

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 novembre 2015

*L'avis adopté par la Commission de la Transparence le 3 juin 2015
a fait l'objet d'une audition le 4 novembre 2015*

GLYBERA, solution injectable en flacon

Flacon en verre de 1 ml (CIP : 34009 586 764 3 7)

Laboratoire CHIESI SA

DCI	Alipogène tiparvovec
Code ATC (2013)	C10AX10 (autres agents modifiant les lipides non associés)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	<p>« GLYBERA est indiqué chez les patients adultes présentant un diagnostic de déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et souffrant de crises de pancréatites sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides. Le diagnostic de déficit en LPL doit être confirmé au moyen de tests génétiques. L'indication est limitée aux patients présentant des taux détectables de protéine LPL (masse protéique LPL d'au moins 5% de la valeur normale).</p> <p>GLYBERA ne doit être utilisé qu'après confirmation du diagnostic de déficit en LPL au moyen d'un test génétique approprié. Le traitement par GLYBERA doit être prescrit et administré sous la surveillance d'un médecin disposant de compétences dans le traitement des patients souffrant d'un déficit en LPL et dans l'administration d'une thérapie génique en consultation étroite avec le patient. »</p>

SMR	Le Service Médical rendu par Glybera est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant les données d'efficacité obtenues, GLYBERA n'a pas de place dans la stratégie de traitement des patients avec déficit symptomatique en LPL.
Recommandations	Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale (Rapporteur : Allemagne) : 25 octobre 2012 <u>AMM sous circonstances exceptionnelles</u> avec obligations spécifiques (cf. annexe 2) relatives aux mesures post-autorisation listées dans l'annexe II de l'AMM (cf. paragraphe 02) L'AMM est accompagnée d'un PGR, imposant un cycle semestriel du PSUR sous réserve de l'avis du CHMP.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicaments orphelin, Produit de thérapie génique Médicament à prescription hospitalière, réservée à certains spécialistes et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	2013 C Antinéoplasiques et immunomodulateurs C10 Immunosuppresseurs C10A Agents modifiant les lipides non associés C10AX Autres agents modifiant les lipides non associés C10AX10 Alipogène tiparvovec

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les listes des médicaments agréés aux collectivités de la spécialité GLYBERA, solution injectable en falcon (alipogène tiparvovec) qui a obtenu une AMM "sous circonstances exceptionnelles" en date du 22 octobre 2012. Cette AMM est donc accompagnée d'obligations spécifiques comprenant :

- l'établissement d'un registre de la maladie sur le suivi de tous les patients traités pendant une durée 15 ans (cf. paragraphe 9.5).
- l'évaluation du métabolisme postprandial des chylomicrons avant et 12 et 24 mois après le traitement par Glybera® chez au moins 12 patients à sélectionner en plus des patients inclus dans l'étude CT-AMT-001-02 et 8 sujets sains dans la seconde. Evaluation de la réponse immunitaire à l'évaluation initiale, 6 mois et 12 mois chez au moins 12 patients nouvellement traités.

et des précisions suivantes : les études doivent être menées conformément à un protocole convenu, devront inclure au moins 4 sujets par année à compter de juin 2015 et les résultats de l'étude seront analysés annuellement.

L'AMM est également accompagnée d'un PGR, décrit au paragraphe 9.2.4.

Lors de la procédure d'AMM, un avis négatif du CAT (Committee for advanced therapies) et du CHMP a été émis lors du premier tour. Après consultation du SAG (scientific advisory group), le CAT a rendu un avis positif et le CHMP a maintenu son avis négatif ; la Commission Européenne a arbitré en concluant favorablement.

Etant donné le faible nombre de patients présentant un diagnostic de déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et souffrant de crises de pancréatites sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides, GLYBERA a obtenu une désignation de « médicament orphelin » le 5 février 2004.

GLYBERA est la première thérapie génique destinée au traitement des formes sévères de déficit en lipoprotéine lipase (LPL). Cette thérapie génique consiste à administrer, via un vecteur viral (adénovirus -AAV- non répliquatif et qui ne s'intègre pas à l'ADN du sujet), des copies d'un gène

codant la LPL fonctionnellement active dans le tissu musculaire des patients déficitaires. L'adénovirus recombinant contient le variant naturel de la LPL qui doit permettre la synthèse de la LPL humaine.

En raison de la réaction immunitaire contre l'AAV administré, GLYBERA ne peut être administré qu'une seule fois par vie, pour le traitement à long terme du déficit en LPL.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« GLYBERA est indiqué chez les patients adultes présentant un diagnostic de déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et souffrant de crises de pancréatites sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides. Le diagnostic de déficit en LPL doit être confirmé au moyen de tests génétiques. L'indication est limitée aux patients présentant des taux détectables de protéine LPL (masse protéique LPL d'au moins 5% de la valeur normale).

GLYBERA ne doit être utilisé qu'après confirmation du diagnostic de déficit en LPL au moyen d'un test génétique approprié. Le traitement par GLYBERA doit être prescrit et administré sous la surveillance d'un médecin disposant de compétences dans le traitement des patients souffrant d'un déficit en LPL et dans l'administration d'une thérapie génique en consultation étroite avec le patient. »

04 POSOLOGIE

« Glybera ne doit être utilisé qu'après confirmation du diagnostic de déficit en LPL au moyen d'un test génétique approprié (voir rubrique 5.1 du RCP).

Le traitement par Glybera doit être prescrit par et administré sous la surveillance d'un médecin disposant de compétences dans le traitement des patients souffrant d'un déficit en LPL et dans l'administration d'une thérapie génique en consultation étroite avec le patient. Au cours de l'administration de Glybera, une surveillance et un traitement médical adéquats doivent toujours être rapidement disponibles en cas de réaction anaphylactique suite à l'administration.

Posologie

La dose totale maximale de Glybera pour administration est de 1×10^{12} cg/kg de poids corporel.

Glybera est autorisé pour un seul traitement uniquement. Il n'existe aucune donnée sur la réadministration de Glybera. Par conséquent, Glybera ne doit pas être réadministré.

Glybera est administré en une seule série d'injections intramusculaires dans les jambes. La dose recommandée par site d'injection est de $1,5 \times 10^{12}$ cg ou 0,5 ml de solution injectable. Il est recommandé, pour chaque site d'injection, d'utiliser des seringues de 0,5 ml. Il convient d'éviter les volumes supérieurs à 0,5 ml par site d'injection.

Le traitement doit être contrôlé en mesurant les anticorps neutralisants et la réponse des lymphocytes T contre le AAV1 et la LPLS447X et la réponse des lymphocytes T à l'examen initial ainsi que 6 et 12 mois après le traitement.

Pour calculer le nombre de flacons, le poids du patient est déterminé au kg entier le plus proche. Le poids du patient doit être divisé par 3 et arrondi au nombre entier supérieur. Ceci constitue le nombre de flacons à distribuer.

Pour calculer le nombre de sites d'injection et le nombre de seringues, le poids du patient est déterminé au kg entier le plus proche. Le poids du patient doit être divisé par 3, puis sans arrondir

ce chiffre, il doit être multiplié par 2 et arrondi au nombre entier supérieur. Ceci constitue le nombre de sites d'injection et le nombre de seringues de 0,5 ml requis. »

Pour les exemples de schémas posologiques et les populations particulières, se reporter au RCP. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

Le déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL), également connu sous le nom d'hyperlipoprotéinémie de type I ou chylomicronémie familiale, est une maladie héréditaire rare, de transmission autosomique récessive.

Lorsque les chylomicrons arrivent dans la circulation générale, l'apolipoprotéine CII (protéine activatrice) contenue aussi dans les chylomicrons est reconnue par une enzyme, la LPL, qui dégrade les triglycérides. Les composants issus de la dégradation des triglycérides (acides gras et glycérol) sont alors captés par les cellules pour leurs besoins énergétiques.

Le déficit en LPL est caractérisé par l'incapacité à produire une enzyme fonctionnellement active ce qui entraîne une accumulation des chylomicrons dans le plasma et induit, au plan biologique, une hypertriglycéridémie majeure (10 à 100 fois la normale). Les taux de triglycérides sont élevés dès la naissance et l'accumulation des chylomicrons après chaque repas se traduit par des douleurs abdominales intenses qui peuvent signifier le début d'un accès de pancréatite aiguë. La pancréatite est la complication essentielle qui touche près de 30 % des patients atteints d'un déficit en lipoprotéine lipase. La manifestation la plus sévère est la pancréatite aiguë, qui peut menacer le pronostic vital.

Le traitement du déficit en LPL repose actuellement 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.

GLYBERA est la première thérapie génique médicamenteuse destinée au traitement des formes sévères de déficit en lipoprotéines lipase à obtenir l'AMM.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

GLYBERA est la seule spécialité indiquée dans le traitement des patients adultes présentant un diagnostic de déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et souffrant de crises de pancréatites sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

¹ www.orpha.net

² Simon et al. Acute and chronic pancreatitis in patients with inborn errors of metabolism. *Pancreatology* 2001;1: 448-56.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Evaluation en cours	Début de la procédure AMNOG: 1 ^{er} Novembre 2014. Evaluation par la GBA est attendue pour Avril 2015. Procédure IQWIG débuté le 02 Février 2015 (Projet G14-12)
Angleterre		En cours (NHSE)
Ecosse		En cours (SMC)
Italie		En cours (AIFA)
Espagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Suède		
Danemark		
Norvège		
Autriche		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande le laboratoire a déposé 7 études :

- 2 études de préparation (PREPARATION-01 et PREPARATION-02) dont l'objectif était d'étudier, de façon prospective, les variations des TG plasmatiques sous régime pauvre en graisse dans une population de patients présentant une hyperlipidémie type I avec activité LPL diminuée et des TG élevés et de leur proposer l'étude interventionnelle. A l'issue de ces études, seuls étaient inclus dans les études interventionnelles prospectives les patients présentant une mutation de la LPL.
- 3 études interventionnelles prospectives, ouvertes, non comparatives (n=27) : CT-AMT-010-01³ (n=8), CT-AMT-011-01⁴ et CT-AMT-011-02⁵ (n=19) et sa phase de suivi à 1 an (CMT-AMT-011-02EXT) dont l'objectif était d'évaluer le profil de sécurité d'emploi et l'effet sur la réduction des TG.
- 2 analyses post hoc d'incidence et de sévérité des épisodes de pancréatites issues du suivi des patients des 3 études interventionnelles dont les résultats ont conditionné le périmètre de l'indication validé par l'AMM.

A noter, que le procédé de fabrication de l'alipogène a été modifié entre la première étude clinique (CT-AMT-010-01) et la seconde (CTAMT-011-01) ; le mode de production via un plasmide à base

³ Stroes E *et al.* Intramuscular administration of AAV1-lipoprotein lipaseS447X lowers triglycerides in lipoprotein lipase-deficient patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:2303-4

Mingozzi *et al.* F, Meulenbergh JJ *et al.* AAV-1-mediated gene transfer to skeletal muscle in humans results in dose-dependent activation of capsid-specific T cells *Blood*. 2009 ;114:2077-86

⁴ Gaudet D *et al.*, Efficacy and long-term safety of alipogène tiparovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open label trial. *Gene Therapy* 2013; 20: 361-9

Gaudet D *et al.*, Review of the clinical development of alipogène tiparovec gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Atherosclerosis Supplements* 2010; 11: 55-60

⁵ Gaudet D *et al.*, Efficacy and long-term safety of alipogène tiparovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Therapy* 2013 ; 20 : 361-9.

Carpentier AC *et al.*, Effect of alipogène tiparovec (AAV1-LPL(S447X)) on postprandial chylomicron metabolism in lipoprotein lipase-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1635-44.

de rein embryonnaire humain (HEK293) a été remplacé par l'utilisation d'un système utilisant des cellules d'insectes et du baculovirus.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes interventionnelles prospectives

	Etude CT- 010-01 ³
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de deux doses d'alipogène (GLYBERA)
Méthode	Ouverte, non comparative monocentrique, avec escalade de doses dans le but de déterminer la dose maximale tolérée (3 cohortes prévue, 2 réalisées ⁶)
Critères d'inclusion	Patients adultes de plus de 18 ans, ayant préalablement participé à l'étude PREPARATION-01 avec un diagnostic de LPL avec : <ul style="list-style-type: none"> - un taux d'activité LPL post-héparine plasma (PHP) ≤ 25 % de la normale, - taux de TG plasmatiques >95ème percentile au regard de l'âge et du sexe - taux médian de TG > 10 mmol/L.
Données de l'étude PREPARATION-01 (n=18)	Les concentrations médianes de TG étaient supérieures à 20 mmol/L avec des variations inter et intra sujets importantes au cours de la période de suivi. Le taux de pancréatites annuel d'après les antécédents médicaux rapportés était de 0,332 épisodes/an en moyenne (médiane 0,158 [0 ; 2,24] pour la population totale. A l'issue de cette phase de préparation, 9/18 patients de l'étude ont été inclus dans l'étude CT-AMT-010-01 et seuls 8 patients ont été traités.
Traitement	Administration unique d'alipogène tiparvovec par une série d'injections intramusculaire dans les extrémités inférieures et supérieures. Cohorte 1 : une dose de 1 x 10 ¹¹ copies du génome (gc) / kg Cohorte 2 : une dose de 3 x 10 ¹¹ copies du génome (gc) / kg <i>Tous les patients étaient tenus de se conformer à un régime diététique contrôlé pendant toute la durée de l'étude.</i>
Critère de jugement principal d'efficacité	Pourcentage de patients avec une réduction médiane des taux de TG plasmatiques à jeun ≥ 40% ou taux de TG ≤10 mmol/L après 12 semaines par rapport à l'état initial.
Analyse statistique	Analyse descriptive En raison du caractère exploratoire de cette étude, aucune hypothèse formelle n'a été formulée ni aucun calcul du nombre de sujet nécessaire n'a été effectué

Un total de 8 patients a été inclus.

A l'inclusion, les taux médians de TG étaient de 20,27 mmol/l (valeurs extrêmes comprises entre 10,40 et 43,30).

Après 12 semaines, une réduction médiane du taux de TG plasmatiques de ≥ 40% par rapport à l'état initial a été observée chez 3/8 patients (1 à faible dose, 2 à fortes doses). Cette réduction n'a pas été maintenue au-delà de 12 semaines.

Chez 2 des 8 patients, le taux des TG a été inférieur à 10 mmol/l, après 12 semaines.

L'évolution des taux de TG par patient au cours du temps est rapportée en annexe 1.

⁶ Quatre patients de la cohorte 1 ont reçu une dose de 1 x 10 copies du génome (gc) / kg et 4 sujets reçu une dose de 3 x 10 gc / kg. La troisième dose n'a pas été administrée en raison du manque de sujets disponibles.

Etude CT- 011-01 ⁴	
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de deux doses d'alipogène (GLYBERA)
Méthode	Ouverte, non comparative monocentrique
Critères d'inclusion	Patients adultes de plus de 18 ans, ayant préalablement participé à l'étude PREPARATION-02 avec un diagnostic de LPL avec : <ul style="list-style-type: none"> - un taux d'activité LPL post-héparine plasma (PHP) \leq 20 % de la normale, - mutation homozygote ou hétérozygote du gène LPL confirmée, - poids des LPL Post-héparine plasma > 5% à la normale, - taux médian de TG > 10 mmol/L.
Données de l'étude PREPARATION-02 (n=22)	Les concentrations médianes de TG étaient de 20,7 mmol/L avec des variations inter et intra sujets importantes au cours de la période de suivi. Les antécédents médicaux étaient principalement caractérisés par une hospitalisation antérieure pour pancréatite aiguë chez 20 sujets (1 à 11 épisodes). A l'issue de cette phase de préparation, 15/22 patients de l'étude ont été inclus dans l'étude CT-AMT-011-01 et seuls <u>14 patients ont été traités.</u>
Traitement	Administration unique d'alipogène tiparvovec par une série d'injections intramusculaire dans les extrémités inférieures (40 sites d'injections maximum), deux doses : 3 x 10 ¹¹ gc/kg et 1 x 10 ¹¹ gc/kg. <i>Tous les patients étaient tenus de se conformer à un régime diététique contrôlé pendant toute la durée de l'étude.</i>
Critère de jugement principal d'efficacité	Pourcentage de patients avec une réduction médiane des taux de TG plasmatiques à jeun \geq 40% après 12 semaines par rapport à l'état initial.
Analyse statistique	Modèle mixte linéaire (analyse descriptive)

Un total de 14 patients a été inclus.

A l'inclusion, le taux médian de TG était de 27,20 mmol/l (valeurs extrêmes comprises entre 13,02 et 65,48).

Après 12 semaines, une réduction médiane du taux de TG plasmatiques de \geq 40% par rapport à l'état initial a été observée chez 7/14 patients. Cette réduction a été maintenue jusqu'à 26 semaines chez 6 des 14 patients (critère de jugement secondaire) mais cette réponse n'a été maintenue chez aucun patient après 52 semaines.

Chez 4 des 14 patients, le taux des TG a été inférieur à 10 mmol/l (critère de jugement secondaire).

L'évolution des taux de TG par patient au cours du temps est rapportée en annexe 1.

	Etude CT- 011-02 ⁵
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'alipogène (GLYBERA) à 12 semaines. Une phase d'extension après 1 an était également prévue (CMT-AMT-011-02EXT)
Méthode	Ouverte, non comparative monocentrique
Critères d'inclusion	Patients adultes de plus de 18 ans avec un diagnostic de LPL défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un taux d'activité LPL post-héparine plasma (PHP) \leq 20 % de la normale ou une mutation documentée, - des antécédents de pancréatites, - taux médian de TG $>$ 10 mmol/L.
Traitement	Administration unique d'alipogène tiparvovec par une série d'injections intramusculaire dans les extrémités inférieures (40 sites d'injections maximum), deux doses : 1 x 1012 gc/kg. <i>Tous les patients étaient tenus de se conformer à un régime diététique contrôlé pendant toute la durée de l'étude.</i>
Critère de jugement principal d'efficacité	Pourcentage de patients avec une réduction médiane des taux de TG plasmatiques à jeun \geq 40% après 12 semaines par rapport à l'état initial.
Analyse statistique	Analyse descriptive

Un total de 5 patients a été inclus.

A l'inclusion, les taux médians de TG étaient de 34,87 mmol/l (valeurs extrêmes comprises entre 13,78 et 54,16).

Après 12 semaines (CT-AMT-011-02), une réduction médiane du taux de TG plasmatiques de \geq 40% par rapport à l'état initial a été observée chez 2/5 patients. Cette réduction n'a pas été maintenue à 1 an (phase d'extension à 1 an, étude CMT-AMT-011-02EXT).

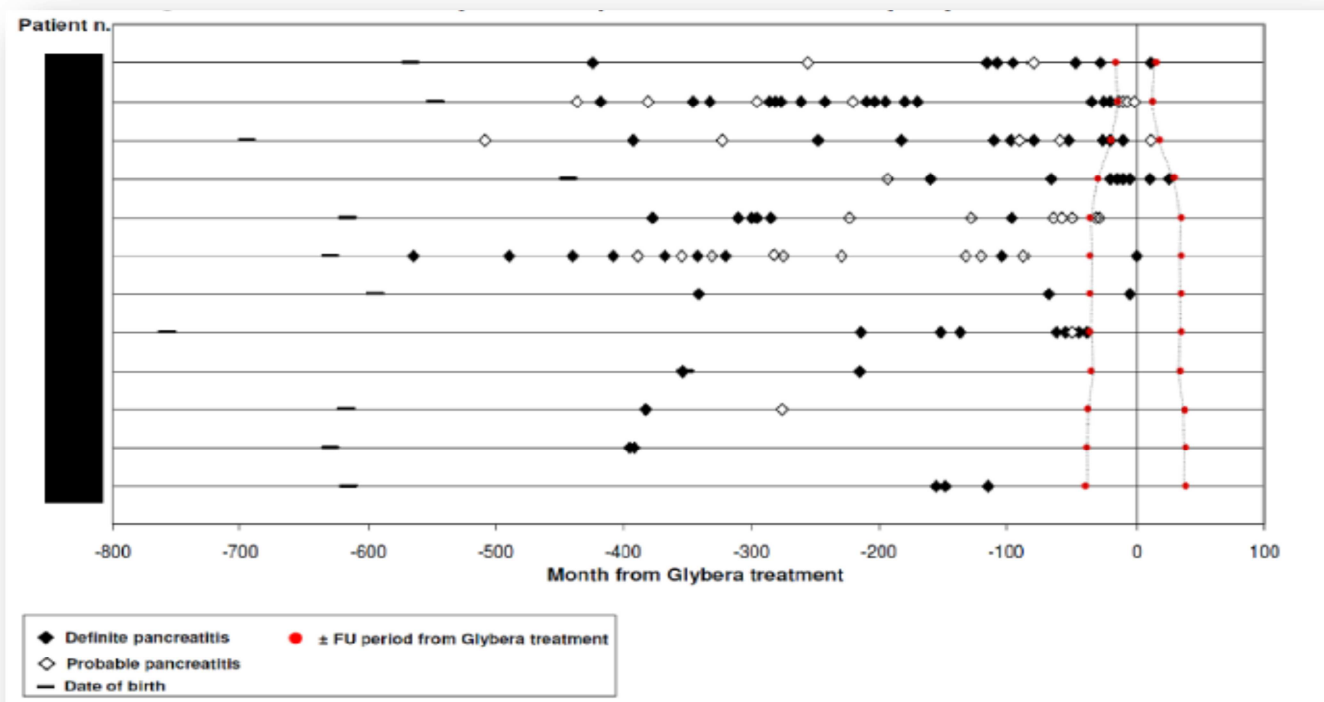
L'évolution des taux de TG au cours du temps est rapportée à titre indicatifs en annexe 1.

8.1.2 Analyses *post-hoc* : incidences et sévérité de pancréatites

Au cours de la procédure d'évaluation, le Comité des médicaments de thérapie innovante de l'Agence européenne des médicaments (CAT) a demandé une analyse des données sur les pancréatites aiguës de tous les patients du programme AMT-011. Elle a été réalisée selon une méthodologie d'étude de cas, avec recueil exhaustif, rétrospectif de tous les événements douloureux abdominaux ayant entraîné une hospitalisation des patients traités ou non. Chaque événement a été arbitré par un comité d'experts indépendants en pancréatologie afin d'en qualifier le diagnostic. Cette évaluation a été effectuée pour les études CT-AMT-011-03 (3 ans de suivi) et CT-AMT-011-05 (5 ans de suivi).

A la fin de la procédure, à la demande de la Commission Européenne, un complément d'analyse a été réalisé sur une population répondant à des critères restrictifs, à savoir les patients présentant un déficit en LPL avec pancréatite sévère ou multiple correspondant à l'indication validée par l'AMM (**n=12, issus des études interventionnelles**).

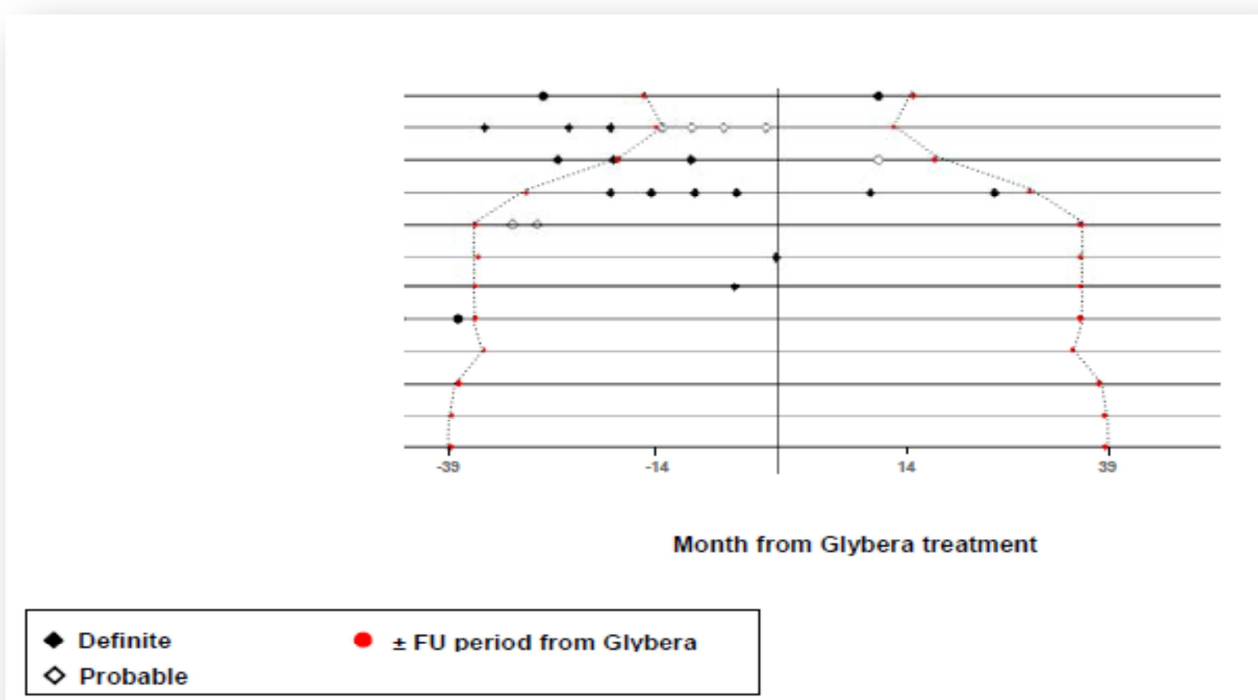
Antécédents de pancréatites : L'ensemble des 12 patients avaient présenté 1 ou plusieurs épisodes (valeurs extrêmes 2 à 24 épisodes) de pancréatite avant le traitement (cf. tableau ci-dessous).



