

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrVPRIV®

vélaglucérase alfa

Poudre pour solution injectable par voie intraveineuse
400 U/flacon

Enzymothérapie de remplacement
Code ATC : A16AB10

Shire Human Genetic Therapies, Inc.
300 Shire Way
Lexington, MA 02421, É.-U.
www.shire.com

Date d'approbation initiale :
1 octobre 2010

Date de révision :
10 septembre 2020

Importateur/distributeur :
Shire Pharma Canada ULC
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario)
Canada
M5H 4E3

Numéro de contrôle de la présentation : 240566

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Mises en garde et précautions, Immunogénicité (8)	9/2020
Mises en garde et précautions, Réactions liées à la perfusion (8)	9/2020
Mises en garde et précautions, Allaitement (8.1.2)	9/2020

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	4
4.3 Administration.....	4
4.4 Reconstitution.....	4
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
7 DESCRIPTION	6
8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
8.1 Populations particulières.....	8
8.1.1 Femmes enceintes.....	8
8.1.2 Allaitement.....	8
8.1.3 Enfants.....	8
8.1.4 Personnes âgées.....	9
9 EFFETS INDÉSIRABLES	9
9.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	9
9.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	11
10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
10.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves ».....	11
10.2 Aperçu.....	11
10.3 Interactions médicament-médicaments.....	11
10.4 Interactions médicament-aliments.....	11
10.5 Interactions médicament-plantes médicinales.....	11
10.6 Interactions médicament-tests de laboratoire.....	12
11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
11.1 Mode d'action.....	12
11.2 Pharmacodynamie.....	12
11.3 Pharmacocinétique.....	12

12	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	14
13	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	14
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
14	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	15
15	ESSAIS CLINIQUES.....	16
15.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	16
15.2	Résultats des études.....	17
15.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	21
17	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	21
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	23

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VPRIV (vélaglucérase alfa) est indiqué pour :

- le traitement à long terme par enzymothérapie de remplacement (ETR) des patients pédiatriques et adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

2 CONTRE-INDICATIONS

VPRIV est contre-indiqué chez les qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

VPRIV devrait être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé. L'administration à domicile peut être envisagée chez les patients qui tolèrent bien leurs perfusions.

- Les patients actuellement traités avec d'autres enzymothérapies de remplacement pour la maladie de Gaucher de type 1 peuvent changer de traitement afin de recevoir VPRIV, à la même dose et à la même fréquence.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée est de 60 U/kg administrés une semaine sur deux par perfusion intraveineuse (i.v.) de 60 minutes.

Des modifications posologiques peuvent être apportées sur une base individuelle, dans la mesure où les objectifs thérapeutiques sont atteints et maintenus. Lors des études cliniques, les doses évaluées allaient de 15 à 60 U/kg une semaine sur deux.

4.3 Administration

VPRIV doit être administré par perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes.

4.4 Reconstitution

VPRIV doit être préparé par un professionnel de la santé et administré sous sa supervision.

Utilisation d'une technique aseptique.

VPRIV est une poudre lyophilisée qui doit être reconstituée et diluée et qui doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse. VPRIV ne contient aucun agent de conservation et les flacons sont à usage unique. Toute solution inutilisée doit être jetée. VPRIV doit être préparé comme suit :

1. Déterminez le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids du patient et

de la dose prescrite. Suivez les instructions figurant dans le **Tableau 1** pour la reconstitution.

Tableau 1 – Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
400 U/ flacon	4,3 mL	4,0 mL	100 U/mL

2. Après la reconstitution, mélangez doucement la solution dans les flacons. **N'AGITEZ PAS.**
3. Avant de poursuivre la dilution, examinez visuellement la solution dans les flacons; la solution doit être limpide à légèrement opalescente et incolore. N'utilisez pas la solution si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules étrangères.
4. Retirez le volume calculé de médicament du nombre approprié de flacons et diluez le volume total requis dans 100 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % appropriée pour une administration i.v. Mélangez doucement. **N'AGITEZ PAS.** Une légère floculation (décrite comme la formation de particules blanches de formes irrégulières) peut parfois se produire.

L'administration de VPRIV doit s'effectuer à travers un filtre intégré de 0,2 µm sur une période de 60 minutes. La perfusion doit avoir lieu dans les 24 heures suivant la reconstitution des flacons. VPRIV ne doit pas être perfusé avec d'autres produits dans la même tubulure de perfusion, étant donné que sa compatibilité en solution avec d'autres produits n'a pas été évaluée.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une perfusion programmée, administrer la dose oubliée dès que possible s'il reste au moins 7 jours avant la prochaine dose programmée.

5 SURDOSAGE

On dispose de peu d'information quant à l'administration d'une surdose de VPRIV. Cependant, en cas de surdosage accidentel ou délibéré, le patient doit être surveillé de près et recevoir un traitement comprenant la prise en charge des symptômes et des soins de soutien. Il n'existe aucun antidote.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour aider à veiller à la traçabilité de produits biologiques, incluant de biosimilaires, les praticiens de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux

produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse (i.v.)	Poudre pour solution injectable, 400 U/flacon	Acide citrique monohydraté Polysorbate 20 Citrate de sodium dihydraté Saccharose

VPRIV est une poudre lyophilisée stérile, sans agent de conservation, qui doit être reconstituée, puis diluée avant l'utilisation (voir Instructions particulières de manipulation). La poudre est conditionnée en flacons de verre emballés individuellement, qui sont fermés par un bouchon en caoutchouc butylé revêtu de résine fluorée et scellés avec une capsule de garantie en aluminium munie d'un capuchon en plastique amovible. Les flacons sont à usage unique.

VPRIV est présenté en flacons de 400 U.

VPRIV est offert dans un emballage contenant un flacon par boîte.

Chaque flacon contient une solution à 100 U/mL après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection. VPRIV est dosé en unités par kilogramme (U/kg), où une unité (U) d'activité enzymatique est définie comme la quantité d'enzyme nécessaire pour convertir une micromole de p-nitrophényl- β -D-glucopyranoside en p-nitrophénol par minute à 37 °C.

7 DESCRIPTION

La vélaglucérase alfa est produite par une technologie d'activation de gènes dans une lignée cellulaire humaine. La vélaglucérase alfa est une glycoprotéine ayant la même séquence d'acides aminés que la glucocérébrosidase, l'enzyme humaine produite naturellement. La vélaglucérase alfa catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside (un glycolipide) en glucose et en céramide dans le lysosome.

8 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée concernant les effets de VPRIV sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines.

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Immunitaire

On a signalé des réactions d'hypersensibilité dont certaines s'accompagnaient de symptômes cadrant avec l'anaphylaxie, lors des études cliniques et après la commercialisation du produit. Tout produit intraveineux contenant des protéines peut provoquer des réactions d'hypersensibilité. On doit donc disposer d'un soutien médical approprié chaque fois que VPRIV est administré. En cas de réaction grave, les normes médicales actuelles pour le traitement d'urgence doivent être suivies.

Le traitement par VPRIV doit être abordé avec prudence chez les patients qui ont présenté des symptômes d'hypersensibilité à l'ingrédient actif, à un excipient du produit médicamenteux ou à une autre enzymothérapie de remplacement.

