

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 octobre 2015**

*L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 3 juin 2015
a fait l'objet d'une audition le 21 octobre 2015*

CERDELGA 84 mg, gélule**Boîte de 56 (CIP : 34009 300 087 8 2)**

Laboratoire GENZYME

DCI	eliglustat
Code ATC (2013)	A16AX10 (divers médicaments des voies digestives et du métabolisme)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), qui sont métaboliseurs lents (MLs), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du cytochrome 2D6 (CYP2D6). »

SMR	Important
ASMR	Compte tenu d'une efficacité non inférieure à l'imiglucérase évaluée sur une durée courte d'un an chez des patients stabilisés sous enzymothérapie, de son profil de tolérance et de ses précautions d'emploi (interactions médicamenteuses), CERDELGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'enzymothérapie substitutive de référence (CEREZYME, VPRIV).
Place dans la stratégie thérapeutique	CERDELGA représente une alternative par voie orale à l'enzymothérapie de substitution chez les patients adultes avec maladie de Gaucher de type 1. La décision de prescrire CERDELGA doit prendre en compte ses effets indésirables, la question de l'observance du traitement et le manque de recul sur son efficacité au long terme.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale (procédure d'octroi) : 19/01/2015 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière Médicament orphelin (désignation le 04/12/2007) ATU de cohorte ¹ (octroyée le 12 décembre 2014) et nominative ²
Classification ATC	2013 A Voie digestive et métabolisme A16 Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16A Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AX Divers médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AX10 Eliglustat

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription aux collectivités pour CERDELGA, gélules à base d'éliglustat, réducteur de substrat, dans le traitement à long terme de la maladie de Gaucher de type 1, à l'exclusion des patients métaboliseurs ultra-rapides ou à statut métabolique du CYP2D6 indéterminé.

L'éliglustat étant principalement métabolisé par le CYP2D6, les patients doivent, avant l'initiation du traitement, faire l'objet d'un génotypage du CYP2D6, prédictif du phénotype, afin de déterminer leur statut métaboliseur du CYP2D6. Le génotypage du CYP2D6 est réalisé à partir de matériel salivaire ou sanguin, après recueil du consentement du patient. Ces analyses génétiques sont effectuées en pratique courante dans les laboratoires de pharmacogénétique moléculaire accrédités ou en cours d'accréditation en France.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), qui sont métaboliseurs lents (MLs), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du cytochrome 2D6 (CYP2D6). »

¹ L'indication de l'ATU de cohorte était le traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), qui sont des métaboliseurs intermédiaires (MI) ou des métaboliseurs rapides (MR) du cytochrome 2D6 (CYP2D6), en cas contre-indication, d'intolérance, ou d'échec avec les traitements disponibles.

² Les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 n'ont pas été inclus dans l'indication de l'ATU de cohorte, car des discussions avec le CHMP sur un libellé d'indication d'AMM comportant les profils métaboliseurs lents étaient en cours au moment de la rédaction du protocole de l'ATU.

04 POSOLOGIE

« Le traitement avec CERDELGA doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Gaucher.

La dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat deux fois par jour pour les métaboliseurs intermédiaires (MIs) et les métaboliseurs rapides (MRs). La dose recommandée est de 84 mg d'éliglustat une fois par jour pour les métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6.

Si une prise est oubliée, la prise suivante devra avoir lieu à l'heure habituelle; la dose suivante ne doit pas être doublée.

La consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse doit être évitée.

Populations spéciales

Métaboliseurs ultra-rapides (MURs) et métaboliseurs indéterminés du CYP2D6

CERDELGA ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont des métaboliseurs ultra-rapides (MURs) ou des métaboliseurs indéterminés du CYP2D6.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

CERDELGA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Patients atteints d'insuffisance rénale

CERDELGA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Un nombre limité de patients âgés de 65 ans et plus a été inclus dans des essais cliniques. Aucune différence significative n'a été trouvée dans les profils d'efficacité et de sécurité entre les patients âgés et les patients plus jeunes.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CERDELGA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

La maladie de Gaucher (MG) est une maladie génétique rare, autosomique récessive, due à une mutation du gène *GBA1*, entraînant un déficit de l'activité d'une enzyme lysosomale, la glucocérébrosidase. Cette enzyme hydrolyse le glucosylcéramide (ou glucocérébroside, GL-1), constituant des parois cellulaires et particulièrement celles des globules rouges, en céramide et glucose. Son déficit entraîne une accumulation de glucosylcéramide dans les lysosomes des macrophages tissulaires. Les cellules appelées cellules de Gaucher infiltrent certains tissus, notamment la moelle osseuse et la rate, ce qui conduit à des troubles hématologiques, viscéraux, des atteintes osseuses parfois sévères et invalidantes et dans certaines formes rares, une atteinte neurologique. Son expression clinique est extrêmement variable, allant de formes asymptomatiques à des formes létales in utero.

Les manifestations osseuses et articulaires représentent la principale cause de morbidité et d'invalidité du fait notamment des limitations fonctionnelles qui en résultent, des remplacements prothétiques (8 % des patients) avec des répercussions importantes sur la qualité de vie, notamment sur la sphère socioprofessionnelle chez les sujets jeunes (mise en place de la première prothèse de hanche à 43,8 ans en moyenne). Dans la population atteinte de MG, 21 % des patients présentent un certain degré de handicap, 12 % se déplacent difficilement, 7 % nécessitent une aide orthopédique pour la marche, près de 2 % utilisent un fauteuil roulant ou sont confinés au lit.

La MG peut toucher l'enfant comme l'adulte, son âge d'apparition variant de 0 à 77 ans, avec une médiane à 15 ans.

Le type 1 chronique non neurologique, seul concerné par l'AMM de CERDELGA, représente plus de 90% des cas. La présentation clinique est très hétérogène. Les principales manifestations sont

une hépatosplénomégalie, une atteinte osseuse (douleurs osseuses, infarctus osseux, ostéonécrose) et une thrombopénie. L'asthénie est fréquente, avec parfois un retentissement sur la vie scolaire et socioprofessionnelle. Il peut exister un retard de croissance ou un retard pubertaire.

En France, le délai médian entre les premiers symptômes de la maladie et son diagnostic est d'un an, mais varie considérablement d'un patient à l'autre (de 0 à 56 ans).

Le diagnostic est souvent confirmé par un myélogramme, qui met en évidence des cellules de Gaucher. Le diagnostic de certitude est fait par la mise en évidence d'une activité enzymatique déficitaire (<20-25%) de la glucocérébrosidase dans les leucocytes totaux ou les cellules mononucléées.

Les objectifs thérapeutiques sont notamment d'augmenter, voire de normaliser, le taux d'hémoglobine et le nombre de plaquettes, de réduire et stabiliser le volume de la rate et du foie, mais aussi d'éviter l'évolution vers une fibrose hépatique et les complications de l'hypersplénisme.

