

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

GLYBERA (alipogène tiparvovec), thérapie génique

Intérêt clinique insuffisant en raison de l'effet modeste hétérogène et non durable, sur la triglycémie et la prévention de la survenue de pancréatites et des incertitudes sur la tolérance à court et moyen terme

L'essentiel

- ▶ GLYBERA a l'AMM dans le traitement des adultes présentant un déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et souffrant de crises de pancréatites sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides.
- ▶ Un effet modeste sur les triglycérides et les pancréatites a été observé sans maintien de cet effet à moyen et long terme (retour à l'état initial des taux de triglycérides un an après l'injection) et une hétérogénéité de la réponse thérapeutique inter-patient.
- ▶ Il persiste des incertitudes sur la tolérance à court et moyen terme de cette thérapie génique qui ne peut être ré-administrée en raison de son mécanisme d'action.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement du déficit familial LPL repose sur un régime pauvre en graisses (10 à 20% de la ration calorique), soit pour un apport de 2000 cal moins de 40 g par jour à comparer à un apport d'au moins 40% dans une alimentation normale, à vie.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
GLYBERA est la première spécialité (thérapie génique) destinée au traitement du déficit homozygote en LPL à être mise sur le marché. Ce médicament doit être associé à un régime pauvre en graisses strict. Le mode d'administration de GLYBERA est complexe ; il repose sur une série de > 40 injections intramusculaires dans les fesses et les cuisses. L'efficacité du traitement doit être contrôlée en mesurant les anticorps neutralisants et la réponse des lymphocytes T à l'examen initial ainsi que la réponse obtenue 6 et 12 mois après le traitement. Considérant les données d'efficacité obtenues, GLYBERA n'a pas de place dans la stratégie de traitement des patients avec déficit symptomatique en LPL.

Données cliniques

- Dans les études interventionnelles disponibles, après 12 semaines de traitement, une réduction médiane du taux de TG plasmatiques de $\geq 40\%$ par rapport à l'état initial a été observée chez :
 - 3/8 patients (1 à faible dose, 2 à fortes doses) mais ces réductions n'ont pas été maintenues au-delà de 12 semaines,
 - 7/14 patients. Cette réduction s'est maintenue à 26 semaines chez 6 patients (critère secondaire) mais pas après 52 semaines,
 - 2/5 patients (étude CT-AMT-011-02). Cette réduction n'a pas été maintenue à 1 an.
- Une analyse post-hoc de l'incidence et de la sévérité de pancréatites sur un échantillon de patients présentant un déficit en LPL avec pancréatite sévère ou multiple et issus des 3 études interventionnelles a été réalisée sur 12 patients. Une comparaison avant - après traitement a montré :
 - chez les 6/12 patients ayant présenté des épisodes de pancréatite durant la phase de prétraitement, 3 en ont eu pendant la phase de traitement (suivi de 3 ans).
 - chez les 5/12 patients ayant eu des épisodes de pancréatite avant le traitement, 5 en ont présenté pendant la phase de traitement (suivi de 5 ans).

- Les données disponibles montrent une réduction du taux médian de TG plasmatiques de $\geq 40\%$ par rapport à l'état initial (analyse descriptive) chez certains patients après 12 semaines mais ces résultats ne se sont pas maintenus au-delà de 1 an. La pertinence clinique du critère de jugement principal choisi (réduction des taux de triglycérides) est discutable.
- Compte-tenu de la méthodologie de ces études (ouverte, avant/après), du faible nombre de patients inclus par rapport à la population des patients susceptibles d'être traités et de l'absence de maintien de l'efficacité à plus de 1 an, l'intérêt de GLYBERA ne peut être établi.
L'absence d'informations précises sur le régime alimentaire suivi et possiblement induit par le simple fait de donner un traitement aux patients pourrait avoir conduit les patients à mieux respecter leur régime alimentaire, entraînant une diminution du taux de triglycérides.
L'incidence et la sévérité des pancréatites observées dans les études interventionnelles, réalisées chez 12 patients sélectionnés a posteriori, ne permettent pas de démontrer un impact de GLYBERA dans la prévention de la survenue de pancréatites.

Conditions particulières de prescription

- Médicaments orphelin, Produit de thérapie génique
- Médicament à prescription hospitalière, réservée à certains spécialistes et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GLYBERA est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable 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 4 novembre 2015 (CT-14224) 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.