Immunogénicité

Lors des études cliniques, on a identifié des anticorps anti-vélaglucérase alfa de classe IgG chez 1 patient (1 %) sur les 94 traités par VPRIV. Dans ce cas unique, il a été déterminé que les anticorps avaient un effet neutralisant lors d'un test in vitro. Aucune réaction liée à la perfusion n'a été signalée chez ce patient. Des anticorps anti-vélaglucérase alfa de classe IgG ayant un effet neutralisant ont aussi été observés chez un autre patient dans le cadre d'une étude de prolongation. Aucun événement indésirable considéré comme étant lié à la vélaglucérase alfa n'a été signalé chez ce patient. On ignore si la présence d'anticorps anti-vélaglucérase alfa de classe IgG s'accompagne d'un risque accru de réactions liées à la perfusion. Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-vélaglucérase alfa de classe IgE.

Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion, le type d'effets indésirables le plus fréquemment observés chez les patients traités par VPRIV dans les études cliniques, sont survenues chez 28 des 54 (51,9 %) patients jamais traités auparavant et chez 9 des 40 (22,5 %) patients qui sont passés du traitement par l'imiglucérase à VPRIV. La plupart de ces réactions étaient d'intensité légère. Les symptômes de réactions liées à la perfusion le plus fréquemment observés étaient les suivants : céphalées, vertiges, hypotension, hypertension, nausées, fatigue/asthénie et pyrexie/augmentation de la température corporelle. Chez les patients jamais traités auparavant, la majorité des réactions liées à la perfusion ont eu lieu pendant les 6 premiers mois de traitement par VPRIV. Depuis la commercialisation du produit, certaines de ces réactions se sont également accompagnées d'inconfort thoracique, de dyspnée, de prurit et de vomissements.

La prise en charge des réactions liées à la perfusion doit reposer sur la gravité de la réaction, et peut inclure une diminution de la vitesse de perfusion, un traitement avec des médicaments tels que des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes et/ou l'arrêt du traitement suivi d'une reprise avec allongement de la durée de perfusion.

Un prétraitement par des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes peut empêcher des réactions ultérieures dans les cas où un traitement symptomatique était requis. Au cours des études cliniques, les patients n'ont pas reçu de prémédication de manière systématique avant la perfusion de VPRIV.

Surveillance et tests de laboratoire

Aucune analyse de laboratoire particulière n'est requise pour les patients recevant VPRIV, en dehors des tests habituels de surveillance des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Rénal

Aucune étude n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Santé sexuelle

Fertilité

Voir **Populations particulières, Femmes enceintes.**

8.1 Populations particulières

8.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose d'aucune donnée d'étude portant sur les femmes enceintes, et il existe peu de données sur l'utilisation de VPRIV dans cette population. On ignore si VPRIV peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il pourrait avoir des effets sur la capacité de reproduction. VPRIV ne devrait être administré pendant la grossesse que lorsque la nécessité d'un tel traitement est clairement établie.

Lors des études de toxicologie de segments I, II et III concernant la reproduction et le développement (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**) chez le rat et le lapin, la dose sans effet observé/dose sans effet nocif observé (DSEO/DSENO) pour la vélaglucérase alfa était la dose maximale évaluée : 17 mg/kg/dose chez le rat et 20 mg/kg/dose chez le lapin, ce qui représente 11 fois et 13 fois respectivement la dose maximale chez l'humain de 60 U/kg, exprimée en milligrammes par kilogramme (mg/kg). Le traitement par la vélaglucérase alfa n'a été associé à aucune diminution de la fertilité, ni à aucun effet maternel ou sur le développement.

8.1.2 Allaitement

Les données relatives à l'excrétion de VPRIV ou de ses métabolites dans le lait maternel chez l'humain sont insuffisantes. Toutefois, de nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel, la prudence est de mise lorsque VPRIV est administré à une femme qui allaite.

8.1.3 Enfants

Enfants (de 2 à 17 ans) : Vingt (20) des 94 patients (21 %) qui ont reçu VPRIV pendant les études cliniques étaient dans la tranche d'âge pédiatrique (de 2 à 17 ans). Bien que les enfants de 2 ans et plus étaient admis dans les études, on ne dispose d'aucune donnée chez les enfants de moins de 4 ans. Les profils d'innocuité et d'efficacité étaient similaires chez les patients pédiatriques et chez les adultes.

Tableau 3 – Répartition selon l'âge des patients pédiatriques (de 2 à 17 ans) par essai clinique

Âge (ans)	Étude		
	032	034	039
4	1		
6	2		
7	1		1
9	1	1	1
10		1	
12		1	
13		2	
14		3	2

15	1		
16	1	1	

8.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans les études cliniques, 57 patients âgés de 65 ans ou plus ont été traités par la vélaglucérase alfa. Parmi les 205 patients qui ont participé à une étude clinique sur l'innocuité et qui sont passés de l'imiglucérase à la vélaglucérase alfa, 52 étaient âgés de 65 ans ou plus. Le profil d'innocuité observé chez les patients âgés concordait avec celui observé précédemment chez les enfants et les adultes.

9 EFFETS INDÉSIRABLES

9.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 10\%$) survenus au cours des essais cliniques ont été la douleur abdominale/la douleur abdominale haute, l'arthralgie, l'asthénie/la fatigue, la douleur dorsale, la douleur osseuse, les vertiges, les céphalées, les réactions liées à la perfusion, la pyrexie/l'augmentation de la température corporelle et l'infection des voies respiratoires supérieures. Le seul cas d'effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement par VPRIV était une réaction liée à la perfusion.

Les effets indésirables les plus graves survenus au cours des essais cliniques ont été l'arthralgie, les réactions d'hypersensibilité et l'urticaire. Les effets indésirables graves observés après la commercialisation ont été la réaction anaphylactique, l'inconfort thoracique, la dyspnée, le prurit et les vomissements.

9.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux des effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition de 94 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui ont reçu VPRIV à des doses allant de 15 à 60 U/kg une semaine sur deux lors de 5 études cliniques. Cinquante-quatre (54) patients n'avaient jamais reçu d'ETR et 40 patients sont passés du traitement par l'imiglucérase à VPRIV. Les patients étaient âgés de 4 à 71 ans au moment du premier traitement par VPRIV; 46 étaient de sexe masculin et 48, de sexe féminin.

Chez les patients participant à des essais cliniques, les effets indésirables les plus graves ont été des réactions d'hypersensibilité. Voir **Mises en garde et précautions, Immunitaire et Aperçu des effets indésirables**, Tableau 4.

Les effets indésirables considérés comme liés à VPRIV sont présentés dans le **Tableau 4**. Les renseignements sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquents $\geq 10\%$; fréquents $\geq 1\%$ et peu fréquents $< 10\%$).

Tableau 4 – Effets indésirables signalés chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, traités par VPRIV au cours des essais cliniques

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié (catégorie d'incidence)	Jamais reçu d'ETR N = 54	Passés de l'imiglucérase à VPRIV N = 40
	Nombre de patients (%)	
Troubles cardiaques		
Tachycardie (fréquent)	2 (3,7)	0 (0,0)
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale/douleur abdominale haute (très fréquent)	10 (18,5)	6 (15)
Nausées (très fréquent)	3 (5,6)	4 (10,0)
Troubles généraux et anomalies au point d'administration		
Réactions liées à la perfusion [†] (très fréquent)	28 (51,9)	9 (22,5)
Asthénie/fatigue (très fréquent)	8 (14,8)	5 (12,5)
Pyrexie/augmentation de la température corporelle (très fréquent)	14 (25,9)	5 (12,5)
Troubles du système immunitaire		
Réactions d'hypersensibilité [§] (fréquent)	2 (3,7)	1 (2,5)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures (très fréquent)	17 (31,5)	12 (30,0)
Analyses		
Allongement du temps de céphaline activée (fréquent)	6 (11,1)	2 (5,0)
Anticorps neutralisants positifs* (très fréquent)	1 (1,9)	0 (0,0)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur osseuse (très fréquent)	13 (24,1)	1 (2,5)
Arthralgie (très fréquent)	12 (22,2)	9 (22,5)
Douleur dorsale (très fréquent)	9 (16,7)	7 (17,5)
Troubles du système nerveux		
Céphalées (très fréquent)	19 (35,2)	12 (30,0)
Vertiges (très fréquent)	12 (22,2)	3 (7,5)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée (fréquent)	2 (3,7)	1 (2,5)
Urticairé (fréquent)	2 (3,7)	1 (2,5)
Troubles vasculaires		
Hypertension (fréquent)	4 (7,4)	3 (7,5)
Hypotension (fréquent)	4 (7,4)	0 (0,0)
Bouffées vasomotrices* (fréquent)	0 (0,0)	1 (2,5)

* Voir **Mises en garde et précautions, Immunitaire**

[†] Réactions survenues jusqu'à 24 heures après le début de la perfusion

[§] Comprend la dermatite et la réaction anaphylactoïde

Lors des études cliniques, on a identifié des anticorps anti-vélaglucérase alfa de classe IgG chez 1 patient sur les 94 traités par VPRIV. Dans ce cas unique, il a été déterminé que les anticorps avaient un effet neutralisant lors d'un test in vitro. Aucune réaction liée à la perfusion n'a été signalée chez ce patient. Des anticorps anti-vélaglucérase alfa de classe IgG ayant un effet neutralisant ont aussi été observés chez un autre patient dans le cadre d'une étude de prolongation. Aucun événement indésirable considéré comme étant lié à la vélaglucérase alfa n'a été signalé chez ce patient. On ignore si la présence d'anticorps anti-vélaglucérase alfa de classe IgG s'accompagne d'un risque accru de réactions liées à la perfusion. Aucun patient n'a développé d'anticorps anti-vélaglucérase alfa de classe IgE.

9.6 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'utilisation de VPRIV après son approbation. Étant donné que ces effets sont rapportés volontairement au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Troubles gastro-intestinaux : vomissements*

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : inconfort thoracique

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit

** Dans certains cas, les vomissements peuvent être graves.*

10 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

10.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Aucune interaction médicamenteuse grave n'a été signalée.

10.2 Aperçu

La vélaglucérase alfa est une forme purifiée de l'enzyme produite naturellement, la glucocérébrosidase. Il est donc peu probable qu'elle donne lieu à des interactions médicament-médicament par l'intermédiaire du cytochrome P450.

10.3 Interactions médicament-médicaments

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

10.4 Interactions médicament-aliments

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

10.5 Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

10.6 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec des tests de laboratoire n'a été établie.

11 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

11.1 Mode d'action

La maladie de Gaucher est une maladie autosomique récessive. Elle est causée par des mutations du gène GBA qui se traduisent par un déficit de l'enzyme lysosomale bêta-glucocérébrosidase. Cette carence enzymatique provoque une accumulation de glucocérébroside, principalement dans les macrophages, donnant naissance à des cellules spumeuses appelées « cellules de Gaucher ». Dans cette maladie de surcharge lysosomale (MSL), les signes cliniques sont le reflet de la répartition des cellules de Gaucher dans le foie, la rate, la moelle osseuse, le squelette et les poumons. L'accumulation de glucocérébroside dans le foie et la rate mène à une organomégalie. L'atteinte osseuse se traduit par des anomalies et des déformations squelettiques, ainsi que par des crises de douleur osseuse. L'accumulation de dépôts dans la moelle osseuse et la séquestration splénique sont à l'origine d'une anémie et d'une thrombocytopénie cliniquement significatives.

La vélaglucérase alfa, l'ingrédient actif de VPRIV, compense ou remplace la bêta-glucocérébrosidase, l'enzyme qui catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside, réduisant ainsi la quantité de glucocérébroside accumulée et corrigeant la physiopathologie de la maladie de Gaucher.

11.2 Pharmacodynamie

L'ingrédient actif de VPRIV est la vélaglucérase alfa, qui est produite par une technologie d'activation de gènes dans une lignée cellulaire humaine. La vélaglucérase alfa est une glycoprotéine. La masse du monomère est d'environ 63 kDa, et le monomère comprend 497 acides aminés alignés dans la même séquence que les acides aminés de l'enzyme humaine produite naturellement, la glucocérébrosidase.

La vélaglucérase alfa est produite de manière à contenir principalement des N-glycanes de type riches en mannose. Il y a cinq sites potentiels de N-glycosylation; quatre de ces sites sont occupés. Cette modification facilite l'internalisation de l'enzyme par les cellules phagocytaires cibles, par l'intermédiaire du récepteur du mannose. La vélaglucérase alfa catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside (un glycolipide) en glucose et en céramide dans le lysosome.

11.3 Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques (PK) de VPRIV ont été évaluées à des doses de 15, 30, 45 et 60 U/kg chez un total de 37 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Ces patients ont reçu une perfusion intraveineuse de 60 minutes une semaine sur deux dans le cadre de 3 études cliniques pendant 2 ans au maximum (voir le **Tableau 5**).

À toutes les doses, les concentrations sériques de vélaglucérase alfa augmentaient rapidement pendant les 20 premières minutes de la perfusion de 60 minutes avant de s'infléchir. La C_{max} était généralement atteinte de 40 à 60 minutes après le début de la perfusion. Les valeurs de T_{max} pour les sujets étaient comprises entre 20 et 65 minutes après le début de la perfusion avec une exception; un sujet présentait un profil pharmacocinétique anormal, avec un T_{max} de

5 minutes. Après la fin de la perfusion, les concentrations sériques de vélaglucérase alfa retombaient rapidement, de manière monophasique ou biphasique, avec un $t_{1/2}$ moyen compris entre 5 et 12 minutes pour les doses de 15, 30, 45 et 60 U/kg.

La vélaglucérase alfa avait un profil pharmacocinétique approximativement linéaire (c.-à-d. de premier ordre); la C_{max} et l'ASC augmentaient d'une façon approximativement proportionnelle à la dose. La clairance sérique élevée de la vélaglucérase alfa (une moyenne de 6,7 à 7,6 mL/min/kg dans l'étude 032) est conforme à l'absorption rapide de la vélaglucérase alfa dans les macrophages par l'intermédiaire des récepteurs du mannose.

Pour les deux groupes posologiques de l'étude 032, la plage de clairance de la vélaglucérase alfa chez les patients pédiatriques ($n = 7$, âgés de 4 à 17 ans) se trouvait à l'intérieur de la plage des valeurs de clairance chez les patients adultes ($n = 15$, âgés de 19 à 62 ans). En outre, il n'y avait dans cette étude aucune différence pharmacocinétique apparente entre les patients des deux sexes atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

Aucun des sujets n'a eu de résultats positifs aux tests d'anticorps anti-vélaglucérase alfa les jours d'évaluation pharmacocinétique. Il est donc impossible d'évaluer l'effet de la réponse en anticorps sur le profil pharmacocinétique de la vélaglucérase alfa.

Tableau 5 – Profil pharmacocinétique de la vélaglucérase alfa chez les patients jamais traités auparavant atteints de la maladie de Gaucher de type 1

Étude	Dose (1 sem./2)	Nombre total de semaines de traitement	N	$t_{1/2}$ (min)	Clairance (mL/min/kg)	V_{ss} (% du poids corporel)
025	15 U/kg	1	3	$5,3 \pm 1,3$	$10,1 \pm 2,3$	$7,5 \pm 0,9$
	30 U/kg	3	2	$10,3 \pm 1,0$	$13,1 \pm 4,9$	$19,7 \pm 8,9$
	60 U/kg	1 ou 5	11	$9,8 \pm 2,8$	$12,6 \pm 3,7$	$17,5 \pm 5,1$
	60 U/kg	37 ou 39	8	$6,8 \pm 1,5$	$5,6 \pm 4,0$	$5,4 \pm 3,7$
025EXT	30 U/kg	105	9	$8,9 \pm 2,2$	$6,5 \pm 2,0$	$8,3 \pm 2,0$
032	45 U/kg	1	10	$12,4 \pm 3,1$	$7,0 \pm 2,6$	$10,4 \pm 6,6$
	45 U/kg	37	10	$11,9 \pm 5,5$	$7,6 \pm 3,6$	$10,8 \pm 5,9^*$
	60 U/kg	1	12	$11,5 \pm 3,5$	$7,2 \pm 3,5$	$10,6 \pm 6,0$
	60 U/kg	37	12	$11,4 \pm 3,2$	$6,7 \pm 2,9$	$8,2 \pm 3,9$

Les valeurs sont fournies sous la forme moyenne \pm écart-type

* $n = 9$

Pharmacocinétique non clinique

Une série d'études ont été menées pour comparer les effets biologiques et biochimiques de la vélaglucérase alfa et de l'imiglucérase dans un modèle murin de la maladie de Gaucher (souris 9V/null) suivant l'administration répétée des deux enzymes (5, 15 ou 60 U/kg). Les résultats ont montré que la vélaglucérase alfa et l'imiglucérase rétablissent de façon similaire la teneur normale en lipides (glucocérébroside) dans le foie, tandis que la teneur en lipides dans la rate n'est pas touchée par rapport aux témoins de type sauvage. Aucune des deux enzymes n'a affecté la teneur en lipides des poumons. Toutes deux ont réduit de façon comparable le nombre de cellules de Gaucher dans le foie.

Une série d'études pharmacocinétiques non cliniques chez le rat, le chien et le singe rhésus ont démontré que la distribution de la vélaglucérase alfa dépendait de la dose et de la disponibilité des récepteurs du mannose. La demi-vie d'élimination sérique de la vélaglucérase alfa à une faible dose de 0,84 mg/kg était d'environ 2, 4 et 5 minutes chez le rat, le chien et le singe

rhésus, respectivement. Chez le singe rhésus, la demi-vie d'élimination est passée de 5 minutes pour la dose de 0,84 mg/kg à 11 minutes pour la dose maximale de 17 mg/kg. La C_{max} était proportionnelle à la dose chez les 3 espèces évaluées; l'ASC n'était cependant pas proportionnelle à la dose. Les mécanismes de clairance sérique (probablement par l'intermédiaire des récepteurs du mannose) semblent être saturés à des niveaux de dose > 3 mg/kg.

Une étude de biodistribution tissulaire chez le rat, utilisant de la vélaglucérase alfa marquée par un isotope de l'iode (^{125}I) a démontré que la proportion la plus importante de la dose administrée se trouvait dans le foie 20 minutes après l'administration (~ 70 % à la dose de 1,1 mg/kg), tandis que des proportions plus faibles se trouvaient dans d'autres organes (1,5 % dans la rate, 3,0 % dans les reins et 0,5 % dans les os/la moelle osseuse). L'élimination dans les tissus du foie et de la rate, les organes associés à la maladie de Gaucher, était de type biphasique. Les demi-vies initiales étaient d'environ 1 heure dans les deux organes, tandis que les demi-vies d'élimination allaient de 13 heures (rate) à 17 heures (foie), ce qui suggère que la vélaglucérase alfa ne devrait pas s'accumuler dans ces organes à la suite d'administrations i.v. répétées une semaine sur deux.

12 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

VPRIV doit être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

N'utilisez pas VPRIV après la date de péremption indiquée sur le flacon. Ne congelez pas le produit. Rangez-le à l'abri de la lumière.

13 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

L'administration de VPRIV doit s'effectuer à travers un filtre intégré de 0,2 µm sur une période de 60 minutes. La perfusion doit avoir lieu dans les 24 heures suivant la reconstitution des flacons. VPRIV ne doit pas être perfusé avec d'autres produits dans la même tubulure de perfusion, étant donné que sa compatibilité en solution avec d'autres produits n'a pas été évaluée.

VPRIV doit être utilisé immédiatement une fois reconstitué puisqu'il ne contient aucun agent de conservation. Si une utilisation immédiate n'est pas possible, le produit reconstitué ou dilué peut être conservé pendant un maximum de 24 heures entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). La perfusion doit avoir lieu dans les 24 heures suivant la reconstitution des flacons.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

14 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : vélaglucérase alfa

Nom chimique : glucocérébrosidase, β -D-glucosyl-N-acylsphingosine glucohydrolase, β -glucosidase acide

Formule et masse moléculaire : La vélaglucérase alfa est une glycoprotéine. La masse du monomère est d'environ 63 kDa, et le monomère comprend 497 acides aminés alignés dans la même séquence que les acides aminés de l'enzyme humaine produite naturellement, la glucocérébrosidase.

Formule de structure : La vélaglucérase alfa est une glucocérébrosidase humaine sécrétée par une lignée continue de cellules humaines transfectées (HT-1080), obtenue en utilisant la technologie d'activation génique. La vélaglucérase alfa est produite de manière à contenir principalement des N-glycanes de type riches en mannose. Il y a cinq sites potentiels de N-glycosylation; quatre de ces sites sont occupés.

Séquence des acides aminés de la vélaglucérase alfa sécrétée exprimée par des codes à trois lettres

```
1 Ala Arg Pro Cys Ile Pro Lys Ser Phe Gly Tyr Ser Ser Val Val Cys Val Cys Asn Ala 20
21 Thr Tyr Cys Asp Ser Phe Asp Pro Pro Thr Phe Pro Ala Leu Gly Thr Phe Ser Arg Tyr 40
41 Glu Ser Thr Arg Ser Gly Arg Arg Met Glu Leu Ser Met Gly Pro Ile Gln Ala Asn His 60
61 Thr Gly Thr Gly Leu Leu Leu Thr Leu Gln Pro Glu Gln Lys Phe Gln Lys Val Lys Gly 80
81 Phe Gly Gly Ala Met Thr Asp Ala Ala Ala Leu Asn Ile Leu Ala Leu Ser Pro Pro Ala 100
101 Gln Asn Leu Leu Leu Lys Ser Tyr Phe Ser Glu Glu Gly Ile Gly Tyr Asn Ile Ile Arg 120
121 Val Pro Met Ala Ser Cys Asp Phe Ser Ile Arg Thr Tyr Thr Tyr Ala Asp Thr Pro Asp 140
141 Asp Phe Gln Leu His Asn Phe Ser Leu Pro Glu Glu Asp Thr Lys Leu Lys Ile Pro Leu 160
161 Ile His Arg Ala Leu Gln Leu Ala Gln Arg Pro Val Ser Leu Leu Ala Ser Pro Trp Thr 180
181 Ser Pro Thr Trp Leu Lys Thr Asn Gly Ala Val Asn Gly Lys Gly Ser Leu Lys Gly Gln 200
201 Pro Gly Asp Ile Tyr His Gln Thr Trp Ala Arg Tyr Phe Val Lys Phe Leu Asp Ala Tyr 220
221 Ala Glu His Lys Leu Gln Phe Trp Ala Val Thr Ala Glu Asn Glu Pro Ser Ala Gly Leu 240
241 Leu Ser Gly Tyr Pro Phe Gln Cys Leu Gly Phe Thr Pro Glu His Gln Arg Asp Phe Ile 260
261 Ala Arg Asp Leu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Ser Thr His His Asn Val Arg Leu Leu Met 280
281 Leu Asp Asp Gln Arg Leu Leu Leu Pro His Trp Ala Lys Val Val Leu Thr Asp Pro Glu 300
301 Ala Ala Lys Tyr Val His Gly Ile Ala Val His Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ala Pro Ala 320
321 Lys Ala Thr Leu Gly Glu Thr His Arg Leu Phe Pro Asn Thr Met Leu Phe Ala Ser Glu 340
```