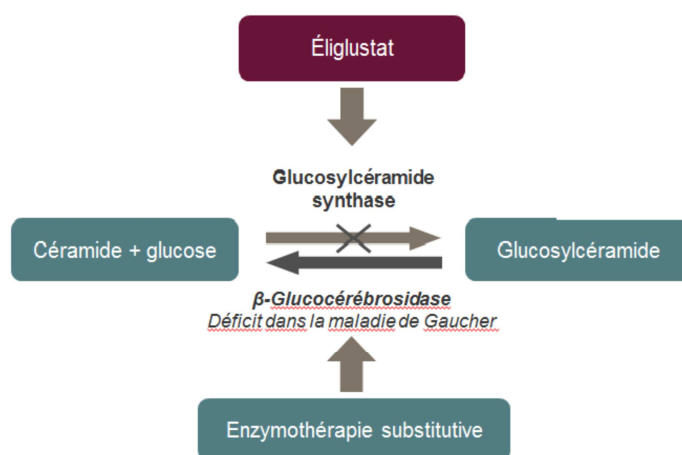
L'enjeu de la prise en charge de la MG est de prévenir l'évolution vers des complications osseuses irréversibles telles qu'un collapsus sous-chondral, un tassement vertébral, une fracture pathologique ou encore une arthrose secondaire nécessitant la pose précoce d'une prothèse.

Tous les patients nécessitent un suivi régulier, mais l'instauration d'un traitement n'est pas systématique. Chez l'adulte, un traitement spécifique est indiqué pour les formes symptomatiques de la maladie. La mise en route du traitement est validée avec les experts d'un centre de référence labellisé. Une fois instauré, le traitement est généralement administré à vie.

Actuellement, le traitement médicamenteux de référence est le **traitement enzymatique de substitution** indiqué en 1^{ère} intention, avec depuis 2000, la mise à disposition de l'enzyme recombinante imiglucérase (CEREZYME) en administration par voie veineuse tous les 15 jours. La vélaglucérase alpha (VPRIV) est une alternative.

Le miglustat (ZAVESCA), **traitement par réduction de substrat** (le glucosylcéramide, GL-1), administré par voie orale, est une alternative limitée aux formes légères à modérées de la maladie de Gaucher de type 1 pour les rares patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne peut être maintenue.

L'éliglustat, inhibiteur puissant et spécifique de la glucosylcéramide synthase, est le 2^{ème} représentant des réducteurs de substrat, mais le 1^{er} représentant ciblant la partie céramide de l'enzyme. La diminution de la synthèse du substrat principal compense la diminution de son catabolisme chez les patients atteints de la MG1, empêchant ainsi l'accumulation de glucosylcéramide et atténuant les manifestations cliniques.



Le traitement des complications peut faire appel à l'administration d'antalgiques, de bisphosphonates, à la splénectomie, à la transplantation hépatique, à l'arthroplastie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CEREZYME (imiglucérase) <i>Genzyme</i>	Non	Traitement enzymatique substitutif à long terme chez des patients qui présentent un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher non neuropathique (type 1) ou neuropathique chronique (type 3) et qui présentent des manifestations non neurologiques cliniquement significatives de la maladie.	03/02/1999	Important	Compte-tenu de l'absence d'alternative thérapeutique autre que les traitements palliatifs, CEREZYME répond à un besoin majeur. La sécurité virale est accrue par rapport à l'enzyme extractive.	Oui
			27/10/2004	Important	Compte-tenu de la gravité de la MG 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 MG de type 3 et présentant des manifestations non neurologiques cliniquement significatives de la maladie	
VPRIV (vélaglucérase alpha) <i>Shire</i>	Non	Traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.	15/12/2010	Important	Chez les patients avec MG de type 1, VPRIV est une alternative qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à CEREZYME.	Oui
ZAVESCA (miglustat) <i>Actelion Pharmaceuticals France</i>	Oui	Traitement par voie orale 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 .	12/11/2003	Important	Cette spécialité peut avoir un intérêt dans les rares cas où l'on ne peut maintenir les sujets sous CEREZYME.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

³ Le miglustat (ZAVESCA) est également indiqué pour le traitement des manifestations neurologiques progressives des patients adultes et des enfants atteints de maladie de Niemann-Pick type C.

06.2 Autres technologies de santé

Un **traitement orthopédique** peut être mis en place chez les patients avec complications osseuses (prothèse, arthrodèse, béquille, ostéosynthèse, corset), ainsi que des exercices de kinésithérapie.

Une **splénectomie** peut être exceptionnellement indiquée en cas de non-réponse à une enzymothérapie bien conduite avec cytopénie profonde persistante. Les patients concernés devront être informés du risque infectieux et recevoir une vaccination anti-pneumococcique tous les 5 ans.

► Conclusion

Il n'existe pas d'autre médicament de la même classe thérapeutique ayant le même libellé d'indication thérapeutique que CERDELGA. En effet, le miglustat est indiqué chez les patients pour lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne convient pas.

L'imiglucérase (CEREZYME) et son alternative, la vélaglucérase alpha (VPRIV), sont les comparateurs cliniquement pertinents de CERDELGA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

CERDELGA est commercialisé aux USA depuis septembre 2014 dans l'indication du traitement des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui sont des métaboliseurs lents, intermédiaires ou rapides du cytochrome CYP2D6.

Une demande de prise en charge de CERDELGA a été soumise en Allemagne.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité disponibles reposent sur 2 études de phase III :

- L'étude ENGAGE (ou étude 02507) comparative contre placebo, randomisée, en double aveugle, chez des patients adultes atteints de la MG1, symptomatiques et non traités qui a porté sur 40 patients, sur une durée de 39 semaines.
- L'étude ENCORE (ou étude 02607) de non infériorité, comparative contre l'imiglucérase (traitement enzymatique substitutif de référence), randomisée, ouverte chez 159 patients adultes atteints de la MG1 qui avaient atteint les objectifs thérapeutiques après au moins 3 ans de traitement par enzymothérapie, sur une durée de 1 an.

Le laboratoire a procédé à des comparaisons indirectes à l'enzymothérapie chez des patients naïfs mais en raison de leurs limites méthodologiques et des faibles effectifs, leurs résultats ne sont pas présentés.

Les données de tolérance reposent sur une analyse combinée de tous les événements indésirables déclarés à date du 31 janvier 2013 dans le cadre des quatre essais cliniques (phase 2, phase 3 ENGAGE et ENCORE, phase 3b EDGE⁴) ayant évalué l'éliglustat.

Dans le cadre du plan de développement international, 5 patients adultes atteints de la MG1 français ont été inclus dans les études.

