

MENTIONS LEGALES

VPRIV 400 UNITES, POUDRE POUR SOLUTION POUR PERFUSION

1. Dénomination du médicament : VPRIV 400 unités, poudre pour solution pour perfusion.

2. Composition qualitative et quantitative : Un flacon contient 400 unités* de vélaglucérase alfa**. Après reconstitution, un mL de solution contient 100 unités de vélaglucérase alfa.

*Une unité enzymatique est définie par la quantité d'enzyme nécessaire à la conversion d'une micromole de p-nitrophényl β-D-glucopyranoside en p-nitrophénol par minute à 37 °C.

produite dans une lignée de fibroblastes humains HT-1080 par la technique de l'ADN recombinant. **Excipient à effet notoire : Un flacon contient 12,15 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique : Poudre pour solution pour perfusion. Poudre blanche à blanc cassé.

4. Données cliniques :

4.1. Indications thérapeutiques : VPRIV est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1.

4.2. Posologie et mode d'administration : VPRIV doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Gaucher. **Posologie :** La posologie recommandée est de 60 unités/kg une semaine sur deux. Des ajustements posologiques sont possibles et devront être décidés au cas par cas en fonction des objectifs thérapeutiques atteints et de leur évolution. Les études cliniques ont évalué des doses comprises entre 15 et 60 unités/kg administrées une semaine sur deux. Les doses supérieures à 60 unités/kg n'ont pas été étudiées. Les patients recevant déjà une enzymothérapie substitutive par imiglucérase pour une maladie de Gaucher de type 1 peuvent être traités par VPRIV en utilisant la même dose et la même fréquence. **Populations particulières : Insuffisants rénaux ou hépatiques :** D'après les connaissances actuelles sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la vélaglucérase alfa, aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Voir rubrique 5.2. **Sujets âgés (≥ 65 ans) :** La posologie chez les patients âgés peut être la même que chez les autres patients adultes (15 à 60 unités/kg). Voir rubrique 5.1. **Population pédiatrique :** Vingt des 94 patients (21 %) ayant reçu de la vélaglucérase alfa au cours des études cliniques étaient des enfants/adolescents âgés de 4 à 17 ans. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires tant chez l'adulte que chez l'enfant/adolescent. Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations. **Mode d'administration :** Voie intraveineuse exclusivement. A administrer au cours d'une perfusion IV de 60 minutes, avec usage d'un filtre de 0,22 µm. L'administration à domicile supervisée par un professionnel de santé ne peut être envisagée que chez les patients ayant reçu au moins trois perfusions et ayant bien toléré leurs perfusions. Le matériel médical approprié, avec la présence de personnel ayant reçu une formation appropriée aux mesures d'urgence, doit être facilement disponible lorsque la vélaglucérase alfa est administrée. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'autres réactions aiguës, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré (voir rubrique 4.4). Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications : Réaction allergique sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : **Hypersensibilité :** Des réactions d'hypersensibilité, incluant des symptômes compatibles avec une anaphylaxie, ont été rapportées chez des patients au cours des études cliniques et après la commercialisation. Dans la majorité des cas, les réactions d'hypersensibilité surviennent généralement dans les 12 heures suivant la perfusion. Les symptômes d'hypersensibilité les plus fréquemment rapportés sont : nausées, rash, dyspnée, dorsalgies, gêne thoracique (y compris oppression thoracique), urticaire, arthralgies et céphalées. **Réactions liées à la perfusion :** Une réaction liée à la perfusion est définie comme tout effet indésirable survenant dans les 24 heures suivant le début de la perfusion de

