

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CERDELGA (éliglustat), médicament du métabolisme

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement à long terme des adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 par rapport à CEREZYME et VPRIV

L'essentiel

- ▶ CERDELGA administré par voie orale, a l'AMM dans le 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).
- ▶ Son efficacité est non inférieure à celle de CEREZYME sur une durée courte d'un an chez des patients stabilisés sous enzymothérapie.

Stratégie thérapeutique

- La maladie de Gaucher 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. Le type 1 chronique non neurologique 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. Il peut exister un retard de croissance ou un retard pubertaire. 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 mononuclées. 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. Une fois instauré, le traitement est généralement administré à vie.
- Le traitement médicamenteux de référence est le traitement enzymatique de substitution indiqué en 1^{ère} intention, avec 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 MG1 pour les rares patients chez lesquels la thérapie de remplacement enzymatique ne peut être maintenue.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
CERDELGA est une alternative par voie orale à l'enzymothérapie de substitution. 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. 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. La consommation de pamplemousse ou de jus de pamplemousse doit être évitée.

Données cliniques

- Une étude versus placebo, randomisée, en double aveugle, chez des adultes atteints de la MG1, symptomatiques et non traités a inclus 40 patients (20 par groupe). 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 CEREZYME a inclus des 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 randomisés 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 2 fois par jour en fonction des concentrations plasmatiques. La population en intention de traiter comprenait 106 patients du groupe CERDELGA et 53 du groupe CEREZYME. A 1 an, 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) a été de 84,8 % pour le groupe CERDELGA et de 93,6 % pour le groupe CEREZYME, soit une différence d'effet de 8,8%. CERDELGA s'est montré non inférieur à CEREZYME dans le maintien de la stabilité hémato-viscérale des patients (borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence d'effet (-17,6%) supérieure à la borne de non-infériorité prédéfinie de -25% sur la population per protocole).
- Les principaux événements indésirables sous CERDELGA ont été des céphalées, des arthralgies, des infections des voies respiratoires supérieures, une diarrhée, des étourdissements. La grande majorité était d'intensité légère et transitoire. 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 2^{ème} degré (Mobitz I), et une tachycardie ventriculaire non soutenue asymptomatique.
- Les nombreuses interactions médicamenteuses liées à son métabolisme rendent sa manipulation plus délicate que celle de l'enzymothérapie.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CERDELGA est important.
- CERDELGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'enzymothérapie substitutive de référence (CEREZYME, VPRIV).
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 21 octobre 2015 (CT-14208) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »