Vélaglucérase : données de la littérature et état des lieux en France

Docteur Christine Serratrice
Fondation Hôpital Saint Joseph
Marseille

Journée du CETG Paris
26 Novembre 2010
Caractéristiques de la molécule

- Glycoprotéine de 63 kDa
- 497 acides aminés/ imiglucérase et taliglucérase diffèrent par une histidine en position 595 (arginine)
- Produite à partir de lignée de fibroblastes humains.
- Se distingue par une glycosylation différente : protéine contenant des glycanes riches en mannose
- Serait responsable d’une meilleure internalisation dans la cellule
Comparison of the crystal structures of velaglucerase alfa and imiglucerase.

Brumshtein B et al. Glycobiology 2010;20:24-32

© 2009 The Author(s). Published by Oxford University Press. All rights reserved.
Active site of velaglucerase alfa.
Comparative Therapeutic Effects of Velaglucerase Alfa and Imiglucerase in a Gaucher Disease Mouse Model
You-Hai Xu, Ying Sun, Sonya Barnes, Gregory A. Grabowski.

| Enzyme | Serum^A | Liver^A | Spleen^A | Lung^A |
|--------|---------|---------|----------|--------|
|        | 5-wk    | 20-wk   | 5-wk     | 20-wk  |
| Imig   | 60.21±3.14 | 54.36±1.84 | 71.86±2.52 | 0.25±0.25 |
| Vela   | 63.06±4.62 | 58.16±1.61 | 57.53±1.35 | 1.86±0.06 |

^A The recovery of injected Vela or Imig was calculated as the percentage (%) ± SE) of total serum or whole organ activity at the peak of enzyme activity following a bolus of 60 U/kg injection.
^B The peak activity in serum was 2 min post injection.
^C The peak activity in liver and lung was 20 min post injection.
^D The peak activity in spleen was at 40 min in 5-wk mice and 20 min in 20-wk mice post injection.

doi:10.1371/journal.pone.0010750.t004

PLoS ONE 5(5): e10750. April 29, 2010;
Comparative Therapeutic Effects of Velaglucerase Alfa and Imiglucerase in a Gaucher Disease Mouse Model

Figure 4. Effect of Vela or Imig on GC levels in liver. 9 V/null mice were injected with 5, 15, or 60 U/kg/wk of Vela (▲) or Imig (●) for 4 wks (top panels) or 8 wks (bottom panels). GC liver levels were quantified by LC/MS and expressed as the percentage of the saline-injected group. WT mice (●) are provided for reference. GC values in accompanying data tables represent the mean ± SE from 5–13 mice in each cohort. Liver GC values for Vela- or Imig-treated mouse cohorts were analyzed by t-test.
doi:10.1371/journal.pone.0010750.g004
Comparative Therapeutic Effects of Velaglucerase Alfa and Imiglucerase in a Gaucher Disease Mouse Model

- Production d’AC spécifiques
  - Analyse des sérums toutes les 2 semaines pendant 8 semaines
  - Réactions allergiques avec décès des souris à très fortes doses d’enzyme (9/52 souris vela versus 20/59 souris imig), avec des taux d’AC élevés.
**Données cliniques**

- 1er essai randomisé, double aveugle chez des patients présentant thrombopénie/anémie/organomégalie, non traités auparavant.
- 12 mois- 25 patients
- Randomisation 45 UI/kg versus 60 UI/kg.
- Résultats
  - Hb: + 2,4 (+ 2;4)
  - Plaq: + 51 giga/l (+ 41 giga/l)
  - Foie: -17% (-6%)
  - Rate: - 50% (-40%)

- 2ème essai randomisé, double aveugle, non infériorité HGT-GCB-039
- 9 mois- 34 patients
- Vélaglucerase vs imiglucérase 60 UI/kg
- Pas de différence significative entre les deux enzymes : HB/plaq/foiè/rate
- AC anti vela: 0
- AC anti imig: 4

American Society of Human Genetics, 2-6 Novembre 2010
Données cliniques (suite)

- 3ème essai TKT034
- Étude de switch
- Ouverte, 1 seul bras, 40 patients depuis au moins 30 mois sous imiglucérase,
- Vélaglucérase administrée à la même dose que l’imiglucérase.
- Stabilité des plaquettes et de l’hémoglobine pendant 12 mois.
- Pas d’ajustement de dose nécessaire

- American Society of Human Genetics, 2-6 Novembre 2010
Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48 months experience

- **Objectif primaire**: évaluer la tolérance de la Vélaglucérase administrée à 60 UI/KG tous les 14 jours pendant 9 mois, chez des patients porteurs de maladie de Gaucher de type 1.

- **Objectif secondaire**: évaluer l’efficacité sur les signes clés de la maladie.

- **Phase d’extension**: mêmes objectifs sur 39 mois

- Zimram et al, Blood, June, 2010
Screening: 13 pts
Intention de traitement: 12 pts
Achèvement de la phase 1/2: 11 pts
Extension: 9 pts
Etude de phase I/II et extension

- Patients > 18 ans
- Non splénectomisés
- Anémie/ thrombopénie (exclusion: hépatite B, C, HIV).
- Naïfs ou non traités depuis au moins 1 an.
- AC anti imiglucérase négatifs.
Etude de phase I/II et extension: résultats