vélaglucérase alfa. Les réactions liées à la perfusion (RLP) étaient les réactions indésirables les plus fréquemment observées chez les patients traités dans les études cliniques. Une RLP se manifeste souvent sous forme de réaction d'hypersensibilité. Les symptômes d'hypersensibilité les plus fréquemment observés sont : nausées, rash, dyspnée, dorsalgies, gêne thoracique (y compris oppression thoracique), urticaire, arthralgies et céphalées. Des symptômes compatibles avec une anaphylaxie ont été rapportés chez des patients traités dans les études cliniques et après la commercialisation. Outre les symptômes associés à des réactions d'hypersensibilité, les RLP peuvent se manifester par une fatigue, des sensations vertigineuses, de la fièvre, une augmentation de la pression artérielle ou un prurit. Chez les patients naïfs de traitement, la majorité des réactions liées à la perfusion ont été observées au cours des 6 premiers mois de traitement. Prévention et prise en charge des réactions liées à la perfusion, incluant les réactions d'hypersensibilité : La prise en charge des réactions liées à la perfusion doit être fonction de la sévérité de la réaction et peut inclure : une réduction du débit de perfusion, un traitement médicamenteux tel que des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes, et/ou l'interruption puis la reprise de la perfusion avec une durée de perfusion plus longue. Du fait du risque de réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie, le matériel médical approprié, avec la présence de personnel ayant reçu une formation adéquate aux mesures d'urgence, doit être facilement disponible lorsque la vélaglucérase alfa est administrée. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'autres réactions aiguës, en milieu hospitalier ou à domicile, la perfusion doit être arrêtée immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré. Chez les patients traités à domicile qui développent une réaction anaphylactique, il doit être envisagé de poursuivre le traitement en milieu hospitalier. Le traitement devra être envisagé avec précaution chez les patients ayant présenté des symptômes d'hypersensibilité à la vélaglucérase alfa ou à un autre type d'enzymothérapie substitutive. Un traitement préalable par antihistaminiques et/ou corticostéroïdes est susceptible d'empêcher l'apparition de réactions ultérieures dans ces situations où un traitement symptomatique était requis. Immunogénicité : Il est possible que les anticorps jouent un rôle dans les réactions observées chez les patients traités par vélaglucérase alfa. Afin d'évaluer davantage cette corrélation, en cas de réaction liée à la perfusion sévère ou d'absence d'effet ou de perte d'effet chez un patient, il convient de rechercher la présence d'anticorps et d'informer la société des résultats obtenus. Au cours des études cliniques, un des 94 patients (1 %) a développé des anticorps IgG anti-vélaglucérase alfa. Un dosage *in vitro* des anticorps chez ce patient a montré qu'il s'agissait d'anticorps neutralisants. Aucune réaction à la perfusion n'a été rapportée chez ce patient. Aucun des patients n'a développé d'anticorps IgE anti-vélaglucérase alfa. Sodium : Ce médicament contient 12,15 mg de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport en sodium. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** : Femmes en âge d'avoir des enfants : En cas de grossesse chez une patiente ayant une maladie de Gaucher, une période d'exacerbation de l'activité de la maladie pendant la grossesse et la puerpéralité est possible. Il convient de bien peser les bénéfices et les risques du traitement chez les patientes atteintes de la maladie de Gaucher envisageant une grossesse. Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la vélaglucérase alfa chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal. Une surveillance étroite de la grossesse et des manifestations cliniques de la maladie de Gaucher est nécessaire pour une adaptation thérapeutique individuelle. Il convient d'user de prudence en cas de prescription chez la femme enceinte. Allaitement : Il n'existe aucune donnée issue d'études réalisées chez la femme allaitant. On ne sait pas si la vélaglucérase alfa est excrétée dans le lait maternel. Il convient d'user de prudence en cas de prescription chez la femme allaitante. Fertilité : Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : VPRIV n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **4.8. Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Les données décrites ci-dessous reflètent une exposition au produit chez 94 patients atteints de maladie de Gaucher de type 1 ayant reçu de la vélaglucérase alfa à des posologies comprises entre 15 et 60 unités/kg une semaine sur deux au cours de 5 études cliniques. Cinquante-quatre d'entre eux étaient naïfs d'enzymothérapie substitutive et 40 patients sont passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par VPRIV. Les patients étaient âgés de 4 à 71 ans (au moment de leur premier cycle de traitement par VPRIV) et incluaient 46 hommes et 48 femmes. Les réactions indésirables les plus graves observées chez les participants à ces études étaient des réactions d'hypersensibilité. Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des réactions liées à la perfusion. Les symptômes les plus fréquents associés à ce type de réactions étaient : céphalées, sensations vertigineuses, hypotension, hypertension, nausées, fatigue/asthénie et pyrexie/température augmentée (voir rubrique 4.4 pour plus d'informations). La seule réaction indésirable ayant entraîné l'interruption du traitement était une réaction à la perfusion. Liste des effets indésirables : Le Tableau 1 recense les effets indésirables rapportés chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Chaque effet est présenté par classe de systèmes d'organes et par fréquence, conformément à la convention MedDRA, selon l'ordre de fréquence suivant : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables rapportés après la commercialisation en dehors d'études cliniques interventionnelles sont mentionnés en italique.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés sous VPRIV chez des patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Les termes en italique représentent les effets indésirables notifiés après la commercialisation.

