

**Circuit du médicament/ATU  
dans le traitement de  
la Maladie de Gaucher : mode  
d'emploi**

**Journée du CETG**

**26 novembre 2010**

**Christine BROISSAND**

Pharmacien

Hôpital Necker-Enfants Malades

# Les traitements disponibles

Traitement de réduction de substrat

- ZAVESCA® miglustat (AMM)

Traitement enzymatique substitutif

- CEREZYME® imiglucérase (AMM)
- VPRIV® vélaglucérase (AMM)
- UPLYSO® taliglucérase (ATUn)

# Les traitements disponibles : AMM

CEREZYME® imiglucérase [60U/kg/15j]

- Flacon de 400U de poudre pour solution à diluer **pour perfusion**
- Boîte de 1 flacon

ZAVESCA® miglustat [3 x 100 mg/j]

- **Gélule** dosée à 100 mg
- Boîte de 84 gélules
- Médicament orphelin

# Les traitements disponibles : AMM/ATU

VPRIV® velaglucérase [60 U/kg/15j]

- Flacon de 400U de poudre pour solution à diluer **pour perfusion**
- Boîte de 1 flacon
- Médicament orphelin

UPLYSO® taliglucérase [30 à 60 U/kg/15j]

- Flacon de 200U de poudre pour solution à diluer **pour perfusion**
- Boîte de 50 flacons

# Les traitements disponibles : AMM

- CERZYME® est indiqué comme ttt enzymatique substitutif à long terme chez des patients qui présentent un diagnostic confirmé de la MG non neuronopathique (type 1) *ou neuronopathique chronique (type 3)* et qui présentent des manifestations non neurologiques cliniquement significatives de la maladie.
- ZAVESCA® est indiqué pour le ttt par voie orale des patients adultes atteints de la MG de type 1 légère à modérée. ZAVESCA ne doit être utilisé que pour le ttt des patients chez lesquels la TRE ne convient pas.  
+ Extension NP type C

# Les traitements disponibles : AMM/ATU

- VPRIV<sup>®</sup> est un ttt enzymatique substitutif à long terme indiqué chez les patients atteints de la MG de type I
- UPLYSO<sup>®</sup> est une enzymothérapie substitutive à long terme développée dans le traitement des symptômes systémiques des patients atteints de MG de type I.

# Circuit

- Prescripteur
- Prescription
- Utilisation
- Fournisseur
- Prise en charge €

1/Pour les 3 AMM    2/pour l'ATU

# Qui peut prescrire ?

- Médicaments à prescription restreinte de la catégorie «Médicament à prescription hospitalière»

→ donc prescription par tout médecin hospitalier

**Nb: C<sup>®</sup> «le ttt doit être conduit par un médecin ayant l'expérience de ttt de la MG »**

**ou Z<sup>®</sup> «la thérapie sera suivie par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la MG »**

**ou V<sup>®</sup> « le ttt doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la MG »**

- Circ N° DSS/1C/DGS/PP2/DHOS/E2/2010/24 du 25/01/2010



## Circ. n°DSS/1C/DGS/PP2/DHOS/E2/2010/24

précise les conditions de mise en œuvre de la **validation** par les **centres de réf. ou de compétence** de Maladies Rares des prescriptions initiales en établissement de santé de médicaments désignés comme **orphelins\***, **financés en sus des prestations** d'hospitalisation. La **prise en charge** par l'ass. maladie de ces spécialités est subordonnée à cette validation.

☛ ZAVESCA® , ? VPRIV®

\*au sens du règlement européen (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999

## En pratique :

### Objectifs :

- sécuriser les conditions de prescription des médicaments de la liste hors GHS
- maîtriser l'évolution des dépenses de santé correspondantes

Quand le prescripteur n'est pas dans un établissement de santé labellisé en tant que centre de référence ou de compétence pour un maladie rare, il y a nécessité de faire valider la prescription initiale par un CR ou CC qui lui est rattaché.



# Où peut-on administrer le traitement ?

## 1. À l'hôpital

- en hospitalisation jour
- hospitalisation complète



## 2. À domicile

- ambulatoire
- en HAD
- à partir de 4eme Inj pour VPRIV®



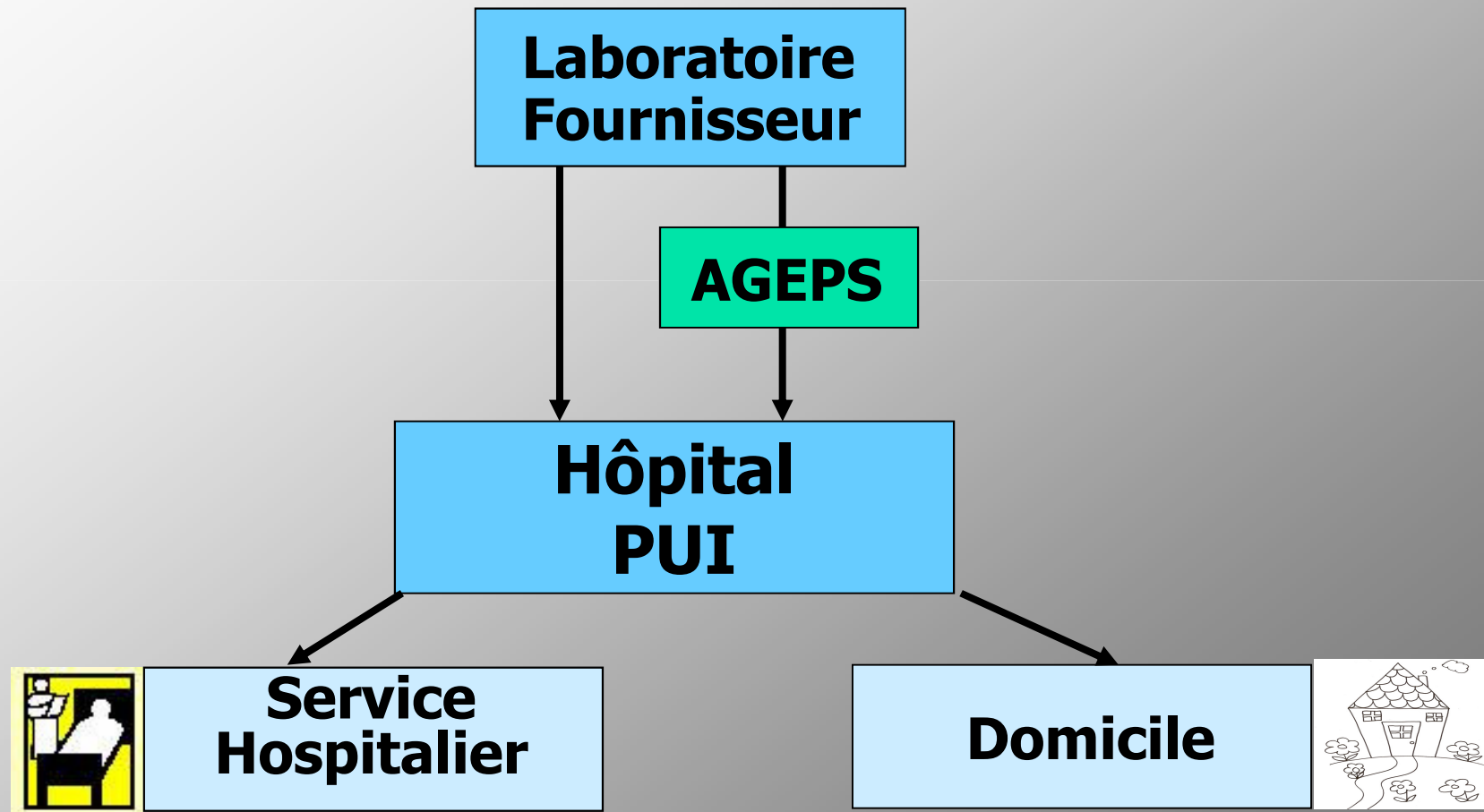
# Sur quel support prescrire ?

## Prescription nominative

- Pour une administration à l'hôpital ou si HAD : sur « ordonnance T2A »
- Pour une administration à domicile : sur ordonnance "bi-zone ALD30"

# Circuit du médicament

## Qui fournit le traitement ?



# Quel financement ?

1/Prise en charge en sus des prestations d'**hospitalisation** si inscription sur la liste prévue à l'article L-162-22-7 du CSS (T2A)

2/Prise en charge dans le cadre de la **rétrocession** si inscription sur la liste prévue à l'article L-5126-4 du CSP

Avec facturation directe des Etabl. vers CAM sur présentations des factures

# VPRIV<sup>®</sup> (vélaglucérase)

- VPRIV<sup>®</sup> a une AMM aux Etats-Unis
- Médicament ORPHELIN 9 juin 2010
- ATUn en mars 2010
- A fait l'objet d'un avis favorable du CHMP de l'EMA le 24 juin 2010 pour sa demande d'AMM Européenne.
- Une ATU de cohorte de VPRIV<sup>®</sup> a été octroyée par l'Afssaps le 8 juillet 2010.
- AMM le 26 août 2010
- Fin de l'ATUc le 23 octobre 2010



# VPRIV® (vélaglucérase)

- Statut temporaire
- Rétrocession ? très probablement attente JO
- Liste Hors GHS ? très probablement attente JO
- En attendant :
  - administration en hospitalisation
  - sur le budget des établissements avec compensation par les MIGAC

# UPLYSO<sup>®</sup> taliglucérase

# **ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation**

- **Une procédure exceptionnelle, dérogatoire**
- **inscrite depuis 1994 dans le code de la santé publique qui permet l'accès**
  - à des médicaments n'ayant pas d'AMM en France
  - quand il y a un besoin de santé publique
- **et contrôlée par l' Afssaps**

## ATU nominative

- pour un patient nommément désigné
- ne pouvant participer à un EC
- à la demande + responsabilité d'un médecin
- sécurité et efficacité du médicament sont présumées favorables ou issue fatale à court terme inéluctable
- information du patient à justifier dans le DMP
- parfois protocole d'utilisation thérapeutique
- ATU pour une durée limitée
- de nombreux médicaments, peu de patients

## ATU de cohorte

- pour un groupe de patients
- à la demande de la firme /engagement AMM
- sécurité et efficacité fortement présumées
- ATU pour un an
- ATU avec RCP, notice, étiquetage
- suivi obligatoire des patients et collecte de données selon un protocole d'utilisation thérapeutique, retour d'information à Afssaps
- peu de médicaments, beaucoup de patients, proche de l'AMM

# L'évaluation des ATU par l'AFSSaPS

**Du médicament : qualité/sécurité/efficacité**  
**Du contexte médical : la maladie/les alternatives thérapeutiques**

## **ATU nominative**

- **Experts internes et externes**
- **Groupes d'experts**
- **Durée de l'évaluation : qq heures à qq semaines**

## **ATU cohorte**

- **Commission d'AMM**
- **Durée de l'évaluation ~2mois (procédure similaire/parallèle à l'AMM)**

# UPLYSO® (Taliglucérase)

- Une demande d'AMM a été déposée aux Etats–Unis par le laboratoire Protalix
- le dépôt de la demande d'AMM Européenne par le laboratoire Pfizer réalisé en novembre 2010.
- 1ere ATUn en juillet
- ATUc dans les prochains jours

# Le protocole d'utilisation thérapeutique

- **Etabli par la firme et l'Afssaps**
- **Modèle disponible**
- **Objectif (1) : fournir aux médecins, pharmaciens toute information sur le médicament, ses conditions d'utilisation et le suivi des patients :**
  - Critères d'utilisation (RCP)
  - Processus d'information des patients (notice et procédure)
  - Conditions de prescription et de délivrance du médicament
  - Procédures de surveillance des patients, procédure de notification des EI.
- **Objectif (2) : organiser la pharmacovigilance**
- **Objectif (3) : organiser le recueil des données et leur analyse :**
  - Données sur les patients traités et les conditions d'utilisation du médicament
  - Données de pharmacovigilance
  - Conditions des rapports périodiques à l'Afssaps