- Tolérance: aucun effet indésirable grave/pas de prémédication/ aucun arrêt pour ES. Pas d’anticorps anti vélaglucérase.
- QQ ES modérés (lien?): nausée, asthénie, vertiges, céphalées, douleurs osseuses, fièvre (douleur abdominale et épistaxis dans la phase d’extension).
- Passage à domicile pour 7 patients.
Etude de phase 1/2: résultats à 9 mois et 48 mois

|                        | 9 mois  | 48 mois |
|------------------------|---------|---------|
| Hémoglobine            | + 19.2% | + 21.7% |
| Plaquettes             | + 67.6% | + 157.8%|
| Foie (vol)             | - 18.2% | - 42.8% |
| Rate (vol)             | - 49.5% | - 79.3% |
Early achievement and maintenance of the thérapeutics goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease

Evaluation portant sur les chiffres d’hémoglobine, de plaquettes, la taille du foie et de la rate, mais aussi sur l’ostéodensitométrie.

| Patient | Z-scores for Lumbar Spine | Z-scores for Femoral Neck |
|---------|----------------------------|---------------------------|
|         | BL | 9 Mo | 24 Mo | 36 Mo | 48 Mo | 57 Mo | BL | 9 Mo | 24 Mo | 36 Mo | 48 Mo | 57 Mo |
| 1       | -2.4 | -2.0 | -1.6 | -1.7 | -1.7 | -1.6 | -2.9 | -2.9 | -2.3 | -2.2 | -2.2 | -2.5 | -2.5 |
| 2       | -2.9 | -2.8 | -2.6 | -2.6 | -2.3 | -2.5 | -2.6 | -2.6 | -3.0 | -2.7 | -2.7 | -2.7 | -2.7 |
| 7       | -   | -2.0 | -1.7 | -1.8 | -1.7 | -1.4 | -2.1 | -2.2 | -2.2 | -1.8 | -1.9 | -1.9 | -1.9 |
| 8       | -1.8 | -1.4 | -0.6 | -0.3 | -0.4 | -   | -1.2 | -0.9 | -0.6 | -0.5 | -0.5 | -   | -   |
| 9       | -1.9 | -1.9 | -1.2 | -1.2 | -1.3 | -1.2 | -0.2 | -0.2 | -0.9 | -0.8 | -0.3 | -0.3 | -0.6 |
| 10      | -0.8 | -0.9 | -0.9 | -0.4 | -0.6 | -0.3 | -1.6 | -1.4 | -1.4 | -1.2 | -1.2 | -1.0 | -1.0 |
| 11      | -0.4 | -0.3 | -0.4 | -0.4 | -0.5 | -0.4 | -   | -   | -1.4 | -1.3 | -1.1 | -1.5 | -1.5 |
| 13      | -0.5 | -0.5 | -0.6 | -0.8 | -0.6 | -0.6 | -0.5 | -0.4 | -0.5 | -0.3 | -0.3 | -0.1 | -0.1 |

BL, baseline; Mo, months.

Elstein et al. Blood Cells Molecules and Diseases, 2010
Early achievement and maintenance of the thérapeutics goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease

---

**Fig. 1.** Proportion of patients achieving all therapeutic goals relative to mean dose of velaglucerase alfa over time. Four therapeutic goals (anemia, thrombocytopenia, hepatomegaly and splenomegaly) were assessed at baseline and at Months 9 and 24. All 5 therapeutic goals (anemia, thrombocytopenia, hepatomegaly, splenomegaly and BMD) were assessed at Months 36, 48 and 57.
Patients sous Vélaglucérase en France

- ATU nominative du 07/04/2010 au 04/08/2010
- ATU de cohorte du 04/08/2010 au 23/10/2010
- AMM obtenue le 26 Août 2010
- 47 patients traités en France
  - soit switch d’imiglucérase
  - soit naïfs
  - soit interruption d’imiglucérase
Répartition des patients traités par Vélaglucerase
Patients sous Vélaglucérase en France

- Caractéristiques démographiques: 47 patients
- 2 arrêts
- Age: 51,75 [27 ans, 83 ans]
- Poids : 68,4 [45 kgs, 134 kgs]
- Doses
  - Nombres de patients 60 UI/kg/2 semaines: 36
  - Nombre de patients 45 UI/kg/2 semaines: 5
  - Nombre de patients toutes les 3 semaines: 7
  - Doses autres: 50 U/kg/2w, 25 U/kg/2w, 22.85 U/kg/3w.
Patients sous Vélaglucerase en France

- Evolution durant l’ATU
- Durée moyenne de traitement: 139, 52 jours
- Min 65 jours  Max  170  jours
- Interruption 2 patients
Evolution de l’hémoglobine en 3 à 6 mois

**Hémoglobine sous Vélaglucerase**

- **Hémoglobine J1**
- **Hémoglobine J 90/180**
Evolution des taux de plaquettes en 3 à 6 mois

Plaquettes sous Vélaglucerase

- Plaquettes J1
- Plaquettes J 90/180
Evolution de la chitotriosidase en 3 à 6 mois

Chitotrisidase sous vélaglucerase

- Chitotrisidase J1
- Chitotrisidase J90/180
Evolution de l’enzyme de conversion de l’angiotensine en 3 à 6 mois

ECA sous Vélaglucerase

ECA J1
ECA J 90/180
Evolution de la ferritine en 3 à 6 mois

![Graph showing ferritine levels under Velaglucerase from 1 to 4 months. The graph displays ferritine J1 and ferritine J90/180 levels.](image)
Conclusion

- Modification du paysage thérapeutique de la maladie de Gaucher.
- Attente de résultats plus complets sur l’os
- Peut on distinguer des groupes de patients qui pourraient bénéficier de chaque enzyme?
- Fiche de recueil de données des patients au cours de l’ATU (nominative + cohorte)