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	
	Très fréquent	Fréquent
Affections du système immunitaire		réaction d'hypersensibilité (y compris dermatite allergique et réactions anaphylactoïdes/ <i>anaphylactiques</i>)
Affections du système nerveux	céphalées, sensations vertigineuses	
Affections cardiaques		tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		<i>dyspnée</i>
Affections vasculaires		hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices
Affections gastro-intestinales	douleurs abdominales/douleurs abdominales hautes	nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		rash, urticaire, <i>prurit</i>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	douleurs osseuses, arthralgies, dorsalgies	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	réaction liée à la perfusion, asthénie/fatigue, fièvre/température augmentée	<i>gêne thoracique</i>
Investigations		temps de céphaline activée allongé, développement d'anticorps neutralisants

Population pédiatrique : Les études cliniques incluant des enfants et des adolescents âgés de 4 à 17 ans ont montré un profil de sécurité de VPRIV similaire à celui de l'adulte. **Population âgée (≥ 65 ans) :** Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 65 ans et plus, le profil de sécurité de VPRIV a été similaire à celui observé chez les autres patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr **4.9. Surdosage :** Il n'existe aucune donnée concernant un cas de surdosage par vélaglucérase alfa. La dose maximale de vélaglucérase alfa testée au cours des études cliniques était de 60 unités/kg. Voir rubrique 4.4.

5. Propriétés pharmacologiques : 5.1 Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme – enzymes, code ATC : A16AB10. La maladie de Gaucher est une maladie génétique à transmission autosomique récessive caractérisée par des mutations du gène GBA responsables d'un déficit en une enzyme lysosomale, la bêta-glucocérébrosidase. Ce déficit enzymatique entraîne des dépôts de glucocérébroside dans les macrophages principalement et engendre la formation de cellules spumeuses appelées « cellules de Gaucher ». Dans cette maladie de surcharge lysosomale, les caractéristiques cliniques traduisent la distribution des cellules de Gaucher au niveau hépatique, splénique, médullaire, osseux et pulmonaire. L'accumulation de glucocérébroside dans le foie et la rate entraîne une hépatosplénomégalie. L'atteinte osseuse entraîne des anomalies et des malformations du squelette, ainsi que des crises douloureuses osseuses. Les dépôts médullaires et la séquestration splénique sont responsables d'une anémie et d'une thrombopénie cliniquement significatives. La substance active de VPRIV, la vélaglucérase alfa, est produite par activation génique dans une lignée de cellules humaines. La vélaglucérase alfa est une glycoprotéine. Ce monomère d'environ 63 kDa est constitué de 497 acides aminés et présente une séquence d'acides aminés identique à l'enzyme produite naturellement (la glucocérébrosidase). On compte cinq sites de N-glycosylation potentiels, quatre d'entre eux étant occupés. La vélaglucérase alfa est fabriquée de telle sorte à contenir en priorité des glycanes hautement mannosylés afin de faciliter l'internalisation de l'enzyme par les cellules phagocytaires cibles via le récepteur au mannose. La vélaglucérase alfa compense ou remplace la bêta-glucocérébrosidase (l'enzyme responsable de l'hydrolyse du glucocérébroside en glucose et en céramide dans le lysosome) réduisant ainsi la quantité de glucocérébroside accumulé et corrigeant la physiopathologie de la maladie de Gaucher. La vélaglucérase alfa augmente le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire et réduit les volumes hépatique et splénique chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Dans les études 025EXT et 034, les patients ont eu la possibilité de recevoir leur traitement à domicile. Dans l'étude 025EXT, 7 patients sur les 10 inclus ont pu être traités à domicile au moins une fois au cours des 60 mois de traitement. Dans l'étude 034, 25 patients sur les 40 inclus ont pu être traités à domicile au moins une fois au cours de ce protocole de 12 mois. **Efficacité et sécurité cliniques : Etudes portant sur des patients naïfs de traitement :** L'étude 025 était une étude en ouvert de 9 mois portant sur 12 adultes (≥ 18 ans) naïfs de traitement enzymatique substitutif (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive au cours des 12 mois précédant leur inclusion dans l'étude). La vélaglucérase alfa a tout d'abord été administrée selon un schéma d'escalade de doses aux trois premiers patients (15, 30, VPRIV 400 unités, poudre pour solution pour perfusion – ML010119 - EXA/FR//1353

