications des médicaments sont limitées à la maladie de Gaucher de type 1 et 3, chez les patients qui présentent des manifestations non neurologiques cliniquement significatives de la maladie. Les types 2 ne sont pas traités, la mise sous traitement n'influençant pas l'évolution neurologique rapidement sévère.

Il est nécessaire de traiter la maladie de Gaucher le plus précocement possible après avoir établi le diagnostic et avant l'installation de séquelles inaccessibles à ces thérapies.

Deux médicaments spécifiques de la maladie de Gaucher sont commercialisés :

- un médicament de substitution qui est le traitement de référence (imigucérase en perfusion : CEREZYME) dans le type 1 et dans le type 3,
- un médicament qui réduit le substrat (miglustat par voie orale : ZAVESCA) qui est une alternative de deuxième intention indiquée dans la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée.

La greffe de moelle osseuse pourrait être efficace chez certains patients.

Des mesures palliatives peuvent être associées à CEREZYME : antalgiques, bisphosphonates, chirurgie orthopédique.

VPRIV représente une alternative à CEREZYME chez les patients avec maladie de Gaucher de type 1.

4.4. Population cible

La population cible de VPRIV correspond aux patients avec maladie de Gaucher de type 1. Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

- La prévalence de la maladie de Gaucher est d'environ 1/100 000. Parmi les 3 principaux phénotypes classiquement identifiés, le type 1, chronique, non neurologique, concerne 95% des cas,
- Selon le rapport de l'INSEE, la population française est d'environ 66 millions de personnes.
- 456 patients ont été enregistrés dans le registre national français du Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Gaucher (CETG).

Ainsi, la population cible de VPRIV est comprise entre 450 et 630 patients.

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'indication et aux posologies de l'AMM.

La CT souhaite que le laboratoire fournisse des données sur VPRIV. Ces données devront permettre de décrire :

- les motifs de mise sous traitement
- les caractéristiques des patients traités
- leur évolution clinique (hépato-splénomégalie, événements osseux), biologique (taux d'hémoglobine, plaquettes) et en termes de qualité de vie
- la tolérance au traitement et les données relatives à l'apparition d'anticorps neutralisants, le cas échéant de manière croisée entre les enzymothérapies

Ces données pourront être issues du Registre National de la Maladie de Gaucher. Les premières données disponibles devront être portées à la connaissance de la commission dans les 2 ans.