⁴ Étude en double aveugle, randomisée, comparant l'éliglustat 1 fois/jour *versus* 2 fois/jour chez des patients adultes atteints de la MG1 préalablement stabilisés sous éliglustat 2 fois/jour.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude versus placebo chez des patients symptomatiques, non traités

Etude ENGAGE (Etude 02507)	Contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, de confirmation de l'efficacité et de la tolérance de l'éliglustat chez des patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 non traités⁵.
Date et durée de l'étude	Période d'analyse principale de 39 semaines Novembre 2009 à juillet 2012. Période d'extension (en ouvert) : en cours Données d'analyse intermédiaire à 78 semaines disponibles (dernière visite du dernier patient en avril 2013).
Objectif de l'étude	Objectif principal : évaluer l'efficacité et la tolérance de l'éliglustat chez des patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 après 39 semaines de traitement. Objectifs secondaires : évaluer dans une phase d'extension, l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique à long terme de l'éliglustat
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">- Age \geq 16 ans au moment de la randomisation- Score \geq 4 sur l'échelle de développement pubertaire de Tanner- Diagnostic confirmé de maladie de Gaucher de type 1 : déficit de l'activité enzymatique de la glucocérébrosidase- Anémie et/ou thrombopénie- Splénomégalie modérée à sévère (volume splénique de 6 à 30 MN) Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none">- Splénectomie partielle ou totale- Atteintes osseuses symptomatiques au moment de l'inclusion, antécédents de crises osseuses dans les 12 mois précédant l'inclusion- Atteinte pulmonaire (ex : hypertension artérielle pulmonaire) ou neurologique (ex : neuropathie périphérique, tremblements, crises épileptiques, syndrome parkinsonien, déficit cognitif) liée à la maladie de Gaucher au moment de l'inclusion- Patient nécessitant des transfusions sanguines et/ou souffrant d'anémie non liée à la maladie de Gaucher (ex : thalassémie, anémie à hématies falciformes)- En cas d'hépatomégalie, volume hépatique $>$ 2,5 MN- Antécédents de varices œsophagiennes ou d'infarctus hépatique, ou élévation actuelle des transaminases ou de la bilirubine totale $>$ 2 MN, sauf si le patient présente une maladie de Gilbert- Traitement par réducteur de substrat dans les 6 mois précédant l'inclusion ou par enzymothérapie substitutive dans les 9 mois précédant l'inclusion
Cadre et lieu de l'étude	26 centres investigateurs en Amérique Latine, aux Etats-Unis, au Canada, au Moyen Orient, en Afrique du Nord, en Inde et en Europe, dont 17 ont randomisé au moins 1 patient éligible.
Produits étudiés	Éliglustat : Escalade de doses de 50 ou 100 mg de tartrate d'éliglustat en gélules, par voie orale, 2 fois/jour (BID) pendant 39 semaines. Placebo en gélules par voie orale 2 fois/jour pendant 39 semaines. Dans la période d'extension : traitement par de l'éliglustat.
Critère de jugement principal	Pourcentage de variation du volume splénique mesuré par IRM à la semaine 39 (S39) par rapport à la valeur de base dans le groupe éliglustat par rapport au groupe placebo.

⁵ Mistry PK et al. Effect of Oral Eliglustat on Splenomegaly in Patients With Gaucher Disease Type 1: The ENGAGE Randomized Clinical Trial. JAMA 2015 ;313:695-706

Critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement secondaires : variation à S39 par rapport à la valeur de base :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'hémoglobine : variation absolue - Volume hépatique : pourcentage de variation - Numération plaquettaire : pourcentage de variation
Taille de l'échantillon	<p>Un objectif de randomisation de 36 patients au total (18 dans chaque groupe) a été fixé pour obtenir au moins 28 patients évaluable à la fin de la période d'analyse principale, en comptant un taux de sorties d'étude/patients non évaluables de 20%. Il a été calculé que 28 patients permettraient de détecter avec une puissance de 92% une différence significative entre les 2 groupes sur le critère d'évaluation principal, en utilisant un test t bilatéral à 2 échantillons avec un seuil de significativité de 5% ($p < 0,05$), et en faisant l'hypothèse que le pourcentage moyen de diminution du volume de la rate à S39 serait de 25% pour le groupe éliglustat et de 5% pour le groupe placebo (soit une différence cliniquement pertinente de 20%), avec un écart type de 15%.</p>
Méthode de randomisation	<p>Randomisation selon un ratio 1 :1 pour recevoir soit l'éliglustat, soit le placebo, pendant les 39 semaines de la période d'analyse principale. La randomisation était stratifiée suivant la sévérité de la splénomégalie à l'inclusion (volume splénique ≤ 20 MN ou > 20 MN).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyses d'efficacité : dans la population en ITT, en prenant la dernière évaluation disponible après traitement (LOCF) en cas d'évaluation manquante à la semaine 39. Seuil de significativité statistique de 5%. Analyses répétées sur les critères d'évaluation primaire, secondaires, tertiaires et exploratoires : dans la population PP. Analyses de sensibilité : dans la population de patients ITT ayant terminé l'étude et n'ayant pas de valeur manquante aux évaluations initiales et à fin de l'analyse principale.. Tolérance : dans la population en ITT.</p> <p>Tests statistiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère d'évaluation principal (volume splénique) et critères secondaires: modèle d'analyse de la covariance (ANCOVA) ajusté sur le traitement reçu et le degré de sévérité de la splénomégalie à l'inclusion. - Pour les comparaisons intra-patients : test t apparié pour les valeurs suivant une distribution normale, sinon test de Wilcoxon (signed-rank).

Résultats :

Nombre de sujets analysés et durée de suivi

Quarante patients ont été randomisés dans le groupe éliglustat (n=20) ou placebo (n=20).

- Dans le groupe éliglustat, 19 patients ont terminé la période d'analyse principale de 39 semaines, un patient ayant retiré son consentement avant la 39^{ème} semaine.
- Dans le groupe contrôle, 20 patients ont terminé la période d'analyse principale de 39 semaines.

La durée moyenne de traitement, similaire entre les 2 groupes, a été de 274,5 jours (déviations standard [SD]=19.94). Dans le groupe éliglustat, 17 (85%) patients ont reçu la dose 100 mg BID après escalade de dose à partir de S4 jusqu'à S39, et trois (15%) patients ont continué à recevoir la dose 50 mg BID pendant toute la période d'analyse principale.

Nombre de patients dans chaque population d'analyse

- Population en intention de traiter : 40 patients (20 dans chaque groupe).
- Population de patients ITT ayant terminé l'étude et n'ayant pas de valeur manquante aux évaluations initiales et à fin de l'analyse principale : 39 patients.
- Population per protocole : 38 patients (exclusion de 2 patients : 1 patient avec une observance <80% (et sorti d'étude) et 1 patient avec une déviation majeure au protocole).

Caractéristiques des patients à l'inclusion et comparabilité des groupes

Les hommes et femmes étaient en proportions équivalentes (ratio 60/40 dans chaque groupe), et la majorité des patients étaient d'origine caucasienne (98%) et n'étaient pas d'ascendance juive (73%). L'âge allait de 16,1 à 62,9 ans (âge médian 30,4 ans) au moment de la première administration. A l'inclusion, tous les patients avaient une splénomégalie modérée à sévère, une

thrombopénie majoritairement modérée à sévère, et la plupart avaient une hépatomégalie modérée. Une minorité de patients (20%) avait une anémie, généralement d'intensité légère. Environ 50% des patients inclus avait des atteintes osseuses (asymptomatiques), le plus souvent une ostéopénie légère au niveau lombaire, et tous les patients présentaient un score d'infiltration médullaire total (BMB) modéré à sévère. Les patients avaient une DMO globalement peu ou pas abaissée.

Les caractéristiques des patients étaient comparables à l'inclusion dans les 2 groupes, à l'exception d'une proportion plus faible d'hommes (40%) et de patients d'origine Juive (15%) dans le groupe éliglustat par rapport au groupe placebo (60% et 40%, respectivement), et d'une proportion plus élevée dans le groupe éliglustat de patients avec splénomégalie sévère (40% versus 25% dans le groupe placebo) et hépatomégalie modérée (70% versus 55% dans le groupe placebo).

Tous les patients étaient naïfs de traitement, sauf 5 (2 dans le groupe éliglustat et 3 dans le groupe placebo) préalablement traités par enzymothérapie (alglucérase ou imiglucérase), ce traitement s'étant terminé entre 2 et 12 ans avant randomisation dans l'étude. Parmi eux, 4 avaient également déjà reçu du miglustat (tout en respectant le critère de non inclusion sur les antécédents de traitement pour la MG).

Dans le groupe traité par l'éliglustat, 18 (90%) patients étaient des métaboliseurs CYP2D6 rapides, un (5%) était métaboliseur intermédiaire et un (5%) ultra-rapide.

Critère de jugement principal

Les patients traités par l'éliglustat avaient une diminution statistiquement significative du volume splénique à 9 mois comparativement au groupe placebo, dans les 3 populations d'analyse. Le volume splénique des patients sous éliglustat a diminué en moyenne de 28% (IC à 95% : [-32,57 ; -22,97]) par rapport à la valeur de base, tandis que celui des patients sous placebo a augmenté en moyenne de 2% (IC à 95% : [-2,54 ; 7,06]), soit une différence d'effet de 30% ($p < 0.0001$).

Au total, 15 patients sur 20 (75%) traités par l'éliglustat ont eu une réponse cliniquement significative pour le volume splénique (réduction de ce volume $>20\%$ à 9 mois par rapport à la baseline), versus 1 patient sur 20 dans le groupe placebo (5%).

Critères de jugement secondaires

Une amélioration des trois critères secondaires en faveur de l'éliglustat a été observée à 9 mois comparativement au groupe placebo (cf tableau 1).

Tableau 1 : Variation des critères d'évaluation secondaires entre l'inclusion et 9 mois

	Éliglustat (n=20) Moyenne (ET) [IC 95%]	Placebo (n=20) Moyenne (ET) [IC 95%]	Différence d'effet (Éliglustat – Placebo) [IC 95%]	Valeur p de la différence d'effet
Variation absolue du taux d'hémoglobine (g/dl)	0,69 (0,23) [0,23, 1,14]	-0,54 (0,23) [-1,00, -0,08]	1,22 (0,32) [0,57, 1,88]	0,0006
Variation du volume du foie, MN (%)	-5,20 (1,64) [-8,53, -1,87]	1,44 (1,64) [-1,89, 4,78]	-6,64 (2,33) [-11,37, -1,91]	0,0072
Variation de la numération plaquettaire (%)	32,00 (5,95) [19,94, 44,06]	-9,06 (5,95) [-21,12, 3,00]	41,06 (8,44) [23,95, 58,17]	<0,0001

MN = Multiples de la Normale; IC = intervalle de confiance; ET = écart type

Résultats de la période d'extension

Au total, 38 patients ont complété les 39 premières semaines d'extension :

- 18 provenant du groupe éliglustat (une sortie d'étude pour raison administrative)
- 20 provenant du groupe placebo

A 78 semaines, la population ITT (évaluation de la tolérance) comprenait 40 patients et la population PP (évaluation de l'efficacité) comptait 38 patients.

La durée moyenne de traitement par éliglustat depuis la première administration a été de 556,3 jours pour les patients issus du groupe éliglustat (incluant 276,2 jours de traitement dans la phase d'extension) et 276 jours pour les patients étant passés du placebo à l'éliglustat dans la phase d'extension.

Au cours de cette période d'extension de 39 semaines, la moitié (20) des patients a été traitée à une dose de 100 mg BID, 14 ont été traités à 150 mg BID, le reste étant resté à 50 mg BID.

La grande majorité des patients passés du placebo à l'éliglustat avait un profil métaboliseur CYP2D6 rapide.

Critère de jugement principal

Pendant les 9 mois de la phase d'extension, le volume splénique a continué à régresser chez les patients ayant continué le traitement par éliglustat, avec une différence de -44,6% IC95% [-49,64 ; -39,58] après 18 mois de traitement par éliglustat par rapport à la valeur de base.

Chez les patients passés du placebo à l'éliglustat, le volume splénique a diminué de 31,3% IC95% [-36,04 ; -26,57] après 9 mois de traitement, soit une amélioration comparable à celle observée à 9 mois dans le groupe traité par éliglustat dans la PAP (-28%).

Tous les patients avaient une réduction $\geq 20\%$ du volume de la rate après 18 mois, et la large majorité (16/18) des patients ont eu une réduction $>30\%$ du volume de la rate.

8.1.2 Etude versus imiglucérase chez des patients prétraités et stabilisés

Etude ENCORE⁶ (étude 02607)	Randomisée, ouverte, d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'éliglustat versus imiglucérase chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et ayant atteint les objectifs thérapeutiques avec un traitement enzymatique de substitution.
Date et durée de l'étude	Période d'analyse principale de 52 semaines (Septembre 2009 à novembre 2012). Période d'extension (en ouvert) : en cours Analyse intermédiaire à 104 semaines (dernière visite du dernier patient en novembre 2013).
Objectifs de l'étude	Objectif principal : évaluer l'efficacité et la tolérance de l'éliglustat par rapport à l'imiglucérase (CEREZYME) après 52 semaines de traitement, chez des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 traités par enzymothérapie depuis au moins 3 ans et ayant atteint les objectifs thérapeutiques. Objectif secondaire : démontrer que la majorité des patients préalablement stabilisés sous enzymothérapie restent stables après 52 semaines de traitement par éliglustat.
METHODE	
Critères de sélection	Critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">- Age ≥ 18 ans au moment de la randomisation- Score ≥ 4 sur l'échelle de développement pubertaire de Tanner- Maladie de Gaucher de type 1, diagnostic confirmé par mise en évidence d'un

⁶ Cox TM, Drelichman G, Cravo R. Eliglustat compared with imiglucérase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2015 Mar 25. pii: S0140-6736(14)61841-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61841-9. [Epub ahead of print]