341 Ala **Cys** Val Gly Ser Lys Phe Trp Glu Gln Ser Val Arg Leu Gly Ser Trp Asp Arg Gly 360
361 Met Gln Tyr Ser His Ser Ile Ile Thr Asn Leu Leu Tyr His Val Val Gly Trp Thr Asp 380
381 Trp Asn Leu Ala Leu Asn Pro Glu Gly Gly Pro Asn Trp Val Arg Asn Phe Val Asp Ser 400
401 Pro Ile Ile Val Asp Ile Thr Lys Asp Thr Phe Tyr Lys Gln Pro Met Phe Tyr His Leu 420
421 Gly His Phe Ser Lys Phe Ile Pro Glu Gly Ser Gln Arg Val Gly Leu Val Ala Ser Gln 440
441 Lys Asn Asp Leu Asp Ala Val Ala Leu Met His Pro Asp Gly Ser Ala Val Val Val Val 460
461 Leu **Asn** Arg Ser Ser Lys Asp Val Pro Leu Thr Ile Lys Asp Pro Ala Val Gly Phe Leu 480
481 Glu Thr Ile Ser Pro Gly Tyr Ser Ile His Thr Tyr Leu Trp Arg Arg Gln 497

Asn = Site potentiel de N-glycosylation

Les résidus de cystéine sont mis en évidence.

Propriétés physicochimiques : La substance active, la vélaglucérase alfa, est un liquide congelé formulé dans 50 mM de citrate de sodium à pH 6,0 contenant 0,01 % (vol./vol.) de polysorbate 20. L'activité spécifique est de 40 U/mg.

15 ESSAIS CLINIQUES

15.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 6 – Résumé des données démographiques des patients participant à des essais cliniques pour des indications spécifiques

N° de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude ^a (N)	Âge moyen (plage)	Sexe
025	Phase I/II, monocentrique, en mode ouvert	De 15 U/kg à 60 U/kg ^b de vélaglucérase alfa une semaine sur deux, perfusion i.v. 9 mois	12	41,7 (18,8 à 69,8)	Les deux sexes
025EXT	Phase I/II, multicentrique, prolongation en mode ouvert	De 60 U/kg à 30 U/kg de vélaglucérase alfa une semaine sur deux, perfusion i.v. 60 mois	10	38,8 (19 à 63)	Les deux sexes
032	Phase III, multicentrique, randomisée, à double insu, à groupes parallèles, contrôlée	45 U/kg ou 60 U/kg de vélaglucérase alfa une semaine sur deux, perfusion i.v. 12 mois	25	26,0 (4,0 à 62)	Les deux sexes
039	Phase III, multicentrique, randomisée, à double insu, avec comparateur actif, contrôlée	60 U/kg de vélaglucérase alfa une semaine sur deux, perfusion i.v. de 60 minutes 60 U/kg d'imiglucérase une semaine sur deux, perfusion i.v. de 1 à 2 heures, 9 mois	34	29,7 (3,0 à 73)	Les deux sexes
034	Phase II/III,	De 15 U/kg à 60 U/kg ^b	40	35,6	Les deux

	multicentrique, en mode ouvert	de vélaglucérase alfa une semaine sur deux, perfusion i.v. 12 mois		(9,0 à 71)	sexes
044	Phase I/II, multicentrique, prolongation en mode ouvert	De 15 U/kg à 60 U/kg ^b de vélaglucérase alfa une semaine sur deux, perfusion i.v.	95	30 (4,0 à 72)	Les deux sexes
058	Phase III, protocole de traitement en mode ouvert	De 15 U/kg à 60 U/kg ^b de vélaglucérase alfa une semaine sur deux, perfusion i.v.	211	50,6 (6 à 89)	Les deux sexes

^a Nombre de patients ayant reçu le médicament

^b Le premier patient à recevoir VPRIV pendant la phase d'augmentation de la dose a reçu deux doses de 15 U/kg puis une dose de 30 U/kg. En fonction des évaluations d'innocuité acceptable, la dose des 3 patients de la cohorte d'augmentation de la dose a été augmentée jusqu'à 60 U/kg. Tous les patients ultérieurs dans cette étude ont reçu 60 U/kg une semaine sur deux pendant la totalité de l'étude.

L'innocuité et l'efficacité de VPRIV (vélaglucérase alfa) ont été évaluées dans le cadre de 5 études cliniques portant sur un total de 94 patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1 qui étaient âgés de 4 ans et plus. Les études 025, 032 et 039 ont été menées chez des patients n'ayant jamais reçu d'enzymothérapie de remplacement. L'étude 025EXT était une prolongation de l'étude 025. La définition de patient jamais traités auparavant était différente pour chaque étude. L'étude 034 a été menée chez des patients qui recevaient un traitement par l'imiglucérase. L'étude 044 était une étude de prolongation à laquelle participaient des patients ayant pris part aux études 032, 039 et 034.

VPRIV a été administré une semaine sur deux aux patients n'ayant jamais été traités et à ceux passés d'un traitement par l'imiglucérase à VPRIV, à des doses allant de 15 à 60 U/kg. Sur les 54 patients jamais traités auparavant qui ont reçu VPRIV, 41 (76 %) ont reçu une dose initiale de 60 U/kg une semaine sur deux. VPRIV était administré par perfusion i.v. sur une période de 60 minutes.

Dans les études 025EXT et 034, les patients qui toléraient bien VPRIV ont eu la possibilité de suivre le traitement à domicile, sous la direction de l'investigateur. Dans l'étude 025EXT, 7 patients sur 10 (70 %) ont reçu le traitement à domicile au moins une fois au cours des 60 mois de traitement. Dans l'étude 034, 25 patients sur 40 (63 %) ont reçu le traitement à domicile au moins une fois au cours des 12 mois de l'étude.

15.2 Résultats des études

Études portant sur les patients jamais traités auparavant

L'étude 025 était une étude en mode ouvert de 9 mois portant sur 12 patients adultes (≥ 18 ans) n'ayant jamais reçu d'enzymothérapie de remplacement (concept défini comme n'ayant pas été traités par une enzymothérapie de remplacement pendant au moins 12 mois avant l'entrée dans l'étude). VPRIV a d'abord été administré par palier aux 3 premiers patients (15, 30 et 60 U/kg); les 9 patients restants ont commencé le traitement avec une dose de 60 U/kg.

On a observé des améliorations cliniquement et statistiquement significatives par rapport aux valeurs de référence dès 3 mois pour la concentration d'hémoglobine et la numération plaquettaire et à 6 mois et à 9 mois pour les volumes du foie et de la rate suivant le début du

traitement par VPRIV.

