

AVIS DE LA COMMISSION

27 octobre 2004

CEREZYME 400 UI, poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 flacon

GENZYME SAS

Imiglucérase

Liste I – prescription restreinte : prescription hospitalière.

Le traitement doit être conduit par un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie de Gaucher.

Date de l'AMM : 17 novembre 1997, modifiée le 28 août 2003 (extension d'indication à la maladie de Gaucher de type 3)

Caractéristiques de la demande : modification d'inscription sur la liste des spécialités agréées collectivités, suite à une extension d'indication thérapeutique dans la maladie de Gaucher de type 3.

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Imiglucérase

1.2. Originalité

Enzyme d'origine recombinante, CEREZYME est le premier traitement indiqué dans la maladie de Gaucher de type 3.

1.3. Indication

L'utilisation de CEREZYME (imiglucérase) est indiquée comme 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.

Les manifestations non neurologiques de la maladie de Gaucher comprennent un ou plusieurs des troubles suivants :

- anémie, après exclusion de toute autre cause telle qu'une carence en fer
- thrombocytopénie
- anomalies osseuses, après exclusion de toute autre cause telle qu'une carence en vitamine D
- hépatomégalie ou splénomégalie.

1.4. Posologie

Le traitement doit être conduit par un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie de Gaucher.

Après reconstitution et dilution, la préparation est administrée par perfusion intraveineuse en 1 à 2 heures. Une solution alternative consiste à administrer la dose retenue de CEREZYME à une vitesse de perfusion qui ne doit pas dépasser 1 unité par kg de poids corporel par minute.

Posologie chez l'adulte, l'enfant et le sujet âgé

En raison de l'hétérogénéité et de la nature polysystémique de la maladie de Gaucher, la posologie doit être adaptée à chaque patient après un bilan exhaustif des manifestations cliniques de la maladie.

Divers schémas posologiques ont prouvé leur efficacité dans le traitement d'une partie ou de l'ensemble des manifestations non neurologiques de la maladie. Une posologie initiale de 60U/kg de poids corporel à raison d'une administration toutes les 2 semaines a permis d'améliorer les paramètres hématologiques et viscéraux en 6 mois de traitement et la poursuite du traitement a interrompu la progression de la maladie osseuse, voire entraîné son amélioration.

Cf. R.C.P.

prescription hospitalière.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

A : Voies digestives et métabolisme
16 : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
A : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
B : Enzymes
02 : Imiglucérase

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Miglustat (ZAVESCA) n'est indiqué que 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

Du fait du très faible nombre de patients concernés, aucun essai clinique contrôlé n'a été réalisé dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 3.

Les données d'efficacité et de tolérance proviennent de la littérature et du registre du groupe international de collaboration autour de la maladie de Gaucher (registre ICGG) :

Vingt deux publications, entre janvier 1989 et mai 2002, ont concerné 11 adultes et 49 enfants, atteints de maladie de Gaucher de type 3. Ces patients ont été traités soit par CEREDASE (alglucérase, enzyme d'origine placentaire retirée du marché en octobre 1996) soit par CEREZYME (imiglucérase, enzyme recombinante). Le laboratoire a présenté les résultats de ces études en 3 groupes selon la date de

publication (janvier 1989 à juillet 2000, étude d'Altarescu publiée en 2001 et juillet 2001 à mai 2002).

Le registre ICGG a rassemblé des données sur 2637 patients atteints de maladie de Gaucher. Parmi ceux-ci, 130 souffraient d'une forme neurologique dont 117 avaient été traité par enzymothérapie substitutive. L'efficacité a été comparée entre les patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 et ceux atteints du type 3, sur les critères suivants : nombre de plaquettes, taux d'hémoglobine, volume du foie et de la rate.

L'efficacité sur les signes neurologiques n'a pas été évaluée, du fait du faible nombre de patients.

3.1. Efficacité

3.1.1 Publications recensées entre janvier 1989 et juillet 2000

16 publications ont décrit 33 patients (6 adultes et 27 enfants) traités en moyenne pendant 33 mois par CEREDASE ou CEREZYME.

L'efficacité sur les manifestations de la maladie de Gaucher a été évaluée de la façon suivante :

- hépatomégalie (mesurée par IRM ou radio) :

Vingt-sept des 30 patients avec hépatomégalie en début de traitement par CEREZYME ont eu une diminution du volume du foie après traitement et 3 n'ont pas eu d'examen de contrôle.

- splénomégalie (mesurée par IRM ou radio) :

Dix-huit des 19 patients avec splénomégalie en début de traitement ont eu une diminution du volume de leur rate après traitement et 1 n'a pas eu d'examen de contrôle.