60 unités/kg), puis les neuf patients restants ont débuté le traitement par une dose de 60 unités/kg. Des améliorations cliniquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées en termes de taux d'hémoglobine et de numération plaquettaire dès 3 mois de traitement, ainsi qu'en termes de volumes hépatique et splénique à 6 et 9 mois de traitement par la vélaglucérase alfa. Dix patients ayant terminé l'étude 025 ont été inclus dans la phase d'extension en ouvert (025EXT), parmi lesquels 8 l'ont suivie dans son intégralité. Après au moins 12 mois de traitement par vélaglucérase alfa en continu, on a pu procéder à une réduction progressive de la posologie (de 60 à 30 unités/kg) chez l'ensemble des patients lorsqu'au moins deux des quatre objectifs thérapeutiques de l'enzymothérapie substitutive de « l'Année 1 » pour la maladie de Gaucher de type 1 étaient atteints. Les patients ont reçu des doses comprises entre 30 et 60 unités/kg (dose médiane : 35 unités/kg) une semaine sur deux sur une période allant jusqu'à 84 mois (7 ans). Une activité clinique soutenue a été observée tout au long du traitement (à savoir, amélioration du taux d'hémoglobine et de la numération plaquettaire et diminution des volumes hépatique et splénique). Après 57 mois, chez 8 patients sur 8 le score BMB (*Bone Marrow Burden*) pour le rachis lombaire, évalué par IR, était, diminué d'au moins 2 points. Une amélioration, par rapport aux Z-scores initiaux, des valeurs moyennes de densité minérale osseuse (DMO) du rachis lombaire et du col du fémur a été observée au 24^e mois (0,4 ; IC à 95 % [0,1 ; 0,7]) et au 33^e mois (0,4 ; IC à 95 % [0,2 ; 0,6], respectivement. Après sept années de traitement, l'augmentation moyenne des Z-scores par rapport aux résultats initiaux était de 0,7 (IC à 95 % [0,4 ; 1,0]) pour le rachis lombaire et de 0,5 (IC à 95 % [0,2 ; 0,7]) pour le col du fémur. Selon la classification OMS, aucun des patients n'a atteint un stade de densité osseuse plus sévère que celui des évaluations initiales. L'étude 032 était une étude d'efficacité de 12 mois, randomisée, en parallèle, en double aveugle, portant sur 25 patients âgés d'au moins 2 ans et naïfs de traitement de remplacement (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive depuis au moins 30 mois avant leur inclusion à l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et soit une thrombopénie, soit une organomégalie. Après randomisation, les patients ont reçu la vélaglucérase alfa à une dose soit de 45 unités/kg (N=13), soit de 60 unités/kg (N=12) une semaine sur deux. La dose de vélaglucérase alfa à 60 unités/kg par voie intraveineuse une semaine sur deux a montré des améliorations cliniques significatives par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine (+2,4 g/dL) et de la numération plaquettaire (+50,9 x 10⁹/L). Les volumes hépatique et splénique ont quant à eux présenté une réduction de 1,46 à 1,22 fois la normale (réduction moyenne de 17 %) et de 14,0 à 5,75 fois la normale (réduction moyenne de 50 %), respectivement. Des améliorations significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées dans le groupe sous 45 unités/kg en termes de taux d'hémoglobine (+2,4 g/dL) et de numération plaquettaire (+40,9 x 10⁹/L). Les volumes hépatique et splénique ont quant à eux présenté une réduction de 1,40 à 1,24 fois la normale (réduction moyenne de 6 %) et de 14,5 à 9,50 fois la normale (réduction moyenne de 40 %), respectivement. L'étude 039 était une étude de non-infériorité de 9 mois, randomisée, en double aveugle, avec traitement de référence (imiglucérase) portant sur 34 patients âgés de 2 ans minimum et naïfs de traitement de remplacement (à savoir, absence totale d'enzymothérapie substitutive au cours des 12 mois précédant leur inclusion à l'étude). Les patients devaient présenter une anémie liée à la maladie de Gaucher et soit une thrombopénie, soit une organomégalie. Les patients ont reçu soit 60 unités/kg de vélaglucérase alfa (N=17), soit 60 unités/kg d'imiglucérase (N=17) une semaine sur deux. L'augmentation moyenne absolue par rapport aux valeurs initiales du taux d'hémoglobine était de 1,624 g/dL (± 0,223 écart type) après 9 mois de traitement par vélaglucérase alfa. Cette augmentation du taux d'hémoglobine s'est révélée cliniquement et statistiquement non-inférieure à l'imiglucérase (différence moyenne entre les traitements [vélaglucérase alfa – imiglucérase] entre les valeurs initiales et les valeurs à 9 mois) : 0,135 g/dL). Aucune différence statistiquement significative entre la vélaglucérase alfa et l'imiglucérase n'a été observée en termes d'évolution de la numération plaquettaire, des volumes hépatique et splénique après 9 mois de traitement par vélaglucérase alfa, et VPRIV 400 unités, poudre pour solution pour perfusion – ML010119 - EXA/FR//1353