Résultats de l'étude CT- 011-03 (suivi de 3 ans)

Dans cette étude sur les 12 patients suivis, 6 patients ont eu des épisodes de pancréatite durant la phase de prétraitement et pour 3 d'entre eux de épisodes ont été observés également en post-traitement.

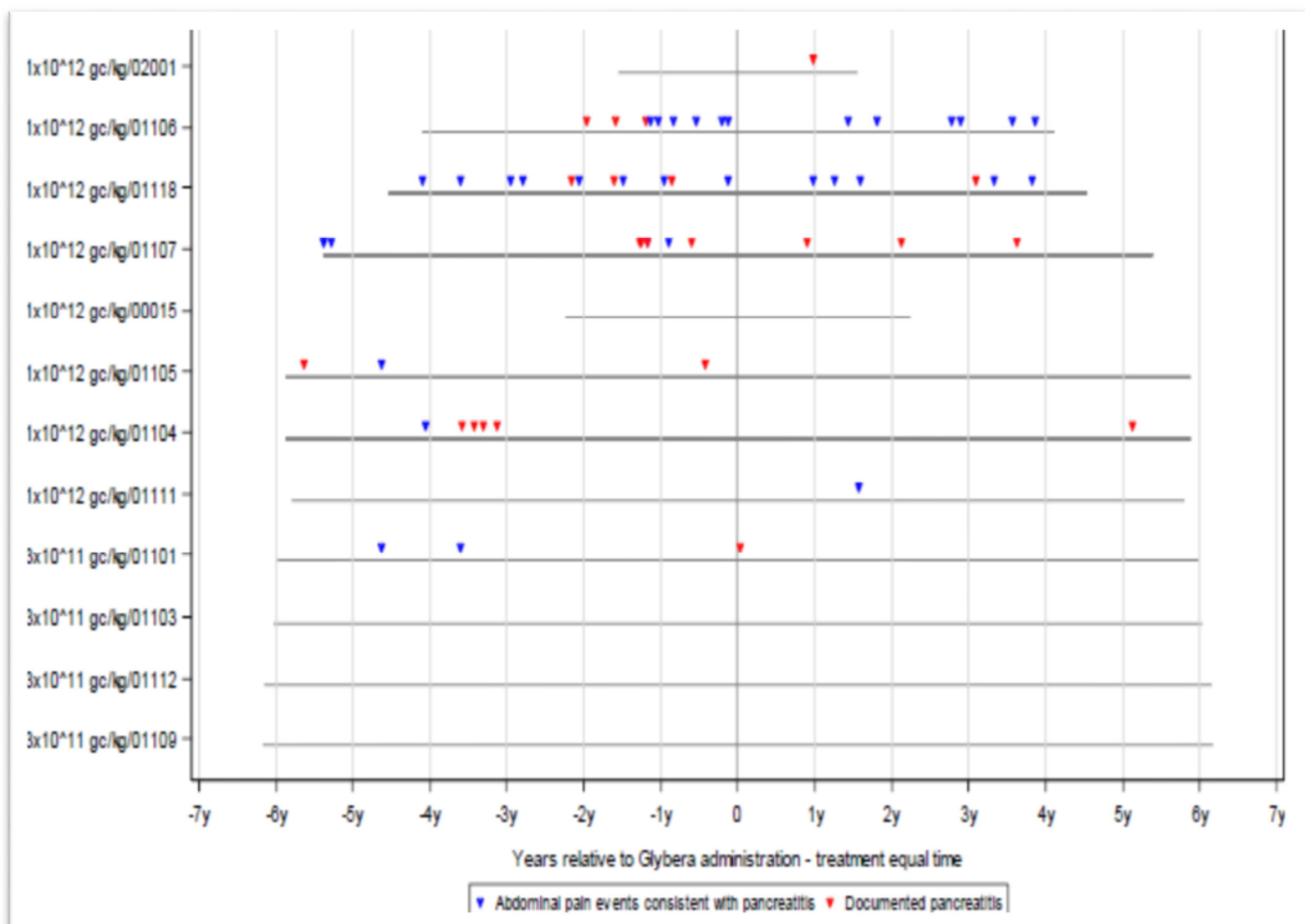
Les données relatives à la pancréatite sur une période comprise entre 1,19 et 3,26 ans sont présentées sous forme de données individuelles pour les 12 patients traités par GLYBERA ayant présenté des épisodes de pancréatite multiples ou sévères.



Résultats de l'étude CT- 011-05 (suivi de 5 ans)

Dans cette étude, sur les 5 patients ayant des épisodes de pancréatite durant la phase de prétraitement, 5 en ont eu pendant la phase de traitement.

Le nombre total d'événements classés en pancréatite documentée ou douleur abdominale aiguë en accord avec un diagnostic de pancréatite pendant une période de durée égale pré et post traitement chez les patients traités par l'alipogène tiparvovec était de 39 et 19 respectivement correspondant à une diminution absolue de 51% IC95% [-0,28 ; 0,84] du nombre d'événements.



08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude CT-010-01

Dans cette étude, l'ensemble des patients (n=8) a présenté des événements indésirables. Les plus fréquents ont été : céphalée (4), myalgies (4), douleurs du cou (3).

Aucun effet indésirable grave ou décès n'ont été observé au cours de cette période d'étude.

Etude CT- 011-01

Dans cette étude, 12/14 (85,7%) patients ont présenté des événements indésirables. Les plus fréquents ont été : douleurs des extrémités (6 patients), céphalée (4), hyperesthésie (4), fièvre (4).

Deux effets indésirables graves ont également été observés : 1 cas de pancréatite (considéré comme non lié au traitement) et un cas de fièvre.

Etude CT- 011-02

Dans cette étude, l'ensemble des patients (n=5) a présenté des événements indésirables. Les plus fréquents ont été : nausées (4), douleurs abdominales (3), fatigue (3), céphalée (3), insomnies (3). Aucun effet indésirable grave ou décès n'ont été observé au cours de cette période d'étude.

8.2.2 Données issues du RCP

Selon le RCP les événements indésirables les plus fréquents sont (>1%) : céphalée, douleurs des extrémités, fatigue, fièvre, contusion.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de GLYBERA (alipogène tiparvovec) repose sur 3 études interventionnelles prospectives, ouvertes, non comparatives (n=27) : CT- 010-01³ (n=8), CT- 011-01⁴ et CT- 011-02⁵ (n=19) dont l'objectif était d'évaluer le profil de sécurité d'emploi et l'effet sur la réduction des TG et 2 études d'incidence et de sévérité des épisodes de pancréatites issues d'analyses *post-hoc* des patients suivis dans les études précitées dont les résultats ont conditionné le périmètre de l'indication validé par l'AMM.