	<p>déficit de l'activité enzymatique de la glucocérébrosidase</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement par enzymothérapie ≥ 3 ans, à une dose mensuelle totale de 30 à 130 U/kg pendant au moins 6 des 9 mois précédant la randomisation - Avant randomisation, patient cliniquement stable (i.e. ayant atteint les objectifs thérapeutiques publiés dans la maladie de Gaucher) : <ul style="list-style-type: none"> o Pas de crise osseuse ni d'atteinte osseuse symptomatique telle que des douleurs osseuses attribuables à une ostéonécrose et/ou à des fractures pathologiques au cours de l'année écoulée o Taux d'hémoglobine moyen ≥11 g/dl pour les femmes et ≥12 g/dl pour les hommes lors de la sélection o Numération plaquettaire ≥ 100 000/mm³ lors de la sélection o Volume splénique <10 multiples de la normale (MN) ou splénectomie totale si réalisée plus de 3 ans avant randomisation o Volume hépatique <1,5 MN <p>Critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement par réducteur de substrat (miglustat) dans les 6 mois précédant la randomisation - Splénectomie partielle ou totale dans les 3 ans précédant la randomisation - Atteinte pulmonaire (ex : hypertension pulmonaire) ou neurologique (ex : neuropathie périphérique, tremblements, crises épileptiques, syndrome Parkinsonien, déficit cognitif) liée à la maladie de Gaucher au moment de l'inclusion - Antécédents de varices œsophagiennes ou d'infarctus hépatique, ou élévation actuelle des transaminases ou de la bilirubine totale > 2 MN, sauf si le patient présente une maladie de Gilbert
Cadre et lieu de l'étude	<p>39 centres investigateurs en Amérique Latine, aux Etats-Unis, au Canada, en Australie, au Moyen Orient et en Europe, dont 34 ont randomisé au moins 1 patient éligible.</p> <p>Lieu d'étude : patients ambulatoires</p>
Produits étudiés	<p>Éliglustat : Escalade de doses de 50, 100 ou 150 mg de tartrate d'éliglustat en gélules, par voie orale 2 fois par jour (BID), pendant 52 semaines.</p> <p>Imiglucérase : perfusions par voie intraveineuse (IV) toutes les 2 semaines suivant une posologie équivalente à la dose de l'enzymothérapie habituellement reçue par le patient, pendant 52 semaines.</p> <p>Dans la phase d'extension : traitement par éliglustat.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de patients restant stables pendant 52 semaines selon un critère composite d'efficacité, dans chacun des 2 groupes et entre les 2 groupes (différence de % de patients restants stables à 1 an entre les 2 groupes).</p> <p>Pour remplir ce critère composite d'efficacité, i.e. pour que le traitement soit considéré comme un succès, la stabilité devait être observée par rapport à la valeur initiale pour un patient donné sur les critères hématologiques et viscéraux ci-après :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de diminution du taux d'hémoglobine > 1,5 g/dl <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas de diminution du nombre de plaquettes > 25% <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'augmentation du volume de la rate (en MN) > 25% <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'augmentation du volume du foie (en MN) > 20% <p>A noter que le critère de jugement principal pour la FDA était le % de changement de volume splénique.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Critères secondaires d'évaluation de l'efficacité:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux d'hémoglobine (en g/dl) - Numération plaquettaire (en %) - Volumes de la rate et du foie (en MN) - Densité minérale osseuse au niveau fémoral et lombaire (scores T et Z totaux),
Taille de l'échantillon	<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires basé sur l'hypothèse que 95% des patients traités par l'imiglucérase (traitement de référence) resteraient stables après 52 semaines de traitement, versus 85% des patients traités par éliglustat (IC 95%), avec une borne de non-infériorité fixée à 25%, une puissance de 85%, et un seuil de significativité unilatéral de 0,025. Un objectif de randomisation de 150</p>

	patients au total (100 dans le groupe éliglustat et 50 dans le groupe imiglucérase) a été fixé pour obtenir au moins 120 patients évaluable à la fin de la période d'analyse primaire, en comptant un taux de sorties d'étude/patients non évaluables de 20%.
Méthode de randomisation	Randomisation stratifiée selon la dose de traitement substitutif enzymatique reçue au cours de l'année précédente (dose < 35 U/kg/toutes les 2 semaines ou ≥ 35 U/kg/toutes les 2 semaines. Randomisation suivant un ratio 2 :1 pour soit recevoir l'éliglustat, soit continuer à recevoir l'imiglucérase, pendant 52 semaines (période d'analyse principale).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse principale d'efficacité (non-infériorité) : sur la population PP et sur la population ITT. Tests statistiques dans la population en ITT, au seuil de significativité statistique de 5%, en prenant la dernière évaluation disponible après traitement en cas d'évaluation à la semaine 52 manquante. Le pourcentage de patients restant stables, avec un intervalle de confiance (IC) de 95 %, a été calculé à 52 semaines dans les deux groupes de traitement. Objectif primaire : différence entre les pourcentages de patients restant stables à 52 semaines dans chacun des 2 groupes de traitement calculée avec un IC de 95 % pour cette différence. Si la limite inférieure de l'IC de 95 % se situe dans la borne de non-infériorité de 25 %, alors le traitement par éliglustat est déclaré non inférieur au traitement par imiglucérase. Objectif secondaire: que la non-infériorité de l'éliglustat par rapport à l'imiglucérase ait été ou non démontrée, la limite inférieure de l'IC de 95 % dans le groupe de traitement par éliglustat est utilisée pour indiquer le pourcentage de patients traités par éliglustat que le traitement a réussi à stabiliser après 52 semaines de traitement Tolérance analysée dans la population en ITT.

Nombre de sujets analysés et durée de suivi

Un total de 160 patients a été randomisé : 106 dans le groupe éliglustat et 54 dans le groupe imiglucérase. La population ITT était composée de 106 patients dans le groupe éliglustat et 53 dans le bras imiglucérase.

Au cours de l'étude, 3 patients se sont retirés de l'étude pour des motifs de tolérance du traitement (1 traité par imiglucérase et 2 traités par éliglustat). La population PP comprenait 99 patients dans le groupe éliglustat et 47 dans le groupe imiglucérase.

Doses administrées

La durée moyenne de traitement a été de 362 ± 24 jours pour le groupe éliglustat et de 347 ± 39 jours pour le groupe imiglucérase.

Dans le groupe éliglustat, après la période d'escalade de doses :

- 21 (20%) patients ont continué à recevoir la dose de 50 mg BID jusqu'à la fin des 52 semaines de suivi
- 34 (32%) patients ont reçu une dose augmentée à 100 mg BID
- 51 (48%) patients ont reçu une dose augmentée à 150 mg BID.