d'obtention de la première réponse de l'hémoglobine (à savoir, augmentation de 1 g/dL par rapport aux valeurs initiales). *Étude portant sur des patients passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par VPRIV* : L'étude 034 était une étude de sécurité de 12 mois en ouvert portant sur 40 patients âgés de 2 ans minimum ayant reçu un traitement par imiglucérase à des doses s'échelonnant de 15 à 60 unités/kg pendant au minimum 30 mois consécutifs. Les patients devaient avoir reçu l'imiglucérase selon un schéma posologique stable pendant au moins 6 mois avant leur inclusion à l'étude. Le traitement par la vélaglucérase alfa a été administré de manière identique au traitement par imiglucérase tant en termes de nombre d'unités, que de posologie. Le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire ont été évalués en fonction de leur évolution par rapport aux valeurs initiales, lesquelles correspondaient aux valeurs obtenues à la fin de leur traitement par imiglucérase. Chez les patients passés d'un traitement par imiglucérase à un traitement par vélaglucérase alfa, le taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire se sont maintenus aux niveaux thérapeutiques tout au long des 12 mois de traitement. L'étude 058 était une étude de sécurité clinique en ouvert menée chez 211 patients, dont 205 patients traités antérieurement par imiglucérase, 6 patients naïfs de traitement et 57 patients âgés de 65 ans ou plus (56 patients sur 57 étant passés du traitement par imiglucérase au traitement par vélaglucérase alfa). Les patients ayant été traités préalablement par imiglucérase ont reçu des perfusions de vélaglucérase alfa toutes les deux semaines à raison du même nombre d'unités que l'imiglucérase, dans un intervalle de 15 à 60 unités/kg. Les patients qui recevaient antérieurement une dose < 15 unités/kg ont reçu une dose de 15 unités/kg de vélaglucérase alfa. Les patients traités antérieurement par imiglucérase ont reçu un nombre médian de 8 perfusions de vélaglucérase alfa, avec une durée médiane de traitement de 15,1 semaines. Le profil de sécurité chez ces patients a été similaire à celui observé dans les autres études cliniques. Seul 1 patient sur les 163 patients analysés a développé des anticorps anti-vélaglucérase alfa pendant l'étude. Chez les patients traités antérieurement par imiglucérase, les taux moyens d'hémoglobine et de plaquettes se sont maintenus pendant toute l'étude et sont restés dans les valeurs normales. *Étude d'extension 044* : Au total, 95 des patients ayant participé aux études 032, 034 et 039 (73 adultes et 22 sujets pédiatriques) ont poursuivi leur traitement par vélaglucérase alfa dans une étude d'extension en ouvert. Parmi eux, 57 patients étaient naïfs de tout traitement. Tous ont reçu une enzymothérapie substitutive d'au moins 2 ans avec un suivi moyen de 4,5 ans (min. 2,3 ans – max. 5,8 ans). Dans cette étude, le taux d'hémoglobine, la numération plaquettaire, les volumes hépatique et splénique des patients naïfs de traitement ont été évalués après 24 mois de traitement (résultats présentés dans le Tableau 2). **Tableau 2 : Résultats à 24 mois – Évolution par rapport aux valeurs initiales – Étude 044 Population en ITT.**

Paramètres cliniques	Groupe vélaglucérase alfa global (N = 39) - Évolution moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 %)	Patients traités par imiglucérase pendant 9 mois, puis par vélaglucérase alfa pendant 15 mois (N = 16) - Évolution moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 %)	Patients traités par imiglucérase au long cours puis par vélaglucérase alfa (N = 38) - Évolution moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 %)
Taux d'hémoglobine (g/dL)	2,75 (2,28 ; 3,22)	2,00 (1,25 ; 2,75)	-0,05 (-0,34 ; 0,25)
Numération plaquettaire (x10 ⁹ /L)	87,85 (72,69 ; 103,00)	160,94 (117,22 ; 204,66)	9,03 (-2,60 ; 20,66)
Volume hépatique exprimé en % de la masse corporelle*	-1,21 (-1,50 ; -0,91)	-1,69 (-2,16 ; -1,21)	-0,03 (-0,10 ; 0,05)
Volume splénique exprimé en % de la masse	-2,66 (-3,50 ; -1,82)	-3,63 (-7,25 ; -0,02)	-0,11 (-0,19 ; -0,03)

VPRIV 400 unités, poudre pour solution pour perfusion – ML010119 - EXA/FR//1353

Paramètres cliniques	Groupe vélaglucérase alfa global (N = 39) - Évolution moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 %)	Patients traités par imiglucérase pendant 9 mois, puis par vélaglucérase alfa pendant 15 mois (N = 16) - Évolution moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 %)	Patients traités par imiglucérase au long cours puis par vélaglucérase alfa (N = 38) - Évolution moyenne par rapport aux valeurs initiales (IC à 95 %)
corporelle*§			
§ N'inclut pas les patients splénectomisés ; N = 30, 6 et 34 pour les 3 groupes mentionnés ci-dessus. * Les volumes hépatique et splénique sont exprimés en pourcentage de la masse corporelle. Notons qu'une rate normale est définie comme ayant un volume de 0,2 % de la masse corporelle et un foie normal comme ayant un volume de 2,5 % de la masse corporelle. Remarque : une imputation des données manquantes intermittentes a été réalisée.			