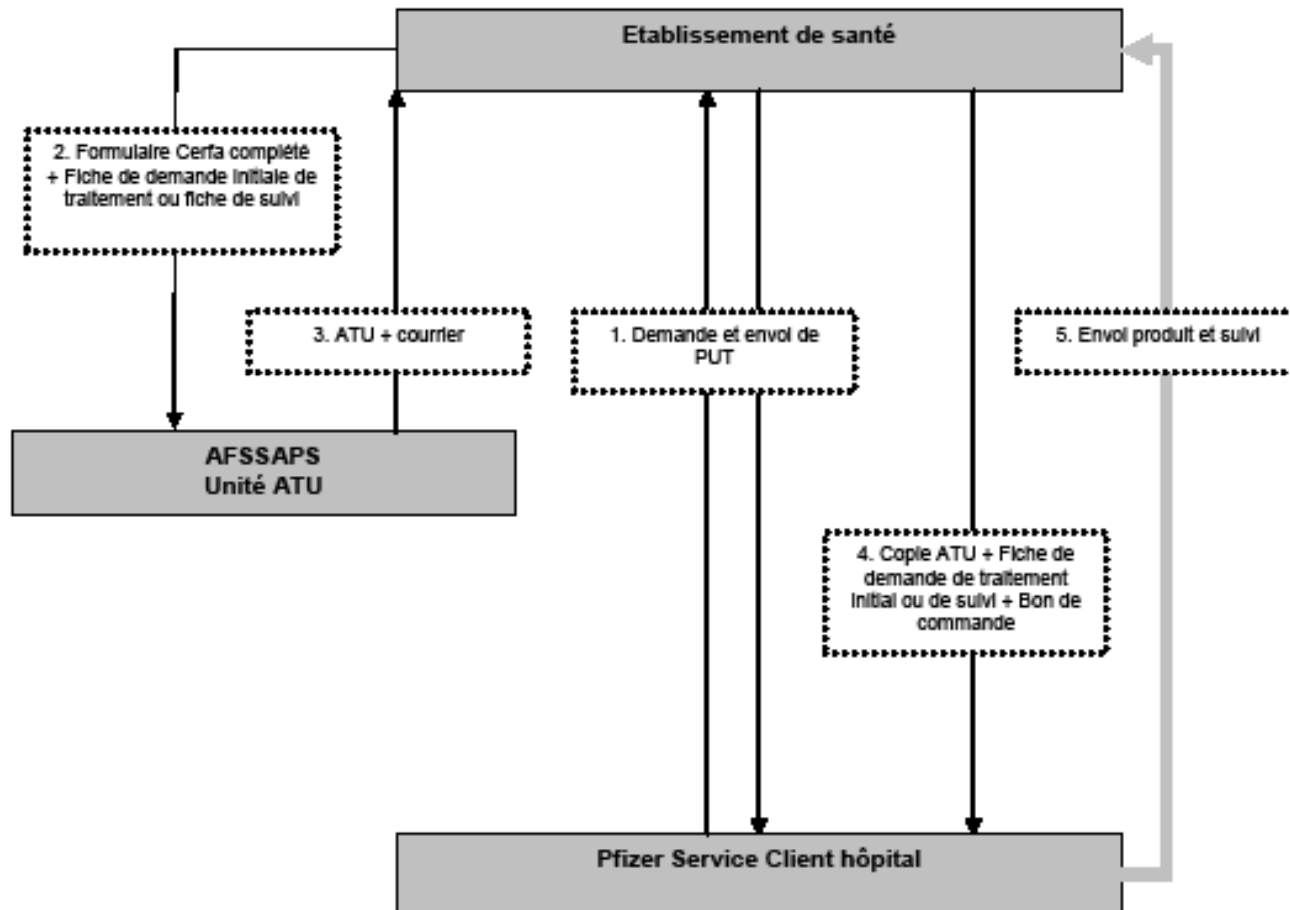
# En pratique...