- anémie :

Vingt-trois des 25 patients avec anémie en début de traitement ont eu une augmentation de leur hémoglobine. L'hémoglobine moyenne est passée de 9,8 g/dl avant traitement à 12,0 g/dl après traitement.

- Taux de plaquettes :

Le taux moyen de plaquettes a augmenté sous traitement.

3.1.2 Publication d'Altarescu en 2001

Cette étude a inclus 21 patients (3 adultes et 18 enfants) traités par CEREDASE puis par CEREZYME. La majorité des patients (n=18) ont reçu 60 U/kg tous les 14 jours. La durée médiane de suivi a été de 3,5 ans.

Les manifestations de la maladie de Gaucher ont évolué comme suit :

	Avant traitement	Après 2 ans de traitement	p (avant/après)
Volume moyen hépatique mesuré à l'IRM	3,3 fois la normale	1,8 fois la normale	0,01
Volume moyen splénique mesuré à l'IRM	22,5 fois la normale	13,6 fois la normale	0,04
Hémoglobine moyenne (g/dl)	9,7	11,7	0,02
Taux moyen de plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	112	216	0,002

En matière de signes neurologiques, compte-tenu de la diversité des signes et des résultats, il n'est pas possible de conclure à l'efficacité du traitement.

3.1.3 Publications recensées entre juillet 2001 et mai 2002

Cinq publications ont décrit 6 patients (2 adultes et 4 enfants) traités pendant 3 à 36 mois par CERZYME à la dose de 60U/kg toutes les 2 semaines.

Ces patients ont eu une amélioration des symptômes viscéraux et hématologiques. Les signes neurologiques ont été légèrement améliorés chez 2 patients et aggravés chez 2 autres.

3.1.4 Registre ICGG

En moyenne, les doses utilisées pour traiter la maladie de Gaucher de type 3 ont été plus importantes que celles utilisées pour la maladie de Gaucher de type 1. Les manifestations de la maladie de Gaucher ont évolué comme suit :

3.1.4.1 hépatomégalie :

Avant traitement, les patients atteints de maladie de Gaucher de type 3 avaient une hépatomégalie plus importante que ceux atteints de maladie de Gaucher de type 1 (respectivement 2,5 fois et 2 fois la normale).

Résultats :

% moyen de diminution du volume hépatique	Maladie de Gaucher de type 1 (n=159)	Maladie de Gaucher de type 3 (n=9)
Après 12 mois de traitement	22,2	24,7
Après 24 mois de traitement	29,1	35,5

3.1.4.2 splénomégalie :

Avant traitement, les patients atteints de maladie de Gaucher de type 3 avaient une splénomégalie plus importante que ceux atteints de maladie de Gaucher de type 1 (respectivement 51,5 fois et 20,0 fois la normale).

Résultats :

% moyen de diminution du volume splénique	Maladie de Gaucher de type 1 (n=159)	Maladie de Gaucher de type 3 (n=5)
Après 12 mois de traitement	38,8	54,5
Après 24 mois de traitement	49,7	64,9

3.1.4.3 anémie :

Résultats :

mois	Maladie de Gaucher de type 1			Maladie de Gaucher de type 3		
	n	Hb (g/dl)	Dose moyenne : U/kg/4 semaines	n	Hb (g/dl)	Dose moyenne : U/kg/4 semaines
0	185	10,9	119	9	10,0	116
6	168	12,3	112	8	12,1	109
12	159	12,8	95	7	12,5	106
18	185	13,0	87	9	12,4	101

Les taux d'hémoglobine se sont normalisés chez la plupart des patients après 12 à 18 mois de traitement, quelque soit le type de maladie de Gaucher.

3.1.4.4 Nombre de plaquettes :

Résultats :

mois	Maladie de Gaucher de type 1			Maladie de Gaucher de type 3		
	n	Nombre de plaquettes $10^3/\text{mm}^3$	Dose moyenne : U/kg/4 semaines	n	Nombre de plaquettes $10^3/\text{mm}^3$	Dose moyenne : U/kg/4 semaines
0	186	86,4	119	9	128,0	116
6	170	112,2	112	8	159,0	109
12	160	124,8	95	7	182,4	106
18	186	136,5	87	9	185,8	101

Le nombre moyen de plaquettes a augmenté chez la plupart des patients sous traitement, mais était plus élevé avant traitement, chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 3.

3.2. Effets indésirables

Depuis la mise à disposition de CEREDASE en mai 1994, GENZYME a enregistré 59 notifications correspondant à 113 effets indésirables rapportés par 46 patients atteints de maladie de Gaucher de type 2 ou 3.

Dans 20 cas, il s'agissait de complications respiratoires sans lien avec CEREZYME. La plupart des effets indésirables ont été considérés comme liés à la progression de la maladie.