Principales données d'efficacité :

Dans les 3 études interventionnelles, 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 (étude CT- 010-01).
- 7/14 patients. Cette réduction a été maintenue à 26 semaines chez 6 patients (critère secondaire) mais n'a pas été maintenue après 52 semaines (étude CT- 011-01).
- 2/5 patients (étude CT-AMT-011-02). Cette réduction n'a pas été maintenue à 1 an (CMT-011-02EXT).

Un taux de TG < 10 mmol/l (critère secondaire) a été observé chez 2/8 patients (étude CT-010-01) et 4/14 patients (étude CT- 011-01).

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. Sur des périodes d'observation de durée égales, une comparaison de type avant et après traitement il a été observé :

- sur les 6/12 patients ayant des épisodes de pancréatite durant la phase de prétraitement, 3 en ont eu pendant la phase de traitement (suivi de 3 ans).
- Sur les 5/12 patients ayant des épisodes de pancréatite durant la phase de prétraitement, 5 en ont eu pendant la phase de traitement (suivi de 5 ans).

Principales données de tolérance :

Selon le RCP les événements indésirables les plus fréquents sont (>1%) : céphalée, douleurs des extrémités, fatigue, fièvre, contusion.

Discussion :

Les données disponibles montrent une réduction des taux de TG plasmatiques médians de $\geq 40\%$ par rapport à l'état initial (analyse descriptive) chez certains patients à 12 semaines mais ces résultats ne sont pas maintenus au-delà de 1 an.

Compte-tenu de la méthodologie de ces études (ouverte, avant/après), du faible nombre de patients inclus par rapport à la population des patients disponible 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'information précise sur le régime suivi et le biais majeur que peut induire la mise sous traitement pourrait avoir conduit les patients à mieux respecter le régime, donnant de ce fait des résultats favorables sur les triglycérides.

Les analyses de l'incidence et de la sévérité de pancréatites dans les études interventionnelles, réalisées sur 12 patients sélectionnés *a posteriori*, ne permettent pas de montrer un impact de GLYBERA sur les pancréatites.

08.4 Programme d'études

Le laboratoire précise que dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles obtenue pour GLYBERA, il doit « établir un registre de la maladie afin de recueillir des informations concernant l'épidémiologie de la maladie ainsi que les données démographiques et les résultats relatifs à la sécurité d'emploi et l'efficacité des patients atteints d'un déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) traités par GLYBERA. Les détails du fonctionnement de ce registre seront convenus avec les autorités nationales compétentes de chaque État membre.

Tous les patients traités par GLYBERA seront inscrits dans ce registre. En outre, les patients ayant été traités par GLYBERA dans un essai clinique seront inscrits dans le registre à la fin de l'essai. Il conviendra d'encourager également les médecins à inscrire les patients atteints d'un déficit familial en LPL qui ne sont pas traités par GLYBERA. »

Dans ce contexte le titulaire de l'AMM doit « convenir des détails du programme d'accès restreint avec les autorités nationales compétentes et doit mettre en œuvre ce programme au niveau national avant le lancement. GLYBERA sera fourni uniquement si les professionnels de la santé impliqués dans le traitement d'un patient ont reçu le pack éducatif et que le médecin prescripteur confirme que le patient accepte de participer au registre. »

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{1,2}

Le traitement du LPL repose actuellement 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 GLYBERA dans la stratégie thérapeutique :

GLYBERA est la première spécialité (thérapie génique) destinée au traitement des formes sévères de déficit en lipoprotéine lipase 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 jambes.

Le traitement doit être contrôlé en mesurant les anticorps neutralisants et la réponse des lymphocytes T contre l'AAV1 et la LPLS447X et la réponse des lymphocytes T à l'examen initial ainsi que 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.

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

010.1 Service Médical Rendu

► Le déficit en lipoprotéine lipase est une maladie rare et grave, entraînant une dégradation de la qualité de vie et qui a des conséquences en termes de morbidité et mortalité liée principalement à la fréquence et la sévérité des pancréatites aiguës.

► GLYBERA est un traitement à visée symptomatique.

► Compte tenu :

- De l'effet modeste de ce médicament sur les triglycérides et les pancréatites,
- de l'absence de maintien de l'effet à moyen et long terme (retour à l'état initial des taux de triglycérides un an après l'injection),
- De l'hétérogénéité de la réponse thérapeutique interpatient observée en termes de réduction des taux de triglycérides (critère principal de jugement) avec des réductions d'au moins 40% (c'est-à-dire « normalisé selon les critères définis) observées que chez seulement 50% des patients,
- de la pertinence clinique discutable du critère de jugement principal choisi (réduction des taux de triglycérides), alors que le choix de ce critère aurait pu être discuté avant la mise en œuvre des études,
- des données hétérogènes observées en termes de réduction de la fréquence des épisodes de pancréatites reposant sur des analyses *post-hoc*, exploratoires,
- des insuffisances observées en termes de suivi des patients traités et du manque d'information concernant l'évolution du régime pauvre en graisses indispensable chez ces patients, du biais majeur ayant une conséquence sur l'évolution des triglycérides des patients traités qui peut apparaître positive sans que ceci soit lié à GLYBERA,
- des incertitudes en termes de tolérance à court et moyen terme de cette thérapie génique,
- de l'impossibilité de ré-administrer le traitement en raison de son mécanisme d'action,

son rapport efficacité/effet indésirables ne peut être établi au regard des données disponibles.

► GLYBERA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des patients avec déficit symptomatique en LPL.

► Il n'existe à ce jour par d'alternative médicamenteuse, la prise en charge reposant uniquement sur un régime pauvre en graisses (10 à 20% de la ration calorique) à vie.

► Intérêt de santé publique :

Le déficit en lipoprotéine lipase (LPL) est une maladie rare en France. La prévalence de l'hyperchylomicroémie familiale (toutes causes confondues, dont le déficit en LPL) est estimée de 1 à 9 cas pour 1 million (source Orphanet). La pancréatite est la complication la plus sévère, touchant environ 25% des patients atteints. Le poids sur la santé publique du déficit en LPL est donc faible, tout comme celui, plus restreint, porté par l'indication.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies orphelines constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan National Maladies Rares 2011 - 2014).

Au vu des résultats présentés, portant, du fait de la rareté de la pathologie, sur de très faibles effectifs et compte tenu de la méthodologie d'analyse utilisée (comparaison avant/après), il est difficile de quantifier l'impact de GLYBERA sur la morbi-mortalité des patients traités. Cet impact serait au mieux faible. Par ailleurs, un impact négatif ne peut être écarté compte tenu de la durée relativement faible de suivi des patients traités par GLYBERA dans les essais par

rapport au risque carcinogène en particulier. Il est attendu un impact positif sur la qualité de vie mais cet impact n'a pas été documenté.