Dix (10) des patients ayant terminé l'étude 025 se sont inscrits dans une étude de prolongation en mode ouvert (**l'étude 025EXT**). Après un minimum de 12 mois de traitement continu par VPRIV, tous les patients étaient qualifiés pour une réduction progressive de la dose de VPRIV de 60 à 30 U/kg après avoir atteint au moins 2 des 4 objectifs thérapeutiques de l'« année 1 » de l'ETR pour la maladie de Gaucher de type 1. Les patients ont reçu une dose médiane de 35 U/kg (34 à 60 U/kg) de VPRIV une semaine sur deux pendant 84 mois (7 ans) au maximum. VPRIV a continué de démontrer une activité clinique soutenue au cours du traitement, comme le montrent les améliorations de la concentration d'hémoglobine et de la numération plaquettaire, ainsi que la réduction du volume du foie et de la rate (voir le **Tableau 7**).

Tableau 7 – Valeurs médianes observées et changement moyen par rapport aux valeurs de référence pendant l'étude 025 EXT – Population en intention de traiter

Paramètres cliniques	Valeur médiane de référence* [plage]	Valeur médiane observée à 7 ans [§] [plage]	Variation moyenne par rapport à la valeur de référence (IC à 95 %) à 7 ans [§]
N	10	10	10
Concentration d'hémoglobine (g/dL)	11,10 [9,8 à 12,9]	13,40 [11,6 à 16]	2,0 (1,4 à 2,6)
Numération plaquettaire (x 10 ⁹ /L)	62,25 [37,0 à 98,5]	122,0 [88 à 166]	63,9 (45,7 à 82,1)
Volume du foie [†]	4,40 [2,6 à 5,8]	2,30 [1,6 à 4,0]	-1,8 (-2,5 à -1,2)
Volume de la rate [†]	3,80 [2,2 à 6,5]	0,50 [0,4 à 4,9]	-3,0 (-3,9 à -2,2)

* Les valeurs de référence sont définies comme les données recueillies lors de la visite de référence de l'étude 025.

§ La dernière évaluation par IRM de l'étude a été réalisée au 81^e mois d'observation.

† Pourcentage normalisé du poids corporel.

Chez les 10 patients de l'étude 025 EXT, le multiple de la normale du foie était de 1,760 [plage : 1,04 à 2,32] à la visite de référence (de l'étude 025) et de 0,920 (plage : 0,64 à 1,6) à 7 ans. Le multiple de la normale de la rate s'établissait pour sa part à 19,00 [plage : 11,00 à 32,50] à la visite de référence (de l'étude 025) et à 2,5 (plage : 2 à 24,5) à 7 ans.

Au cours de cette étude, l'effet de VPRIV sur les paramètres osseux, notamment l'atteinte médullaire évaluée par imagerie par résonance magnétique et la densité minérale osseuse (DMO) évaluée par absorptiométrie à rayons X en double énergie (DEXA), a été examiné. Le score médian d'atteinte médullaire s'établissait à 6,0 au début de l'étude. Après 9 mois, il était passé à 3,5. Au 57^e mois, 8 patients participaient encore à l'étude 025 EXT et avaient présenté une réduction cliniquement significative d'au moins 2 points par rapport aux valeurs de référence quant au score d'atteinte médullaire de la colonne lombaire. La variation moyenne de la DMO de la colonne lombaire et du col fémoral (score Z) par rapport aux valeurs de référence après 7 ans de traitement par VPRIV était de 0,7 (IC à 95 % : 0,4 à 1,0) et de 0,5 (IC à 95 % : 0,2 à 0,7), respectivement. La variation du score Z relatif à la colonne lombaire et au col fémoral était significative sur les plans clinique et statistique à 24 et à 33 mois respectivement.

L'**étude 032** était une étude d'efficacité de 12 mois randomisée, à double insu et en groupes

parallèles menée chez 25 patients âgés de 4 ans et plus n'ayant jamais reçu d'enzymothérapie de remplacement (concept défini comme n'ayant pas été traités par une enzymothérapie de remplacement pendant au moins 30 mois avant l'entrée dans l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et une thrombocytopénie ou une organomégalie. Ils ont été randomisés pour recevoir VPRIV à une dose de 45 U/kg (n = 13) ou de 60 U/kg (n = 12) une semaine sur deux. Après 12 mois de traitement, on a observé un effet lié à la dose en faveur du groupe recevant la dose de 60 U/kg par rapport au groupe recevant la dose de 45 U/kg (voir le **Tableau 8**). Aucune donnée ne suggérait de différence cliniquement significative entre les groupes recevant 45 U/kg ou 60 U/kg en matière d'innocuité.

Tableau 8 – Changement moyen à 12 mois par rapport aux valeurs de référence pour les paramètres d'efficacité clés chez les patients jamais traités auparavant atteints de la maladie de Gaucher de type 1 dans le cadre de l'étude 032

Paramètres cliniques	Changement moyen par rapport à la valeur de référence ± É.-T. valeur p^1	
	VPRIV 60 U/kg 1 sem./2	VPRIV 45 U/kg 1 sem./2
N	12	13
Concentration d'hémoglobine (g/dL)	2,43 ± 0,32 $p < 0,0001$	2,44 ± 0,44 $p = 0,0001^{**}$
Numération plaquettaire ($\times 10^9/L$)	50,9 ± 12,2 $p = 0,0016^{**}$	40,9 ± 13,6 $p = 0,0111^{**}$
Volume du foie (% du poids corporel)	-0,84 ± 0,33 $p = 0,0282$	-0,30 ± 0,29 $p = 0,3149$
Volume de la rate (% du poids corporel)	-1,92 ± 0,51 $p = 0,0032^{**}$	-1,87 ± 0,60 $p = 0,0085^{**}$

¹ valeur p basée sur un test t apparié

** Statistiquement significative après ajustement pour la réalisation de tests multiples [pour les critères d'évaluation suivants : changements moyens chez le patient de la concentration d'hémoglobine (groupe 45 U/kg seulement), de la numération plaquettaire et des volumes du foie et de la rate au mois 12 par rapport à la valeur de référence, séparément pour chaque groupe de traitement randomisé.]

Les réductions du volume du foie et de la rate ont été plus importantes dans le groupe recevant la dose de 60 U/kg de VPRIV. Dans ce groupe, le volume du foie a été réduit de 1,46 à 1,22 fois la normale (réduction moyenne de 17 %) et le volume de la rate a été réduit de 14,0 à 5,75 fois la normale (réduction moyenne de 50 %). Dans le groupe 45 U/kg, le volume du foie a diminué de 1,40 à 1,24 fois la normale (réduction moyenne de 6 %) et le volume de la rate a diminué de 14,5 à 9,50 fois la normale (réduction moyenne de 40 %).

L'**étude 039** était une étude d'efficacité et de non-infériorité de 9 mois randomisée, à double insu, avec comparateur actif (imiglucérase) et en groupes parallèles, menée chez 34 patients âgés de 4 ans et plus n'ayant jamais reçu d'enzymothérapie de remplacement (concept défini comme n'ayant pas été traités par une enzymothérapie de remplacement pendant au moins 12 mois avant l'entrée dans l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et une thrombocytopénie ou une organomégalie. Les patients ont reçu 60 U/kg de VPRIV (N = 17) ou 60 U/kg d'imiglucérase (N = 17) une semaine sur deux.