ANNEXE E



Schéma récapitulatif de mise à disposition de  
UPLYSO (taliglucérase alfa) 200 U, poudre pour solution pour perfusion  
dans le cadre d'ATU nominatives



**DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION  
NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT**

Code de la Santé Publique Article. L. 5121-12 bj - Article R. 5121-70, R.5121-73 et R.5121-74

À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé				
Date de la demande _ _ / _ _ / _ _ _ _ _ _ J J M M A A A A		Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente _____		Cachet de la Pharmacie d'établissement
DOCUMENT à FAXER à l'unité ATU :  FAX : 01 55 87 36 12 TÉL : 01 55 87 36 11/36 13 atu@afssaps.sante.fr		Nom du Pharmacien :		
		Email :		
		Tél : _____		
		Fax : _____		
		Signature		
À remplir par le Médecin prescripteur responsable				
Médicament concerné			Patient	Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code (en majuscules) :		Forme :	Nom : (3 prem. lettres) _ _ _	Âge : _ _
Dosage :	Posologie :	Durée du traitement :	Prénom : (2 prem. lettres) _ _	Poids : _ _ _
Justification de la demande (notamment : histoire clinique du patient et traitements antérieurs) :				
En cas de demande de renouvellement d'ATU (article R.5121-74 du CSP) :				
- données relatives à l'efficacité du traitement instauré :				
- données relatives à la tolérance du traitement instauré :				
Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'Afssaps toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.		Nom du médecin prescripteur :		Cachet du Médecin
Date : _ _ / _ _ / _ _ _ _ _ _ J J M M A A A A		Service :		
		Tél : _____		
		Email : _____ @ _____		
		Signature :		

Les pièces jointes éventuelles devront être identifiées uniquement avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom.  
Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

**ANNEXE D2**

ATU Nominative / UPLYSO (TALIGLUCERASE ALFA) 200 U, POUDRE POUR SOLUTION POUR PERFUSSION FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT	1/2
--	-----

**IDENTIFICATION DU PATIENT**

Nom (3 premières lettres) :  
 Prénom (2 premières lettres) :  
 Date de naissance \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ ou âge :

Sexe :  H  F

Poids : .....kg

**PATHOLOGIE**

Maladie de Gaucher de type 1  Oui  Non

**BILAN AVANT TRAITEMENT**

Bilan hématologique :  
 - taux d'hémoglobine : ..... Date : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 - taux de plaquettes : ..... Date : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 - taux de globules blancs : ..... Date : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Splénectomie :  Non  Oui

Dosage de la chitotriosidase : Taux : .....nmol/h/mL Date : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Saignements :  Non  Oui

Atteinte pulmonaire :  Non  Oui

Episode osseux :  Non  Oui, préciser

**TRAITEMENTS ANTERIEURS**

	Date début	Date arrêt	Posologie	Evolution sous traitement
Imiglucérase				
Miglustat				
Autre :				

Alternative thérapeutique appropriée disponible :  Non  Oui

**A COMPLETER DANS LE CAS D'UNE PATIENTE SUSCEPTIBLE DE PROCREER**

Existence d'une méthode efficace de contraception :  
 Oui ; préciser  
 Non, pourquoi ?

ATU Nominative / UPLYSO (TALIGLUCERASE ALFA) 200 U, POUDRE POUR SOLUTION POUR PERFUSSION FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT	2/2
--	-----

**TRAITEMENT PAR UPLYSO (TALIGLUCERASE ALFA) 200 U, POUDRE POUR SOLUTION POUR PERFUSSION**

Posologie (U/kg) prescrite :  
 Fréquence (par mois) :

Traitements associés :  
 Non  
 Oui, préciser :

Prémédication prévue en vue de la perfusion – antihistaminique – corticoïdes – antipyrétiques  
 Non  
 Oui, préciser :

1 échantillon sanguin doit être prélevé avant l'initiation du traitement en vue de réaliser un dosage d'anticorps de référence (cf note d'information thérapeutique). Les modalités pratiques de prélèvement et d'envoi sont décrites dans la fiche spécifique de préparation et d'envoi des échantillons (annexe D7).