Seize des 59 notifications ont entraîné un décès sans que celui-ci soit imputable au traitement.

A noter que 15% des patients traités par CEREZYME ont développé des anticorps anti-imiglucérase au cours des 6 premiers mois de traitement, associés à un risque accru d'hypersensibilité.

Une hypersensibilité a été évoquée chez 3% des patients (prurit, urticaire, angio-œdème, rares cas d'hypotension, gêne thoracique).

3.3. Conclusion

3.3.1 efficacité :

Dans les données analysées, le traitement par enzymothérapie substitutive chez les patients atteints de maladie de Gaucher de type 3 a entraîné une régression des volumes du foie et de la rate, une augmentation de l'hémoglobine et augmentation du nombre de plaquettes.

Les données du registre ICGG ont confirmé les données de la littérature et les résultats sont comparables quelque soit le type de maladie de Gaucher.

3.3.2 tolérance :

Les effets indésirables rapportés ne sont généralement pas imputables au traitement mais plutôt liés à la maladie.

Quinze pour cent des patients traités par CEREZYME développent des anticorps anti-imiglucérase au cours des 6 premiers mois de traitement.

Une hypersensibilité possible est rapportée chez 3 % des patients .

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La maladie de Gaucher de type 3 est une pathologie rare et grave entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en cause 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 n'existe pas d'alternative médicamenteuse ;

En termes de santé publique, malgré la gravité de cette maladie, le fardeau représenté par la maladie de Gaucher de type 3 est faible compte tenu du très faible nombre de patients atteints (15 à 20 patients). En revanche, le besoin thérapeutique n'est actuellement pas couvert. Compte tenu du manque d'alternatives disponibles à ce jour, la spécialité CEREZYME a un impact de santé publique attendu. Cet impact peut-être qualifié de faible.

Le niveau de service médical rendu par CEREZYME dans la maladie de Gaucher de type 3 est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte-tenu de la gravité de la maladie de Gaucher de type 3, de l'absence d'alternative thérapeutique, CEREZYME présente une amélioration majeure (niveau I) du service médical rendu en termes d'efficacité sur les paramètres cliniques et biologiques dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 3 et présentant des manifestations non neurologiques cliniquement significatives de la maladie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après les recommandations du groupe de travail européen sur la maladie de Gaucher (conférence de consensus - Vellodi et al. 2001), la prise en charge repose sur un traitement substitutif par enzyme recombinante, CEREZYME (imiglucérase) administré par voie veineuse, le plus précocement possible après avoir établi le diagnostic.

Les indications actuelles sont limitées au traitement de la maladie de Gaucher de type 1 et de type 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.

Le miglustat (ZAVESCA) n'est indiqué que dans le traitement de la maladie de Gaucher de type 1 légère à modérée et ne doit être utilisé que pour le traitement des patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas.

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

La splénectomie est contre-indiquée, sauf en cas d'urgence.

Aucun protocole de thérapie génique, à l'heure actuelle, n'a permis d'obtenir une efficacité clinique satisfaisante.

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

4.4. Population cible

La maladie de Gaucher est une maladie rare, dont la prévalence se situe autour de 1/100 000 dans la population générale.

Le nombre de patients atteints de cette pathologie est d'environ 400 en France.

Le type 3 regroupe environ 5 % des patients,.

Sur ces bases, la population cible de CEREZYME dans la maladie de Gaucher de type 3 est de l'ordre de 15 à 20 patients, en France.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Comme demandé dans le R.C.P., le personnel médical et soignant est encouragé à enregistrer les patients souffrant de la maladie de Gaucher, y compris ceux présentant des manifestations neuropathiques chroniques de la maladie, dans le registre ICGG. Les données des patients sont recueillies anonymement dans ce registre qui a pour objet d'améliorer la compréhension de la maladie de Gaucher et d'évaluer l'efficacité du traitement enzymatique de substitution, conduisant à l'amélioration de l'emploi sûr et efficace de CEREZYME.

Les médecins hospitaliers désirant prescrire CEREZYME doivent remplir pour chacun des patients atteints de maladie de Gaucher un protocole de soins inter-régimes (PIRES). Le malade adresse ce protocole au médecin conseil de son centre d'affiliation.

Cette prise en charge est soumise à l'avis d'un comité national d'experts qui valide le diagnostic et le schéma thérapeutique. A l'issue, le médecin rédacteur du PIRES et le malade reçoivent chacun un volet de ce document qui atteste, lorsque l'avis est favorable, la prise en charge de CEREZYME par l'assurance maladie.

Avis favorable à l'inscription, dans l'extension d'indication à la maladie de Gaucher de type 3, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.