La transposabilité des résultats des études à la pratique courante n'est pas complètement garantie, notamment du fait des faibles effectifs rendant difficile la généralisation des résultats.

Il n'est pas attendu d'impact de GLYBERA sur l'organisation du système de soins, même si la mise sous traitement nécessite au préalable la réalisation d'un test génétique pour confirmer le diagnostic de déficit en LPL.

L'alipogène tiparvovec est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

Au total, compte tenu notamment de la rareté de cette pathologie, il n'est pas attendu d'impact de GLYBERA sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par GLYBERA est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « GLYBERA est indiqué chez les patients adultes présentant un diagnostic de déficit familial en lipoprotéine lipase (LPL) et souffrant de crises de pancréatites sévères ou multiples malgré un régime pauvre en lipides. Le diagnostic de déficit en LPL doit être confirmé au moyen de tests génétiques. L'indication est limitée aux patients présentant des taux détectables de protéine LPL (masse protéique LPL d'au moins 5% de la valeur normale). GLYBERA ne doit être utilisé qu'après confirmation du diagnostic de déficit en LPL au moyen d'un test génétique approprié » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

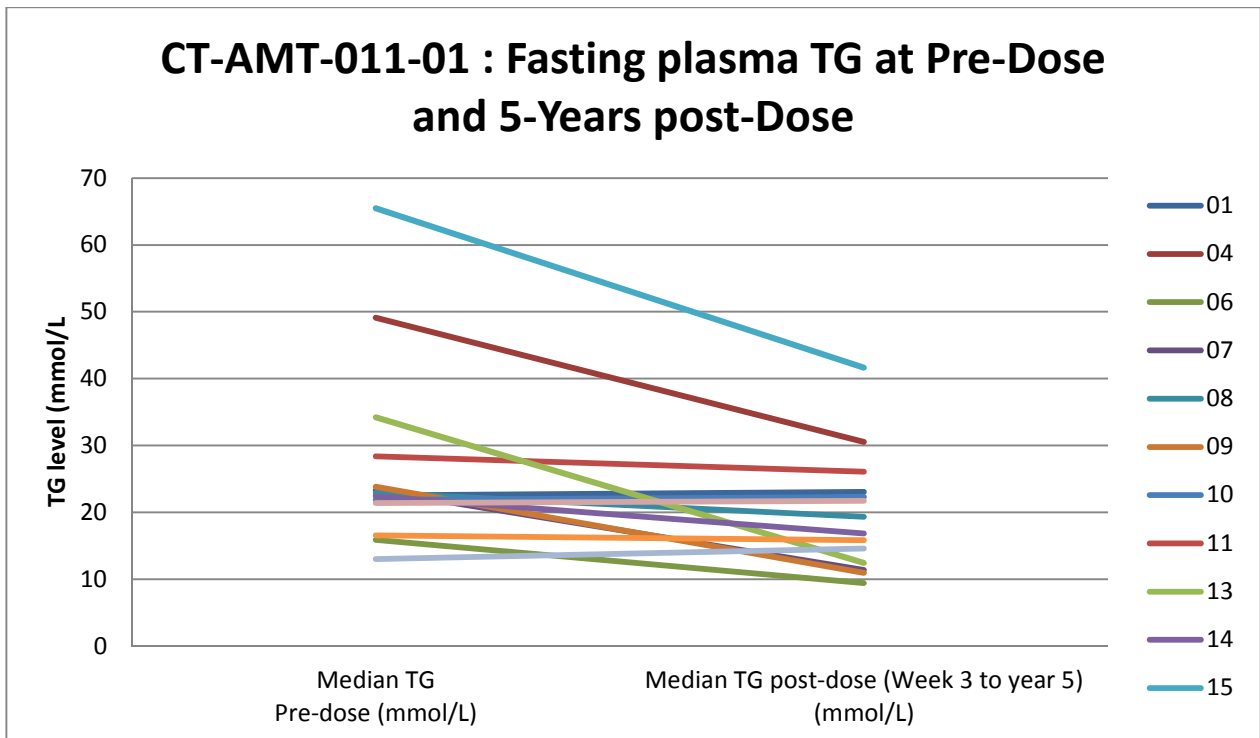
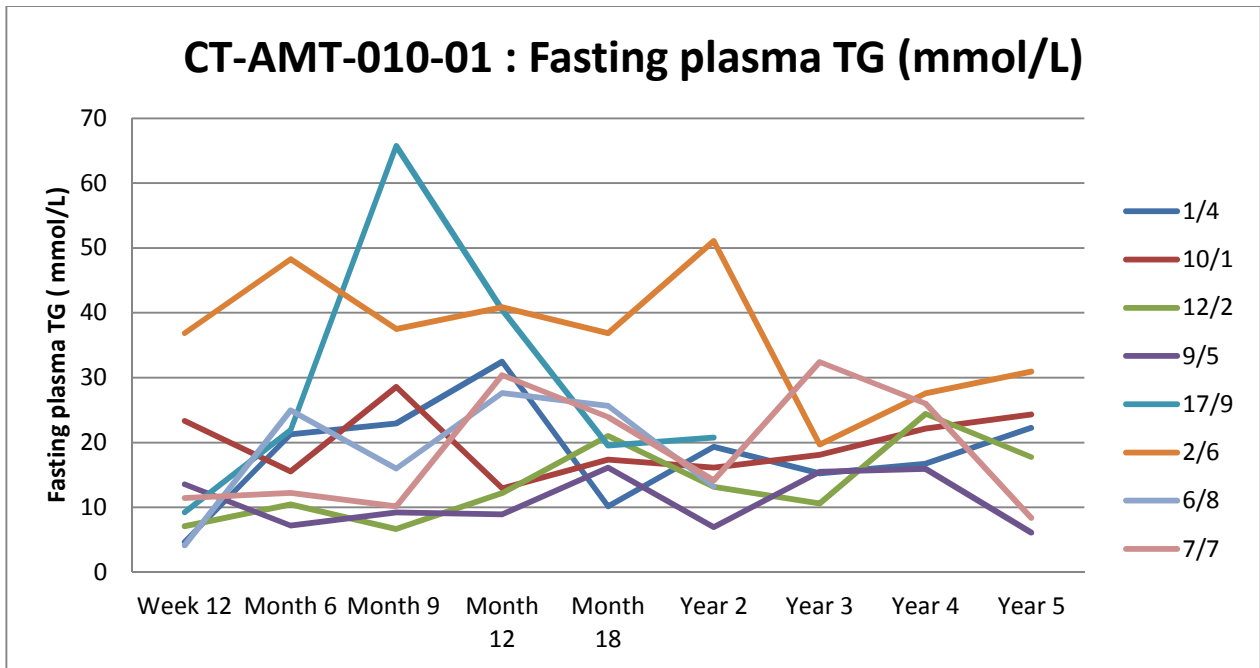
Sans objet