**MEDECIN PRESCRIPTEUR**

Nom :

Service :

Hôpital / adresse :

Téléphone / Fax :

Email :

Date : Signature :

**Coordonnées du Pharmacien de l'établissement de santé**

Nom/Prénom:

Tel/ Fax :

Email :

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande initiale et le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
 Unité ATU  
 143-147 boulevard Anatole France  
 93285 Saint Denis Cedex  
 Fax : 01.55.87.36.12 & Tél : 01.55.87.36.11

*Pour la commande de médicament, une copie de cette fiche devra être adressée à :*

SERVICE CLIENT HOPITAL PFIZER  
 Fax : 01 76 73 99 32

*accompagnée de l'ATU nominative délivrée par l'Afssaps et du bon de commande*

# Refus d'ATU / renouvellement

**Refus : procédure d'appel possible**

**Renouvellement :**

## **ATU nominative**

- **A la fin de la durée de l'ATU**
- **Sur demande (médecin)**
- **Information générale sur efficacité/tolérance**

## **ATU cohorte**

- **Tous les ans**
- **Sur demande (firme)**
- **2 mois avant la fin de l'ATU**
- **Toute donnée nouvelle**

# Qui peut prescrire ? lieu d'administration ?

Médicaments à prescription restreinte dans la catégorie « Médicaments Réservés à l'usage Hospitalier » (RH).

→ prescription par tout médecin hospitalier

et → administration en milieu hospitalier

- hospitalisation de jour
- hospitalisation complète



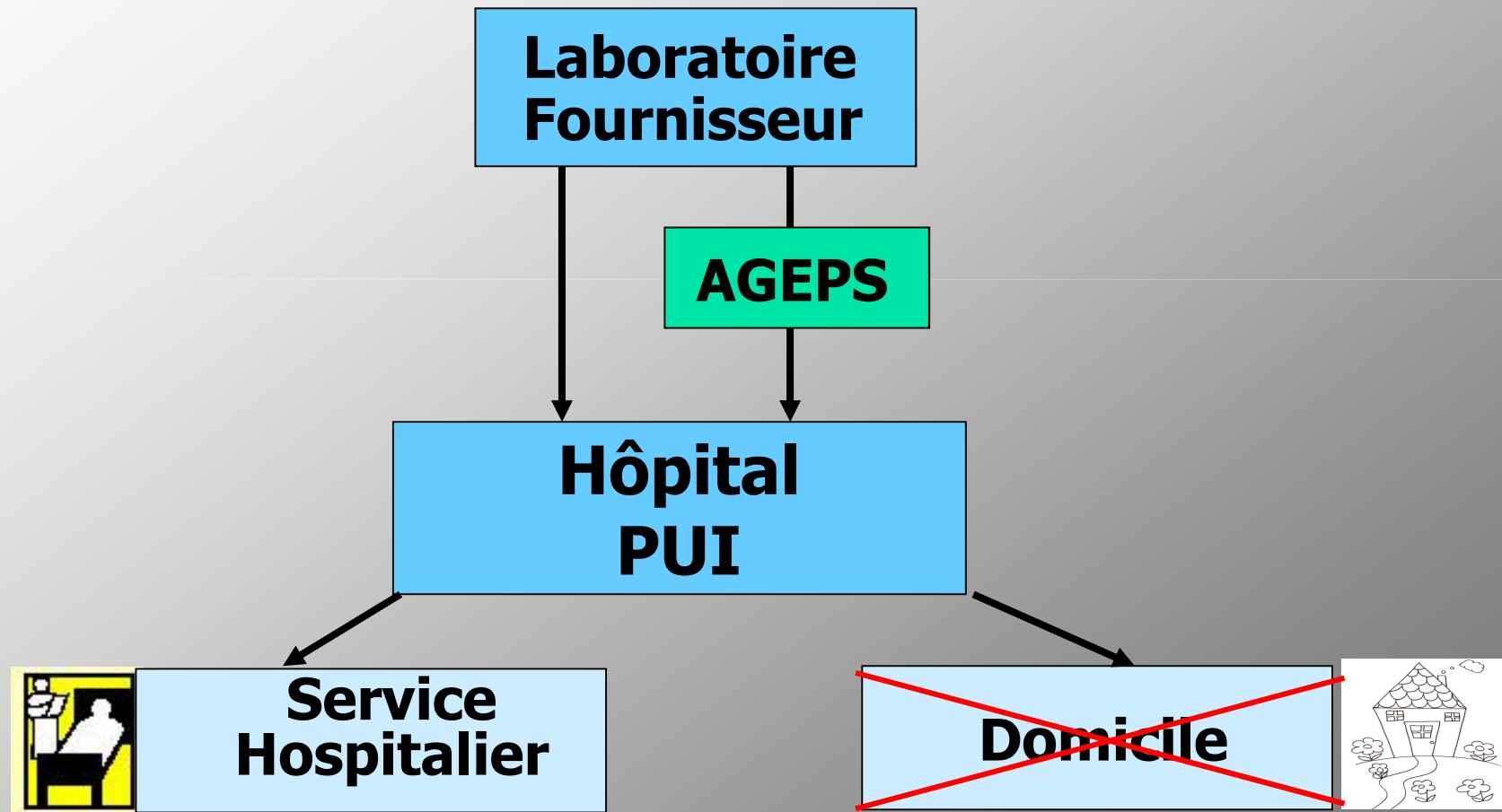
**Nb : l'administration de UPLYSO doit être prescrite par un médecin expérimenté dans le ttt de patients atteints de la MG.**