Résultats

Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes. La population en ITT était comparable à la population PP.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus (Population ITT)

Caractéristiques	Eliglustat (n=106)	Imiglucérase (n=53)
Sexe, n (%)		
Homme	47 (44)	25 (47)
Femme	59 (56)	28 (53)
Race, n (%)		
Caucasienne	98 (92)	48 (91)
Autre	8 (8)	5 (10)

Caractéristiques	Eliglustat (n=106)	Imiglucérase (n=53)
Groupe de stratification pour la randomisation (dose de TES), n(%)		
<35U/kg/2 sem.	43 (41)	22 (42)
≥35 U/kg/2 sem.	63 (59)	31 (58)
Age au début du traitement à l'étude* (ans), moyenne (ET)	37,6 (14,17)	37,5 (14,92)
Age lors des 1^{ers} symptômes de la MG1 (ans), moyenne (ET)	12,7 (11,97)	15,7 (14,17)
Age lors du diagnostic de MG1 (ans), moyenne (ET)	17,8 (13,62)	20,3 (14,29)
Splénectomie, n(%)		
Partielle	1 (1)	1 (2)
Totale	29 (27)	8 (15)
Nombre d'années sous enzymothérapie jusqu'à la randomisation (ans), moyenne (ET)	9,8 (3,98) (n=73)	10,0 (3,63) (n=34)

*âge le jour de la 1^{ère} perfusion d'imiglucérase post-randomisation ou de la 1^{ère} dose d'éliglustat, ET : écart-type.

Dans le groupe traité par éliglustat, la majorité (80%) des patients étaient métaboliseurs CYP2D6 rapides, 10% étaient métaboliseurs intermédiaires, et le reste des patients se partageait entre métaboliseurs ultra-rapides (4%) ou lents (4%).

Critère de jugement principal

A 12 mois, le pourcentage de patients ayant atteint le critère principal composite de stabilité hémato-viscérale était de 84,8 % [IC à 95% : 76,2% - 91,3%] pour le groupe éliglustat comparé à 93,6 % [IC à 95% : 82,5% - 98,7%] pour le groupe imiglucérase, représentant une différence d'effet de 8,8%.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence d'effet (-17,6%) était supérieure à la borne de non-infériorité prédéfinie de -25%. Elle était également supérieure à la borne de non-infériorité de -20% préférée par l'EMA⁷.

L'éliglustat est non inférieur à l'imiglucérase dans le maintien de la stabilité hémato-viscérale des patients. L'analyse en ITT a mis en évidence un pourcentage de 83,0% pour le groupe éliglustat comparé à 90,6 % pour le groupe imiglucérase, représentant une différence d'effet de -7,5% et une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence d'effet de -17,1%⁸.

Critères de jugement secondaires

- Composantes individuelles du critère composite de stabilité

Au total, plus de 92% des patients dans les 2 groupes de traitement sont restés stables à 52 semaines pour chacune des 4 composantes individuelles du critère composite de stabilité: 92,9% à 96,0% des patients dans le groupe éliglustat et 93,6% à 100% dans le groupe imiglucérase.

Les différences observées entre les deux groupes de traitement sur les paramètres individuels de la maladie n'étaient pas cliniquement significatives, y compris pour le taux d'hémoglobine pour lequel une différence statistiquement significative a été observée en faveur d'imiglucérase.

- Densité minérale osseuse

Dans cette population préalablement stabilisée sous enzymothérapie, la majorité des patients avait une DMO normale au niveau fémoral et lombaire à l'inclusion dans l'étude, qui s'est maintenue dans cette catégorie au cours des 52 semaines de traitement dans les deux groupes.

Résultats de la phase d'extension

Le **critère principal d'évaluation** pendant cette phase d'extension était le pourcentage de patients restant stables à la semaine 104, par rapport au début de l'étude pour les patients déjà

⁷ Avec une borne de non infériorité de 20%, il eut fallu inclure 375 patients.

⁸ La non-infériorité de l'éliglustat à l'imiglucérase après 1 an de traitement a également été établie sur le critère d'efficacité unique recommandé par la FDA pour comparer les 2 traitements, à savoir la variation du volume splénique à 1 an (différence d'effet de -2,83% avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence d'effet de -8,14%, supérieure à la borne de non-infériorité de -15%).

traités par éliglustat dans la période d'analyse principale (PAP), et par rapport au début de traitement par éliglustat à la semaine 52 pour ceux provenant du groupe imiglucérase.

La stabilité était évaluée sur la base du critère composite de stabilité hémato-viscéral utilisé lors de la PAP.

Populations analysées et durée de suivi

A l'issue de la PAP, 152 patients sont entrés dans la période d'extension en ouvert (101 provenant du groupe éliglustat et 51 provenant du groupe imiglucérase).

Au total, 145 patients ont terminé cette phase d'extension (population PP) : 99 provenant du groupe éliglustat et 46 provenant du groupe imiglucérase.

Dans cette analyse, la durée moyenne de traitement par éliglustat a été de 710 ± 81 jours pour les patients initialement traités par éliglustat dans la PAP et 346 ± 69 jours pour ceux venant du groupe imiglucérase et ayant commencé le traitement par éliglustat dans la période d'extension.

Doses administrées

Les patients préalablement traités par imiglucérase dans la PAP et passés sous éliglustat dans cette phase d'extension suivaient la même escalade de doses fondée sur le taux plasmatique résiduel d'éliglustat (50, 100, ou 150 mg BID) que les patients traités par éliglustat dans la PAP.

Les caractéristiques des patients passés de l'imiglucérase à l'éliglustat étaient généralement comparables à celles des patients ayant continué le traitement par éliglustat, y compris considérant la dose moyenne à l'entrée dans l'étude. Les patients passés de l'imiglucérase à l'éliglustat avaient en majorité (77%) un profil métaboliseur CYP2D6 rapide.

Critère de jugement principal

Durant la période d'extension, le pourcentage de patients ($n=95$, population PP) remplissant le critère composite de stabilité hémato-viscérale atteignait 87,4 % (IC à 95% : [0,790 ; 0,933]) après 24 mois de traitement par éliglustat. Chez les 42 patients passés de l'imiglucérase à l'éliglustat (population PP), ce critère composite de stabilité hémato-viscéral était atteint par 85,7% (IC à 95% : [0,715 ; 0,946]) d'entre eux après 12 mois de traitement, soit une stabilisation comparable à celle observée dans l'autre groupe pendant la PAP (84,8% à 12 mois, $n=99$).

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance reposent sur une population combinée de 393 patients ayant reçu au moins une dose d'éliglustat à la date du 31 janvier 2013, représentant 535 années-patients d'exposition à l'éliglustat.

La durée moyenne de traitement par éliglustat a été de 1,4 ($\pm 1,2$) ans (durée maximale d'exposition de 6,5 années).

L'analyse combinée des événements indésirables (EI) rapportés dans les 4 études de phase II et III indique que, chez la majorité des patients, ces EI étaient d'intensité légère (78%) à modérée (44%), et considérés comme non reliés au traitement (79% versus 40% des patients ayant eu des EI reliés à l'éliglustat) ; 11% des patients ont eu des EI d'intensité sévère. Au total, 33 patients sont sortis d'étude, dont 12 (3%) en raison d'un EI.