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

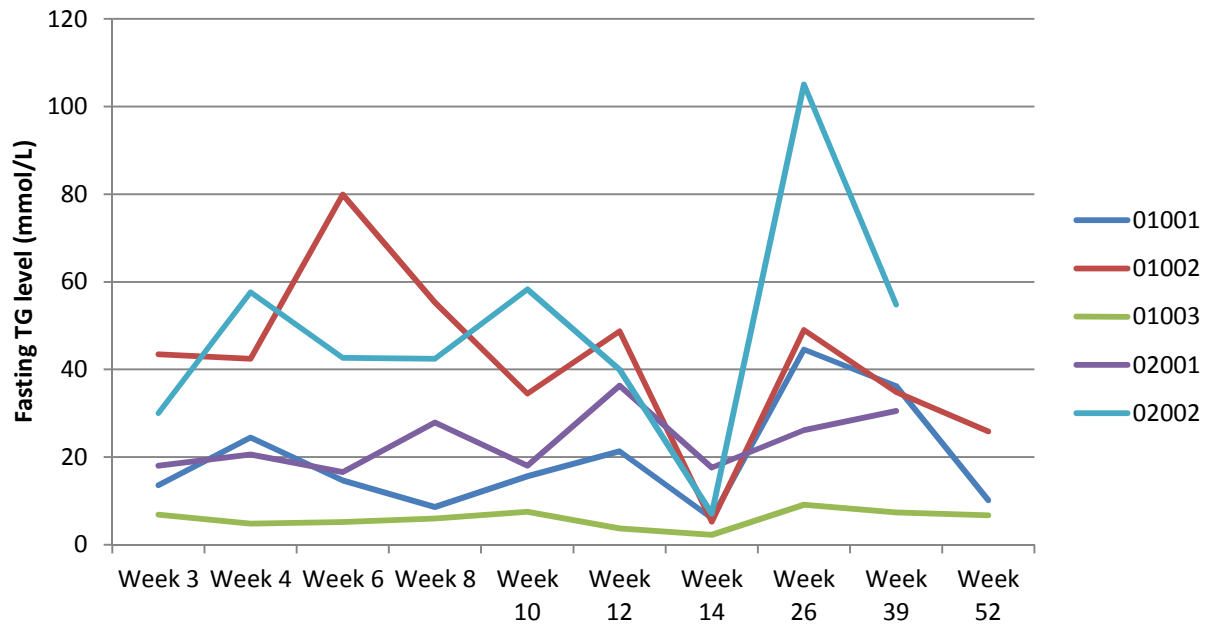
► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1
Evolution des TG au cours du temps



CT-011-02 : Fasting whole plasma TG levels before and up to week 52 after alipogene Tiparvovec



Annexe 2

OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Description	Date
Le titulaire de l'AMM doit établir un programme de surveillance/registre de la maladie afin de recueillir des informations concernant l'épidémiologie de la maladie ainsi que les données démographiques et les résultats relatifs à la sécurité d'emploi et l'efficacité des patients traités par Glybera.	Avant le lancement du produit dans chaque pays
Le registre devra être réalisé conformément à un protocole convenu. Les patients inclus dans les études cliniques (CT-AMT-010 -10, CT-AMT 011-01, CT-AMT 011-02) devront être suivis dans le registre du déficit en LPL. Tous les patients traités par Glybera devront être inscrits dans le registre et une collecte systématique des données devra être menée afin d'enrichir la base de données : 1) sur les données d'efficacité, telles que les marqueurs biochimiques, dans le cadre de la pratique habituelle, ainsi que la fréquence et la gravité d'une pancréatite, et 2) sur la sécurité d'emploi, y compris l'immunogénicité contre Glybera et la LPL. 3) Le journal alimentaire et les données de qualité de vie devront également être consignés. Le diagnostic de déficit en LPL doit être confirmé au moyen de tests génétiques. Un suivi de 15 ans est recommandé pour chaque patient traité. Le protocole doit être soumis immédiatement après la décision CE PSUR/réévaluation annuelle Évaluation du métabolisme postprandial des chylomicrons avant et 12 mois après le traitement par Glybera chez au moins 12 patients à sélectionner en plus des patients inclus dans l'étude AMT.001.02 ; et huit sujets sains dans la seconde cohorte. Évaluation de la réponse immunitaire à l'évaluation initiale, 6 mois et 12 mois chez au moins 12 patients nouvellement traités.	Le protocole doit être soumis immédiatement après la décision CE PSUR/réévaluation annuelle
Évaluation du métabolisme postprandial des chylomicrons avant et 12 mois après le traitement par Glybera chez au moins 12 patients à sélectionner en plus des patients inclus dans l'étude AMT.001.02 ; et huit sujets sains dans la seconde cohorte. Évaluation de la réponse immunitaire à l'évaluation initiale, 6 mois et 12 mois chez au moins 12 patients nouvellement traités. L'étude devra être menée conformément à un protocole convenu. L'étude devra démarrer d'ici juillet 2013 et enrôlera au moins 4 patients par année. Les résultats de l'étude seront analysés annuellement. Il conviendra également de réévaluer les réponses immunitaires chez l'ensemble des patients inclus dans l'étude CT-AMT-011-01 au moyen d'une méthode de dosage validée. Il conviendra de convenir du dosage à utiliser dans l'étude.	Décembre 2017 Le protocole doit être soumis immédiatement après la décision CE Juillet 2013 PSUR/réévaluation annuelle

OBLIGATION DE MISE EN PLACE DE MESURES POST-AUTORISATION

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Pour améliorer le profil de sécurité virale du produit, il convient de mettre au point et de valider une étape supplémentaire dans le procédé de fabrication afin de garantir que le procédé est capable d'inactiver ou d'éliminer au moins la charge maximale du baculovirus utilisée dans la production. L'idéal serait que la capacité d'inactivation ou d'élimination de cette étape supplémentaire soit supérieure à la charge maximale du baculovirus.	31.12.2013
Pour mener la validation de la détermination du baculovirus infectieux résiduel (800 puits), la limite de détection doit être confirmée expérimentalement. En outre, l'évaluation des risques présentés doit être revue en tenant compte de la limite de détection déterminée expérimentalement.	31.12.2013