# Sur quel support prescrire ?

Prescription nominative :

Selon le modèle de votre l'hôpital (ou de l' HAD)

# Circuit du médicament



# Quel financement ?

A la charge de l'établissement dans lequel est admis le malade avec compensation par la dotation de financement des MIGAC



# Coût du traitement

**60 Unités/kg    2 Cures/mois    26 Cures/an**

Spécialité			Prix / unité
Uplyso ( 200 U)	760€		3,80€
Vpriv ( 400 U )		1691€	4,23€
Cerezyme ( 400 U )		1691€	4,23€

	Uplyso		Vpriv /	Cerezyme		
	Cure	Année	Cure	Année		Delta / An
<b>20 kg</b>	4 562€	114 050€	5 072€	126 800€		<b>12 750€</b>
<b>40 kg</b>	9 124€	228 100€	10 144€	253 600€		<b>25 500€</b>
<b>60 kg</b>	13 686€	342 150€	15 215€	380 375€		<b>38 225€</b>
<b>80 kg</b>	18 248€	456 200€	20 287€	507 175€		<b>50 975€</b>

# Coût du traitement

**60 Unités/kg    2 Cures/mois    26 Cures/an**

Spécialité			Prix / unité
Uplyso ( 200 U)	760€		3,80€
Vpriv ( 400 U )		1691€	4,23€
Cerezyme ( 400 U )		1691€	4,23€

	Uplyso		Vpriv /	Cerezyme		
	Cure	Année	Cure	Année		Delta / An
<b>20 kg</b>	4 562€	114 050€	5 072€	126 800€		<b>12 750€</b>
<b>40 kg</b>	9 124€	228 100€	10 144€	253 600€		<b>25 500€</b>
<b>60 kg</b>	13 686€	342 150€	15 215€	380 375€		<b>38 225€</b>
<b>80 kg</b>	18 248€	456 200€	20 287€ ZAVESCA	507 175€ 91 247€		<b>50 975€</b>

# CONCLUSION

- 4 médicaments disponibles
- Mise à disposition accélérée par la pénurie
- Recommandations CETG/AFSSAPS pour la prise en charge des patients atteints de la MG de type 1 ou 3 dans le contexte actuel de difficultés d'approvisionnement en 21 juillet 2010

Merci pour votre attention

# Circuit administratif d'un médicament

**ATU**



**AMM**



**CT**

**Taux de remboursement  
Agrément collectivités**



**CEPS**

**Prix fixé T2A  
et/ou prix de cession**

# Coût du traitement

- UPLYSO® 200 UI : 760,33€
- ZAVESCA 100 mg : 91 246€
- VPRIV® 400 UI : 1690,593€
- CERZYME® 400 UI : 1690,593€
  
- ZAVESCA 100 mg :  $83,33 \times 365 \times 3 = 91\ 246\text{€}$