Six types d'événements indésirables (indépendamment de leur lien avec le traitement) ont été rapportés chez 10 % ou plus des 393 patients traités par éliglustat :

- Céphalées : 17% (66/393)
- Arthralgies : 14% (55/393)
- Rhino-pharyngite : 13% (53/393)
- Infection des voies respiratoires supérieures : 11% (43/393)
- Diarrhées : 10% (39/393)
- Étourdissements : 10% (38/393)

Ils étaient le plus souvent non reliés au traitement, de même que les autres EI de nature gastro-intestinale comme les nausées et les douleurs abdominales.

Au total, 2 événements indésirables reliés à l'éliglustat ont été rapportés chez ≥ 5 % des patients :

- Céphalées : 5% (21/393)
- Étourdissements : 5% (18/393)

Neuf % des patients (35/393) ont présenté 42 événements indésirables graves (EIG), soit un taux de 8 pour 100 années-patients. Ces EIG ont été considérés en majorité comme non liés au traitement (30/35, 86%). Au total, 1 % des patients (5/393) ont présenté un EIG considéré comme relié à l'éliglustat (3 syncopes, dont 2 de nature vasovagale, 1 patiente a eu 2 blocs auriculoventriculaires d'intensité légère et asymptomatique (détectés lors du monitoring cardiaque prévu par l'étude), 1 patient a eu une tachycardie ventriculaire non soutenue asymptomatique d'intensité légère ayant entraîné sa sortie d'étude, le lien de causalité avec l'éliglustat a ensuite été exclu par une expertise menée par 3 cardiologues indépendants). Aucun décès n'est survenu.

Il est à noter que dans l'étude ENCORE versus imiglucérase, 92% des patients du groupe éliglustat et 79% des patients du groupe imiglucérase ont eu au moins un événement indésirable (EI) au cours de la période d'analyse principale de 52 semaines. Les EI les plus fréquents sous éliglustat étaient les arthralgies (15%) et la fatigue (14%), versus les arthralgies (17%), une infection respiratoire haute (6%), un mal de dos (6%) sous imiglucérase.

8.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP, chez un total de 152 patients exposés à l'éliglustat pendant une durée médiane de 52 semaines, « la majorité des effets indésirables sont d'intensité légère et transitoires. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté avec CERDELGA est la diarrhée, chez environ 6 % des patients. Moins de 2 % des patients recevant CERDELGA ont arrêté définitivement le traitement en raison d'un effet indésirable.

L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques était la syncope (0,76 %). Tous les événements étaient associés à des facteurs de prédisposition et semblaient être de nature vasovagale. Aucun de ces événements n'a entraîné de sortie d'étude. »

« CERDELGA est contre-indiqué chez les patients qui sont métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou rapides (MRs) du CYP2D6 prenant à la fois un inhibiteur puissant (par ex. paroxétine, fluoxétine, quinidine) ou modéré (par ex. duloxétine, terbinafine) du CYP2D6 et un inhibiteur puissant (par ex. clarithromycine, itraconazole) ou modéré (par ex. érythromycine, fluconazole) du CYP3A. Il en est de même chez les patients métaboliseurs lents (MLs) du CYP2D6 prenant un inhibiteur puissant du CYP3A. »

8.2.3 Plan de gestion des risques

Les mesures de minimisation des risques prévoient un programme éducationnel, avec notamment un guide pour les prescripteurs et une carte délivrée aux patients, visant à assurer que les professionnels de santé ont les connaissances adéquates sur chaque étape à réaliser avant la mise sous traitement, puis lors du suivi des patients traités.

08.3 Données d'utilisation/de prescription

Depuis la commercialisation de CERDELGA aux Etats-Unis en septembre 2014, 145 patients sont traités (données au 30 janvier 2015), dont 5 étaient naïfs de traitement et 140 préalablement traités avant l'instauration de CERDELGA.

En France, au 16 février 2015, 2 patients ont bénéficié d'un accès précoce à l'éliglustat dans le cadre de l'ATU de cohorte.

08.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité sur l'éliglustat reposent sur 2 études de phase III.

Une étude comparative contre placebo, randomisée, en double aveugle, chez des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), symptomatiques et non traités a inclus 40 patients (20 dans chaque groupe) sur une durée de 39 semaines. A 9 mois, 75 % des patients du groupe CERDELGA a eu une réduction du volume de la rate supérieur à 20 % par rapport à la valeur initiale contre 5 % des patients du groupe placebo (critère principal). La différence d'effet sur le volume splénique entre les 2 groupes a été de 30 % ($p < 0,0001$). Dans le groupe CERDELGA, le taux d'hémoglobine et des plaquettes a augmenté tandis que le volume du foie a diminué (critères secondaires). En revanche, ces 3 paramètres se sont détériorés dans le groupe placebo. Les paramètres cliniques se sont maintenus au cours de la phase d'extension à 18 mois.

Une étude randomisée, en ouvert, de non infériorité, versus imiglucérase, traitement enzymatique de référence, a porté sur 159 patients adultes atteints de la MG1 qui étaient équilibrés sous l'enzymothérapie de substitution de référence. Les patients randomisés dans le groupe CEREZYME ont poursuivi leur traitement à la même dose, ceux inclus dans le groupe CERDELGA ont commencé un traitement à 50 mg deux fois par jour, avec une possible augmentation des doses à 100 ou 150 mg deux fois par jour en fonction des concentrations plasmatiques. La période d'analyse principale a duré un an. La population ITT comprenait 106 patients du groupe CERDELGA et 53 du groupe CEREZYME.

A 12 mois, le pourcentage de patients ayant atteint le critère principal de jugement composite de stabilité hémato-viscérale (évolution de l'hémoglobine, des plaquettes, des volumes splénique et hépatique) était de 84,8 % pour le groupe éliglustat comparé à 93,6 % pour le groupe imiglucérase, soit une différence d'effet de 8,8%.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence d'effet (-17,6%) était supérieure à la borne de non-infériorité prédéfinie de -25% (Population PP). L'éliglustat s'est montré non inférieur à l'imiglucérase dans le maintien de la stabilité hémato-viscérale des patients.

Sur la base de 393 patients traités dans les études cliniques de phase II et III avec une durée moyenne d'exposition de 1,4 an (maximum 6,5 ans), les principaux événements indésirables rapportés sous éliglustat étaient des céphalées, des arthralgies, des infections des voies respiratoires supérieures, une diarrhée, des étourdissements. La grande majorité était d'intensité légère et transitoire. Les événements indésirables étaient plus fréquents dans les premiers mois de traitement, puis leur fréquence diminuait de manière stable dans le temps.

Les événements indésirables liés à la prise d'éliglustat les plus fréquents étaient les céphalées (5%) et les étourdissements (5%). Au total, 1 % des patients (5/393) ont présenté un effet indésirable grave : trois syncopes (dont 2 vraisemblablement d'origine vasovagale), un bloc auriculo-ventriculaire de 2ème degré (Mobitz I), et une tachycardie ventriculaire non soutenue asymptomatique.