L'augmentation absolue moyenne par rapport à la concentration d'hémoglobine de référence

était de 1,624 g/dL (\pm É.-T. de 0,223) après 9 mois de traitement par VPRIV. Il a été démontré que cette augmentation de la concentration d'hémoglobine était cliniquement et statistiquement non inférieure à celle observée avec l'imiglucérase (différence moyenne de changement pour le traitement au mois 9 par rapport à la valeur de référence [VPRIV – imiglucérase] : 0,135 g/dL). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre VPRIV et l'imiglucérase concernant les changements de la numération plaquettaire et des volumes du foie et de la rate après 9 mois de traitement par VPRIV, ainsi que le temps écoulé avant la survenue d'une réponse étayée par la concentration d'hémoglobine (définie comme une augmentation de 1 g/dL par rapport aux valeurs de référence).

Étude chez les patients passés d'un traitement par l'imiglucérase à VPRIV

L'étude 034 était une étude d'innocuité en mode ouvert de 12 mois menée chez 40 patients âgés de 4 ans et plus qui avaient suivi un traitement par l'imiglucérase à des doses comprises entre 15 et 60 U/kg pendant au moins 30 mois consécutifs. Les patients devaient avoir pris une dose stable d'imiglucérase pendant au moins 6 mois avant leur inscription dans l'étude. Le traitement par VPRIV a été administré en utilisant le même nombre d'unités et le même schéma posologique que pour le traitement par l'imiglucérase. La concentration d'hémoglobine et la numération plaquettaire ont été évaluées en tant que changements par rapport aux valeurs de référence, définies comme les valeurs à la fin du traitement du patient par l'imiglucérase.

Chez les patients qui sont passés du traitement par l'imiglucérase à VPRIV, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire se sont maintenus à des niveaux thérapeutiques tout au long des 12 mois de traitement. La valeur médiane des concentrations d'hémoglobine de référence était de 13,8 g/dL (plage : 10,4 à 16,5), et après 12 mois de traitement par VPRIV, la valeur médiane était de 13,5 g/dL (plage : 10,8 à 16,1). La valeur médiane de la numération plaquettaire de référence était de $162 \times 10^9/L$ (plage : 29,0 à 399,0), et après 12 mois de traitement par VPRIV, la valeur médiane était de $174 \times 10^9/L$ (plage : 24,0 à 408,0).

Autres études

Étude de prolongation 044 [032, 034 et 039]

Au total, 95 enfants et adultes qui ont reçu VPRIV au cours des études 032, 034 et 039 ont été admis à cette étude de prolongation en mode ouvert. Parmi eux, 57 patients n'avaient jamais été traités et 22 patients étaient âgés de 17 ans et moins. Tous les patients ont reçu une enzymothérapie de remplacement pendant au moins 2 ans et ont été suivis pendant 4,5 ans en moyenne (2,3 ans au minimum et 5,8 ans au maximum). Après 24 mois de traitement par VPRIV, les patients jamais traités auparavant ont montré une augmentation moyenne de la concentration d'hémoglobine de 2,75 g/dL (IC à 95 % : 2,28 à 3,22), une augmentation de la numération plaquettaire de $87,85 \times 10^9/L$ (IC à 95 % : 72,69 à 103,00), une diminution du volume normalisé du foie de 1,21 (IC à 95 % : -1,50 à -0,91) et une diminution du volume normalisé de la rate de 2,66 (IC à 95 % : -3,50 à -1,82) par rapport aux valeurs de référence. Chez les patients qui sont passés de l'imiglucérase à VPRIV, les concentrations d'hémoglobine et les numérations plaquettaires se sont maintenues au cours des 24 mois de traitement, le changement moyen de l'hémoglobine s'étant établi à -0,05 g/dL (IC à 95 % : -0,34 à 0,25) et celui de la numération plaquettaire, à $9,03 \times 10^9/L$ (IC à 95 % : -2,60 à 20,66) par rapport aux valeurs de référence. Les volumes normalisés du foie et de la rate se sont également maintenus, leur changement moyen par rapport aux valeurs de référence étant de -0,026 % du poids corporel (IC : -0,10 à 0,047) pour le foie et de -0,11 % du poids corporel (IC : -0,191 à -0,029) pour la rate. Chez les enfants, des hausses du score Z moyen de la taille ont été observées pendant 60 mois de traitement dans l'ensemble de la population jamais traitée.

auparavant. Des effets du traitement semblables ont été observés sur 48 mois chez des enfants qui ont reçu l'imiglucérase pendant 9 mois puis qui sont passés à VPRIV. Les effets du traitement sur l'hémoglobine, la numération plaquettaire, le volume des organes, la densité minérale osseuse et la taille se sont maintenus jusqu'à la fin de l'étude. Le profil d'innocuité du médicament observé au cours de l'étude de prolongation concordait avec celui relevé dans d'autres études.

Étude 058

Dans cette étude, qui comptait des patients jamais traités auparavant et des patients qui sont passés de l'imiglucérase à VPRIV, le profil d'innocuité observé chez les 205 patients déjà traités par l'imiglucérase était comparable à celui signalé dans d'autres essais cliniques. L'examen des objectifs de traitement porte à croire qu'une augmentation apparente de la concentration d'hémoglobine et de la numération plaquettaire a été observée chez 4 patients jamais traités auparavant pour qui on avait des données ultérieures aux valeurs de référence. Chez les patients déjà traités, la concentration d'hémoglobine et la numération plaquettaire moyennes se sont maintenues pendant toute l'étude et sont demeurées dans les limites de la normale.

15.3 Études comparatives de biodisponibilité

Aucune étude comparative de biodisponibilité n'a été menée avec VPRIV.

17 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données non cliniques d'études pharmacologiques d'innocuité classiques, de toxicité à dose unique, de toxicité à doses répétées et de toxicologie du développement et de la reproduction ne révèlent aucun danger particulier pour l'humain. Le seul effet lié au traitement qui a été observé lors d'études à doses répétées et sur la reproduction chez le rat est un gonflement et/ou une rougeur du visage et/ou des pattes. Le gonflement était transitoire, durant de 1 à 4 heures après l'administration. Le suivi du taux d'histamine a révélé une hausse des valeurs 15 minutes après le traitement, alors que le taux du complément n'était pas touché. Aucune réponse similaire n'a cependant été observée chez le lapin, le chien ou le singe. Le gonflement suivant l'administration a par conséquent été considéré comme une réaction particulière du rat à la vélaglucérase alfa. On n'envisage pas l'existence d'un potentiel génotoxique ou cancérogène.

Études de toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la vélaglucérase alfa a été évaluée chez le rat. Des doses de vélaglucérase alfa allant jusqu'à 23 mg/kg, soit 15 fois la dose recommandée chez l'humain, ont été testées sans aucune toxicité indésirable.

Études de toxicité à doses répétées

Les données non cliniques provenant d'études de toxicologie à doses répétées de 3 et 6 mois chez le rat et d'une étude de toxicité à doses répétées de 6 mois chez le singe rhésus ne révèlent aucun danger particulier pour l'humain. Il a été établi que le niveau maximum sans effet observé se situait à au moins 17 mg/kg de vélaglucérase alfa, offrant des marges de sécurité (exprimées en mg/kg) correspondant à environ 44 fois la dose humaine la plus faible (0,38 mg/kg; 15 U/kg) et à 11 fois la dose humaine la plus élevée (1,5 mg/kg; 60 U/kg).