Dans cette étude, la DMO a été évaluée par absorptiométrie biphotonique du rachis lombaire et du col du fémur. Parmi les 31 patients adultes naïfs de traitement ayant reçu un traitement par vélaglucérase alfa, le Z-score initial moyen était de -1,820 (IC à 95 % [-2,21 – -1,43]) pour le rachis lombaire avec une augmentation de 0,62 (IC à 95 % [0,39 – 0,84]) par rapport aux valeurs initiales après 24 mois de traitement par vélaglucérase alfa. Des résultats similaires ont été observés chez les patients naïfs de traitement ayant reçu un traitement par imiglucérase de 9 mois suivi d'un traitement par vélaglucérase alfa de 15 mois. Chez les patients passés d'un traitement au long cours par imiglucérase à un traitement par vélaglucérase alfa, la DMO du rachis lombaire était maintenue à 24 mois. En revanche, aucune différence significative sur la DMO du col du fémur n'a été observée. Dans la population pédiatrique (patients âgés de 4 à 17 ans), une augmentation du Z-score de la stature moyenne au cours des 60 mois de traitement a été observée sur l'ensemble de la population naïve de traitement, ce qui suggère un effet bénéfique du traitement par la vélaglucérase alfa sur la croissance staturale. Des effets similaires ont été décrits au cours des 48 mois de suivi chez les sujets pédiatriques ayant reçu un traitement de 9 mois par imiglucérase suivi d'un traitement par vélaglucérase alfa. Les sujets pédiatriques passés d'un traitement au long cours par imiglucérase à un traitement par vélaglucérase alfa dans le cadre de l'étude 034 avaient des Z-scores initiaux de la stature moyenne supérieurs, lesquels sont restés stables sur le temps. Ces effets sur le taux d'hémoglobine, la numération plaquettaire, le volume des organes, la densité minérale osseuse et la stature se sont maintenus jusqu'au terme de l'étude. Population pédiatrique : L'usage du produit chez cette population spécifique âgée de 4 à 17 ans est soutenu par des résultats issus d'études contrôlées chez des adultes et des enfants/adolescents [20 des 94 patients (21 %)]. Les profils d'efficacité et de sécurité étaient similaires entre les patients adultes et les patients pédiatriques. Les études permettaient l'inclusion de patients âgés de 2 ans et plus et les profils d'efficacité et de sécurité d'emploi du produit sont supposés similaires jusqu'à l'âge de 2 ans. Toutefois, aucune donnée concernant des enfants âgés de moins de 4 ans n'est disponible à ce jour. Les effets sur la stature ont été évalués au cours de l'étude 044 (voir rubrique 5.1, Étude d'extension 044). L'étude de phase I/II HGT-GCB-068 est un essai exploratoire mené afin d'étudier l'efficacité et la sécurité du traitement enzymatique substitutif par vélaglucérase alfa chez des enfants et adolescents atteints de la maladie de Gaucher de type 3, naïfs de traitement. Il s'agissait d'une étude multicentrique en ouvert au cours de laquelle la vélaglucérase alfa à la dose de 60 U/kg a été administrée en perfusion intraveineuse une semaine sur deux (q2s) pendant 12 mois chez 6 patients (âgés de 2 à 17 ans lors de l'inclusion) ayant un diagnostic confirmé de maladie de Gaucher de type 3. Dans cette étude exploratoire de faible taille, les résultats concernant l'efficacité sur les manifestations non neurologiques et le profil de sécurité de la vélaglucérase alfa par voie intraveineuse, chez des patients présentant une maladie de Gaucher de type 3, étaient cohérents avec ceux observés chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Dans cette étude, à l'exception d'un patient, il n'a pas été observé d'améliorations VPRIV 400 unités, poudre pour solution pour perfusion – ML010119 - EXA/FR//1353

significatives des manifestations neurologiques de la maladie de Gaucher de type 3. L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec VPRIV dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique atteints de la maladie de Gaucher de type 2. **5.2. Propriétés**

pharmacocinétiques : Il n'a pas été observé de différences pharmacocinétiques apparentes entre les sexes chez les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1. Dans les études pharmacocinétiques, aucun sujet n'a été positif pour les anticorps anti-vélaglucérase alfa les jours de l'évaluation pharmacocinétique. Par conséquent, il n'a pas été possible d'évaluer l'effet de la réponse en anticorps sur le profil pharmacocinétique de la vélaglucérase alfa.