Il est à noter que dans l'étude ENCORE versus imiglucérase, 92% des patients du groupe éliglustat et 79% des patients du groupe imiglucérase ont eu au moins un événement indésirable (EI) au cours de la période d'analyse principale de 52 semaines.

La Commission relève que les résultats d'efficacité sous éliglustat, bien que dans la limite de non infériorité fixée par l'étude (moins de 25% d'écart), sont inférieurs à ceux de l'imiglucérase ; néanmoins, les différences observées entre les deux groupes de traitement sur les paramètres individuels constitutifs du critère composite de la maladie n'étaient pas cliniquement significatives. Sur le plan de la tolérance, davantage d'événements indésirables ont été observés sous éliglustat par rapport à l'imiglucérase.

Compte tenu des caractéristiques de l'évolution et de la réponse thérapeutique de la maladie de Gaucher qui présentent une certaine « inertie », la durée d'étude choisie de 12 mois chez des patients traités depuis en moyenne 10 ans apparaît courte. Une durée de comparaison sur une période supérieure à 2 ans aurait permis de s'assurer du maintien de la non infériorité au long cours.

Les nombreuses interactions médicamenteuses liées au métabolisme de l'éliglustat principalement par le CYP2D6 et dans une moindre mesure par le CYP3A4 et à l'inhibition de la P-gp et du CYP2D6 in vitro rendent la manipulation de CERDELGA plus délicate par rapport à l'enzymothérapie.

L'avantage de la prise orale de CERDELGA a comme corollaire la question de son observance au regard des événements indésirables observés dans les études dans le contexte d'un traitement chronique. La Commission relève que CERDELGA n'est destiné qu'au traitement des adultes mais qu'une forme pédiatrique est à l'étude.

08.5 Programme d'études

Il est prévu :

- une évaluation de **l'efficacité à long terme** par la soumission de données des phases d'extension des études cliniques des phases II et III (ENGAGE, ENCORE) et de l'étude EDGE et les données du rapport du registre international de la maladie de Gaucher (ICGG) (soumission tous les 2 ans)
- une étude **pédiatrique** (incluse dans le PIP) de la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'éliglustat chez des patients âgés de 2 à 18 ans atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et 3 (discussion en cours avec le Comité Pédiatrique Européen pour le type 3, l'éliglustat étant efficace sur les atteintes systémiques de la MG).

Dans le cadre du plan de gestion de risques, il est prévu une étude :

- du profil de tolérance à long terme et de l'utilisation hors AMM (patients avec une maladie de Gaucher de type 2 ou de type 3, métaboliseurs CYP2D6 ultra-rapides, indéterminés ou non génotypés), en condition de pratique médicale réelle,
- de la **tolérance à long terme** par la soumission des données de tolérance des études cliniques des phases II et III (ENGAGE, ENCORE et EDGE),
- de pharmacocinétique chez les **insuffisants hépatiques** et les **insuffisants rénaux**,
- d'utilisation en vie réelle afin d'évaluer le respect de l'AMM sur les **interactions médicamenteuses**
- de **PK/PD** évaluant la dose optimale chez les patients métaboliseurs lents et ultra-rapides / Etude d'efficacité et de tolérance aux doses de 21 mg et 42 mg 2 fois par jour.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Avant l'instauration du traitement par CERDELGA, les patients doivent faire l'objet d'un génotypage du CYP2D6 afin de déterminer leur statut métaboliseur du CYP2D6.

CERDELGA représente une alternative par voie orale à l'enzymothérapie de substitution chez les patients adultes avec maladie de Gaucher de type 1. La décision de prescrire CERDELGA doit prendre en compte ses effets indésirables, la question de l'observance du traitement et le manque de recul sur son efficacité au long terme.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La maladie de Gaucher est rare et grave, entraîne une dégradation de la qualité de vie et peut mettre 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.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Cette spécialité représente une alternative à l'enzymothérapie de substitution.

▶ Intérêt de santé publique :

Le poids de la maladie de Gaucher de type 1 (non neurologique) sur la santé publique est faible, compte tenu de sa gravité variable et du nombre restreint de patients atteints (environ 500 patients en France).

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 et la vélaglucérase alpha (enzymothérapies de substitution) et le miglustat (en 2^{nde} intention par réduction de substrat). Le besoin est donc en partie déjà couvert.

L'efficacité de CERDELGA a été établie dans une étude de non-infériorité par rapport à l'imiglucérase, sur un critère composite de stabilité hémato-viscérale. Aussi, l'impact de CERDELGA 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.

La mise à disposition d'une forme orale libérant des perfusions bimensuelles d'enzymothérapie de substitution est susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins, mais cet impact n'est pas démontré.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de CERDELGA sur la santé publique dans le traitement à long terme des patients atteints de maladie de Gaucher de type 1.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CERDELGA est important dans l'indication du traitement à long terme des patients adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 (MG1), qui sont métaboliseurs lents (MLs), métaboliseurs intermédiaires (MIs) ou métaboliseurs rapides (MRs) du cytochrome 2D6 (CYP2D6).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu d'une efficacité non inférieure à l'imiglucérase évaluée sur une durée courte d'un an chez des patients stabilisés sous enzymothérapie, de son profil de tolérance et de ses précautions d'emploi (interactions médicamenteuses), CERDELGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'enzymothérapie substitutive de référence (CEREZYME, VPRIV).

010.3 Population cible

Les données épidémiologiques utilisées pour définir la population cible sont issues d'une récente extraction du registre national de la maladie de Gaucher, qui indique 613 patients inclus dans le registre, dont une très large majorité de maladie de Gaucher de type 1 (471 patients).

En France, les données de 2010 estiment l'incidence à 1/50 000 naissances et de la prévalence à 1/136 000⁹. En mai 2014, les données internationales d'Orphanet indiquaient une prévalence de 1/100 000¹⁰.

La population cible relevant de l'indication et du périmètre de remboursement est représentée par les patients adultes atteints de la MG 1, métaboliseurs lents, intermédiaires ou rapides du CYP2D6. Cette population peut être estimée sur la base des données du registre Gaucher français, qui indique 471 patients atteints de la MG1, dont une population adulte représentée par 445 patients. Une majorité (95% à 97%) des individus ont un profil métaboliseur lent, intermédiaire ou rapide du CYP2D6¹¹.

La population éligible correspond à la sous-population justifiant un traitement. Dans le registre français, 54% des patients identifiés sont traités (avis d'expert).

Estimation

La population cible de CERDELGA correspondant aux patients relevant de l'indication de l'AMM peut être estimée à environ 230 patients.

⁹ Stirnemann J et al., The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. Orphanet J Rare Dis, 2012 ; 7 : 77.

¹⁰ Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques. 2014. Orphanet.

¹¹ Raimundo S et al., A novel intronic mutation, 2988G>A, with high predictivity for impaired function of cytochrome P450 2D6 in white subjects. Clin Pharmacol Ther 2004; 76: 128-38.