Reproduction et tératologie

Une série d'études de toxicologie du développement et de la reproduction ont été menées chez le rat et le lapin. Ces études ont inclus une étude de segment I chez le rat (fécondité du mâle et de la femelle et premiers stades du développement de l'embryon), des études de segment II chez le rat et le lapin (développement embryofœtal, établissement de la gamme posologique et études définitives) et une étude de segment III chez le rat (développement pré et post-natal et fonction maternelle).

Les études de toxicité sur la reproduction menées chez des rats mâles et femelles comprenaient des doses allant jusqu'à 17 mg/kg, soit 11 fois la dose humaine maximale de 60 U/kg, exprimée en mg/kg, et n'ont révélé aucun signe de diminution de la fécondité mâle ou femelle. Des études de toxicité sur le développement menées chez des femelles de rat et de lapin à des doses maximales de 17 et 20 mg/kg, soit 11 fois et 13 fois respectivement la dose humaine maximale de 60 U/kg, exprimée en mg/kg, n'ont révélé aucun effet maternel ou sur le développement lié au traitement.

Études sur la mutagénicité et la cancérogénicité

Aucune étude n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel mutagénique, génotoxique et cancérogène de la vélaglucérase alfa. Ceci est conforme avec les lignes directrices de l'ICH, thème S1A « Nécessité des études sur la carcinogénicité des produits pharmaceutiques » et thème S6 « Évaluation au stade préclinique de la sécurité des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie ». Étant donné que la vélaglucérase alfa est une forme purifiée de la glucocérébrosidase, l'enzyme produite naturellement, l'existence d'un tel potentiel n'est pas envisagée.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrVPRIV® vélaglucérase alfa

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **VPRIV** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **VPRIV**.

Pour quoi VPRIV est-il utilisé?

VPRIV est une enzymothérapie de remplacement pour le traitement de la maladie de Gaucher de type 1 chez les enfants, adolescents et adultes.

Comment VPRIV agit-il?

La maladie de Gaucher est une affection génétique. Les patients atteints de la maladie de Gaucher ne produisent pas assez de glucocérébrosidase, une enzyme naturelle qui décompose un type de lipide (graisses) appelé glucocérébroside. En raison de ces taux d'enzyme réduits, le lipide s'accumule dans les globules blancs présents dans certains organes, dont le cerveau, la moelle osseuse, le foie et la rate. Le traitement par VPRIV aide à compenser les faibles taux d'enzymes, ce qui contribue à réduire les dépôts de lipide.

Quels sont les ingrédients dans VPRIV?

Ingrédients médicinaux : vélaglucérase alfa. La vélaglucérase alfa est une enzyme similaire à l'enzyme humaine produite naturellement, la glucocérébrosidase.

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydraté, citrate de sodium dihydraté, polysorbate 20 et saccharose.

VPRIV est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Flacon de 400 U, poudre conditionnée pour solution injectable. Après reconstitution, chaque flacon contient 100 U/mL.

Ne prenez pas VPRIV si :

N'utilisez pas VPRIV si vous êtes allergique (hypersensible) à la vélaglucérase alfa ou à un de ses ingrédients non médicinaux.

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VPRIV. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- **Si vous avez déjà eu une réaction liée à une perfusion ou une réaction allergique à une autre enzymothérapie de remplacement pour la maladie de Gaucher.**

Des réactions d'hypersensibilité, dont certaines s'accompagnaient de symptômes cadrant avec l'anaphylaxie (réaction allergique grave), tels que la constriction des voies respiratoires menant aux poumons et l'essoufflement, ont été observées chez des patients traités par VPRIV.

Tout produit intraveineux contenant des protéines peut provoquer des réactions allergiques.

On doit donc disposer d'un soutien médical approprié chaque fois que VPRIV est administré.

Le traitement par VPRIV doit être abordé avec prudence chez les patients qui ont eu une réaction allergique à l'ingrédient actif, aux autres ingrédients médicinaux du produit médicamenteux ou à une autre enzymothérapie de remplacement.

Si vous êtes traité par VPRIV, il se peut que vous présentiez des effets secondaires durant ou après une perfusion. C'est ce qu'on appelle une réaction liée à la perfusion, qui peut parfois être grave.

Réactions liées à la perfusion : maux de tête, vertiges, tension artérielle basse ou élevée, nausées, fatigue et fièvre. Si vous avez une réaction liée à la perfusion, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous avez une réaction liée à la perfusion, on pourrait vous donner d'autres médicaments pour la traiter ou pour prévenir des réactions futures. Ces médicaments peuvent inclure des antihistaminiques, des antipyrétiques (contre la fièvre) et des corticostéroïdes.

Si la réaction liée à la perfusion est grave, votre médecin arrêtera immédiatement la perfusion intraveineuse et commencera à vous donner un traitement médical approprié.

La plupart du temps, vous pouvez continuer de recevoir VPRIV même si vous présentez ces symptômes.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec VPRIV :

On ne connaît aucune interaction entre VPRIV et d'autres médicaments.

Comment prendre VPRIV :

Le traitement par VPRIV doit être supervisé par un médecin ou par un autre fournisseur de soins de santé expérimenté.

Après reconstitution, VPRIV doit être dilué dans 100 mL d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % avant l'utilisation. Après dilution, VPRIV est perfusé dans une veine (goutte à goutte).

Dose habituelle :

La posologie habituelle est la perfusion d'une solution de 60 U/kg. Des doses inférieures à 60 U/kg ont également été utilisées (de 15 U/kg jusqu'à 60 U/kg). La perfusion dure normalement une heure et est administrée une semaine sur deux.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de VPRIV, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, veuillez communiquer avec votre médecin.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VPRIV?

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, VPRIV peut provoquer des effets secondaires, bien que ceux-ci ne se manifestent pas chez tous les patients. En prenant VPRIV, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez votre professionnel de la santé.

La plupart des effets secondaires sont d'intensité légère à modérée et sont généralement liés à la perfusion. Toutefois, certains effets secondaires peuvent être graves et nécessiter un traitement. Les réactions liées à la perfusion diminuent généralement au fil du temps. Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces effets secondaires.

Effets secondaires très fréquents (plus de 1 patient sur 10) :

- Maux de tête
- Vertiges
- Douleur osseuse
- Douleur dorsale
- Douleur abdominale
- Réaction liée à la perfusion
- Faiblesse/perte de force/fatigue
- Fièvre/augmentation de la température corporelle
- Rhumes et toux

Effets secondaires fréquents (plus de 1 patient sur 100) :

- Nausées
- Baisse de la tension artérielle
- Hausse de la tension artérielle
- Anticorps neutralisants positifs
- Bouffées vasomotrices
- Battements de cœur rapides

Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus graves observés étaient les réactions allergiques. Si vous avez une réaction allergique suivant l'administration de VPRIV, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Contactez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Arthralgie : douleur articulaire		✓	
COURANT Réactions d'hypersensibilité		✓	
Éruption cutanée/urticaire		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE* Réaction anaphylactique : réaction allergique grave		✓	✓
Inconfort thoracique		✓	
Dyspnée : difficulté à respirer		✓	
Prurit : démangeaisons de la peau		✓	
Vomissements		✓	

* Les données disponibles ne permettent pas d'estimer la fréquence de ces effets.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires
<p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; • Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>

Entreposage :

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants. Conservez-le au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) dans l'emballage extérieur d'origine. Ne congelez pas le produit. Rangez-le à l'abri de la lumière. Ne l'utilisez pas après la date de péremption indiquée sur le flacon.

Pour en savoir davantage au sujet de VPRIV :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur les médicaments pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant (www.shirecanada.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par : Shire Human Genetic Therapies, Inc.

Dernière révision 10 septembre 2020