

**INDICATION AMM**

- Traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

**AMM européenne** ■ 26/08/2010  
**HAS/Avis de la transparence** ■ 15/12/2010  
**Agrément aux collectivités** ■ JO 26/08/2010 (et rectificatif JO 08/10/2010)  
**Inscription sur la liste en sus** ■ JO 18/03/2011

**SMR important. ASMR V** (pas d'amélioration) par rapport à Cerezyme®.

**Pertinence scientifique :**

L'évaluation de l'efficacité (augmentation du taux d'hémoglobine et de la tolérance) repose sur 4 études dans la maladie de Gaucher de type 1 (GD1), dont 1 étude randomisée en double-aveugle *versus* Cerezyme (HGT-GCB-039) et 3 études de doses (TKT032, TKT025 et TKT034).

► Dans une **étude pivot HGT-GCB-039**, comparant en double aveugle la vélaglucérase à l'imiglucérase à la même dose (60 U/kg toutes les 2 semaines, n=34 GD1), **après 41 semaines** de traitement, la non-infériorité de Vpriv® a été démontrée en termes de variation du taux d'hémoglobine.

► **Etude TKT 025** ouverte de phase I/II =évaluation de la tolérance à des doses comprises entre 15 et 60 U/kg chez 12 patients GD1 suivis pendant 40 semaines, et naïfs de tout traitement enzymatique substitutif. Améliorations cliniquement significatives (taux d'hémoglobine, numération plaquettaire et ↓ des volumes hépatique et splénique). 10 patients ayant terminé l'étude 025 ont été inclus dans la **phase d'extension en ouvert (025EXT)**. Une amélioration clinique soutenue a été observée tout au long du traitement. Après 57 mois, chez 8 patients sur 8, le score BMB (*Bone Marrow Burden*) pour le rachis lombaire, était, diminué d'au moins 2 points.

► **Etude d'efficacité TKT032** (n= 25 type 1) : après 12 mois de traitement, une ↑ taux d'hémoglobine de 2,43 g/dl, avec Vpriv® 60 U/kg et de 2,44 g/dl, avec 45 U/kg (*Compte-tenu de la méthodologie de l'étude, les résultats doivent être interprétés avec prudence*).

► **Etude TKT 034** = étude de **sécurité** de 12 mois en ouvert (n=40) : traitement par imiglucérase (15 à 60 unités/kg) pendant au minimum 30 mois consécutifs. Taux d'hémoglobine et numération plaquettaire maintenus aux niveaux thérapeutiques tout au long des 12 mois de traitement.

► **Etude 058** = étude de sécurité clinique en ouvert (n=211, dont 205 patients traités antérieurement par imiglucérase, 6 patients naïfs de traitement). Profil de sécurité chez ces patients **similaires** à celui observé dans les autres études cliniques. 1 patient sur les 163 patients analysés a développé des anticorps anti-vélaglucérase alfa pendant l'étude. Chez les patients traités antérieurement par imiglucérase, les taux moyens d'hémoglobine et de plaquettes se sont maintenus pendant toute l'étude et sont restés dans les valeurs normales.

► **Étude d'extension 044 : 95 des patients** ayant participé aux études 032, 034 et 039 ont poursuivi leur traitement dans une étude d'extension en ouvert. Tous ont reçu une enzymothérapie substitutive d'au moins 2 ans avec un suivi moyen de 4,5 ans. Chez les patients passés d'un traitement au long cours par imiglucérase à un traitement par Vpriv®, la DMO du rachis lombaire était maintenue à 24 mois. En revanche, aucune différence significative sur la DMO du col du fémur n'a été observée. Chez les enfants, une augmentation du Z-score de la stature moyenne au cours des 60 mois de traitement a été observée sur l'ensemble de la population naïve de traitement. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires entre les patients adultes et les patients pédiatriques.

► **Etude multicentrique en ouvert** (Zimram A, 2012) : sur 12 mois chez adultes et enfants GD1 (n=40) précédemment traités par l'imiglucérase et traités par la vélaglucérase = efficacité et bonne tolérance (EI d'intensité modérée) pendant 1 an tout au long du suivi.

► **Revue Cochrane 2015** / traitements des différents types de maladie de Gaucher (8 études retenues /300 patients): thérapies de réduction du substrat (miglustat et eliglustat) et substitutive (imiglucérase et vélaglucérase).

→ Dans la 1<sup>ère</sup> année de traitement, les différentes glucocérébrosidases recombinantes sont bio-similaires et non inférieures en termes d'efficacité et de sécurité.