Absorption : Les taux sériques de vélaglucérase alfa ont augmenté rapidement pendant les 20 premières minutes de la perfusion de 60 minutes avant de se stabiliser. La C_{max} était généralement atteinte après 40 à 60 minutes de perfusion. Une fois la perfusion terminée, les taux sériques de vélaglucérase alfa chutaient rapidement selon un mode monophasique ou biphasique avec un $t_{1/2}$ moyen compris entre 5 et 12 minutes à des doses de 15, 30, 45 et 60 unités/kg. **Distribution** : La vélaglucérase alfa a présenté un profil pharmacocinétique quasi linéaire (c'est-à-dire d'ordre 1) et une C_{max} et une ASC augmentant presque proportionnellement à la dose, comprise entre 15 et 60 unités/kg. Le volume de distribution à l'état stable était d'environ 10 % de la masse corporelle. La clairance sérique élevée de la vélaglucérase alfa (moyenne comprise entre 6,7 et 7,6 mL/min/kg) est cohérente avec la capture rapide de la vélaglucérase alfa par les macrophages via les récepteurs au mannose.

Elimination : L'amplitude des clairances de la vélaglucérase alfa chez les patients pédiatriques (N=7, âgés de 4 à 17 ans) était contenue dans l'amplitude de valeurs de clairance des patients adultes (N=15, âgés de 19 à 62 ans). **5.3. Données de sécurité préclinique** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et de toxicité des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. Données pharmaceutiques : **6.1. Liste des excipients** : Saccharose, citrate de sodium dihydraté (E331), acide citrique monohydraté (E330), polysorbate 20. **6.2. Incompatibilités** : En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **6.3. Durée de conservation** : 3 ans. **Solution pour perfusion reconstituée et diluée** : La stabilité physico-chimique du produit après reconstitution et dilution a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière. D'un point de vue microbiologique, ce médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

6.4. Précautions particulières de conservation : A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Flacon de 20 mL (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle recouvert de résine fluorée) scellé par une bague et une capsule amovible. Boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation : VPRIV nécessite d'être reconstitué et dilué et est uniquement destiné à une perfusion intraveineuse. VPRIV est à usage unique et est administré via un filtre de 0,22 µm. Les conditions d'asepsie doivent être impérativement maintenues. Préparer VPRIV de la façon suivante : **1.** Le nombre de flacons à reconstituer est déterminé en fonction du poids du patient et de la dose prescrite. **2.** Le nombre de flacons nécessaires est sorti du réfrigérateur. Chaque flacon de 400 unités est reconstitué avec 4,3 mL d'eau pour préparations injectables. **3.** Une fois le produit reconstitué, il convient de mélanger doucement le contenu des flacons. Ne pas agiter. Chaque flacon contient un volume extractible de 4,0 mL (100 unités/mL). **4.** Avant toute dilution ultérieure, la solution contenue dans les flacons doit être inspectée visuellement. La solution doit être transparente ou légèrement opalescente et incolore ; elle ne doit pas être utilisée en cas de coloration anormale ou si des particules sont VPRIV 400 unités, poudre pour solution pour perfusion – ML010119 - EXA/FR//1353

présentes. **5.** Le volume de médicament calculé est prélevé à partir du nombre de flacons requis et le volume total nécessaire est dilué dans 100 mL d'une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 0,9 % (9 mg/mL). Il convient de mélanger doucement la solution obtenue. La solution ne doit pas être secouée. La perfusion doit débuter dans les 24 heures suivant la reconstitution du produit. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Shire Pharmaceuticals Ireland Limited - Block 2 & 3 Miesian Plaza - 50 – 58 Baggot Street Lower - Dublin 2 – Irlande. **8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/10/646/002 –34009**57818876** – VPRIV 400 unités, poudre pour solution pour perfusion – Flacon (verre) – Boîte de 1 flacon. **9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation :** 26/08/2010 – 19/06/2015. **10. Date de mise à jour du texte :** Octobre 2016. **Conditions de prescriptions et de délivrance :** Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Les 3 premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier. Inscrit sur la liste de rétrocession – Agréé aux collectivités - Inscrit sur la liste des spécialités pharmaceutiques prises en charge en sus des GHS. • **Prix de cession/Tarif de responsabilité (Janvier 2019) :** 1272,112 euros HT par unité commune de dispensation (UCD : 3400893550359). **Exploitant :** SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris.

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr. Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE France. Ces données seront utilisées par SHIRE France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, SHIRE mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant un e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE France en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique. VPRIV – ML010119 – EXA/FR//1353.