→ La thérapeutique substitutive à 30 à 45 unités/kg toutes les 2 à 4 semaines est généralement aussi efficace qu'à 60 unités/kg.

→ Besoin d'un **design innovant pour réaliser des essais cliniques, notamment en termes de méthodologie** pour recueillir des données pertinentes sur l'efficacité et la sécurité de ces médicaments à **long terme**

► **HAS : PNDS Maladie de Gaucher (avril 2022) (CETG, CRML, Filière de santé maladies rares G2M)**

Il existe actuellement deux modalités thérapeutiques spécifiques de la MG :

- le traitement par enzymothérapie substitutive (TES) : imiglucérase (CEREZYME®) et vélaglucérase alpha (VPRIV®).
- et le traitement par réduction de substrat (TRS) : éliglustat (CERDELGA®) et miglustat (ZAVESCA®)

Le TES est un traitement de 1<sup>ère</sup> intention de la MG1. Seule l'imiglucérase possède une AMM pour la MG3. L'éliglustat est une alternative au TES de la MG1 de l'adulte. Le miglustat est un traitement de 2<sup>nd</sup> intention réservé aux patients adultes MG1 qui ne peuvent recevoir ni un TES ni l'éliglustat. Il n'existe aucun traitement spécifique de la MG2.

Zimran A, Grabowski GA et al, 2012 ; Burrow TA et al, 2011 ; Billette T et al, orphanet 2006 ; Mardach-Verdon Ret al, 2010 ; Mehta A et al, Ruiz J et al, 2010 ; Zimran A et al, 2010, 2013 ; Pastores GM et al, 2013 (HGT-GCB-058) ; Gonzalez DE et al, 2013 ; Shemesh E et al, 2015.

**Références**

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

Burrow TA, Grabowski GA. Velaglucerase alfa in the treatment of Gaucher disease type 1. Clin Investig (Lond). 2011 February; 1(2): 285–293.

Gonzalez DE, Ben Turkia H, Lukina EA, Kisinovsky I, Ben Dridi MF, Elstein D, Zahrieh D, Crombez E, Bhirangi K, Barton NW and Zimran A. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. Am J Hematol. 2013 Mar;88(3):166-171. DOI: 10.1002/ajh.23381

Grabowski GA, Pastores G, Mardach R, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in patients with Gaucher disease type 1 previously treated with imiglucerase. 1-year, multicenter, Phase III clinical trial. Presented at: The 6th Annual Lysosomal Disease Network World Symposium; FL, USA. 10–12 February 2010

Mardach-Verdon R, Pastores G, Zimran A, et al. Clinical and immunological response in patients with type 1 Gaucher disease transitioning from imiglucerase to velaglucerase alfa. Ongoing extension study of tkt034. Presented at: The 60th Annual American Society of Human Genetics Meeting; Washington, DC, USA. 2–6 November 2010.

Mehta A, Ben Dridi M, Gonzalez DE, et al. A multicenter, randomized, double-blind, head-to-head, Phase III study of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with type 1 Gaucher disease. Presented at: The 60th Annual American Society of Human Genetics Meeting; Washington, DC, USA. 2–6 November 2010.

Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, Goker-Alpan O, Grabowski G, Cohn GB, Zahrieh D. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability. *Genetics in Medicine*(2013) 16, 359–366 doi:10.1038/gim.2013.154

Ruiz J, Barzegar S, Clarke A, et al. Antigenic differences in patients receiving velaglucerase alfa or imiglucerase. Presented at: The 6th Annual Lysosomal Disease Network World Symposium; Miami, FL, USA. 10–12 February 2010

Shemesh E, Deroma L, Bembi B et al, Enzyme replacement and substrate reduction therapy for Gaucher disease. **Cochrane** Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD010324.

Zimran A, Gonzalez DE, Lukina EA, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa significantly improves key clinical parameters in type 1 Gaucher disease. Positive results from a randomized, double-blind, global, Phase III study. Presented at: The 6th Annual Lysosomal Disease Network World Symposium; Miami, FL, USA. 10–12 February 2010.

Zimran A, Pastores GM, Tytki-Szymanska A, Hughes DA, Elstein D, Mardach R, Eng C, Smith L, Heisel-Kurth M, Charrow J, Harmatz P, Fernhoff P, Rhead W, Longo N, Giraldo P, Ruiz JA, Zahrieh D, Crombez E, Grabowski GA. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. *Am J Hematol*. 2012 Dec 19. doi: 10.1002/ajh.23383.