

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
27 février 2019***Date d'examen par la Commission : 9 janvier 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 23 janvier 2019 a fait l'objet d'une audition le 27 février 2019***vestronidase alfa****MEPSEVII 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon contenant 5 ml de solution à diluer pour perfusion (CIP : 34009 550 578 6 4)**

Laboratoire ULTRAGENYX

| | |
|------------------------|---|
| Code ATC | A16AB18 (Enzyme) |
| Motif de l'examen | Inscription |
| Listes concernées | Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | « MEPSEVII est indiqué dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly). » |

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

| | |
|--|---|
| SMR | Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly). |
| ASMR | Sans objet. |
| ISP | MEPSEVII n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une efficacité reposant uniquement sur un critère biologique, à savoir la réduction de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate) avec MEPSEVII par rapport au placebo, après 24 semaines de traitement, sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent, - de l'absence de corrélation établie entre la réduction de l'excrétion urinaire de GAG et un bénéfice clinique, - du profil de tolérance de MEPSEVII caractérisé par des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité, qui sont des risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques, mais aussi des effets indésirables du type diarrhée, ataxie, confusion, douleur abdominale, vomissement, convulsion fébrile, - de la contrainte liée au mode d'administration en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines, - de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie des patients traités par MEPSEVII, <p>MEPSEVII n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly).</p> |
| Recommandations | <p>► Autre demande</p> <p>Considérant le besoin médical non couvert dans le traitement des manifestations non neurologiques de la MPS VII, la Commission encourage le laboratoire à poursuivre le développement de ce médicament chez des patients à un stade précoce de la maladie.</p> <p>Les résultats de l'étude observationnelle internationale, prospective, multicentrique et longitudinale sur les patients atteints de MPS VII (cf paragraphe 09.6), et toute autre donnée clinique d'efficacité chez des patients à un stade précoce de la maladie pourront justifier d'une réévaluation de MEPSEVII par la Commission.</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|--|
| AMM | Date initiale (procédure centralisée) : 23/08/2018 AMM sous circonstances exceptionnelles : demande de résultats à long terme sur l'efficacité et la tolérance du traitement par MEPSEVII et sur les caractéristiques des patients atteints de MPS VII (variabilité des manifestations cliniques, progression et histoire naturelle de la maladie à partir d'une source de données adéquates extraites du <i>Disease Monitoring Program of patients with mucopolysaccharidosis VII</i>). Plan de gestion des risques. |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Médicament en réserve hospitalière Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament orphelin (depuis le 21/03/2012) ATU nominative |
| Classification ATC | 2019 A Voies digestives et métabolisme A16 Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16A Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AB Enzymes A16AB18 Vestronidase alfa |

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité MEPSEVII 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (vestronidase alfa), sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly).

La vestronidase alfa est une forme recombinante de l'enzyme humaine, la bêta-glucuronidase, produite par culture cellulaire à partir de cellules ovariennes d'hamster chinois. La vestronidase alfa est internalisée dans les cellules par endocytose, via les récepteurs à mannose-6-phosphate (M6P). Elle contribue, avec les lysosomes, à éliminer les glycosaminoglycanes (GAG) accumulés dans les différents tissus, responsables du dysfonctionnement ou de l'arrêt fonctionnel des différents organes.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« MEPSEVII est indiqué dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être surveillé par un professionnel de santé spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de MPS VII ou de tout autre trouble métabolique héréditaire. L'administration de vestronidase alfa doit être effectuée par un professionnel de santé correctement formé et habilité à pratiquer des actes médicaux d'urgence. »

Posologie

La dose recommandée de vestronidase alfa est de 4 mg/kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines.

Pour limiter le plus possible le risque de réactions d'hypersensibilité, un antihistaminique non sédatif avec ou sans médicament antipyrétique doit être administré 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion (voir rubrique 4.4¹). La perfusion devra être évitée si le patient présente une maladie fébrile aiguë ou respiratoire au moment de l'administration.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de la vestronidase alfa chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.1¹).

Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité de la vestronidase alfa chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients.

Population pédiatrique

La posologie pour la population pédiatrique est la même que pour les adultes. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1¹. »

05 BESOIN MEDICAL

La MPS VII, ou maladie de Sly est une maladie autosomique récessive liée à un déficit en bêta-glucuronidase qui provoque une accumulation lysosomale de dermatane sulfate (DS), d'héparane sulfate (HS) et de chondroïtine sulfate (CS). Le gène codant la bêta-D-glucuronidase est localisé en 7q21-q22 et plus de 40 mutations ont été identifiées².

Il s'agit d'une maladie neuro-métabolique évolutive à symptomatologie très hétérogène^{3,4} et couvrant un large spectre de gravité pouvant aller de manifestations multisystémiques, précoces, sévères à une apparition des symptômes plus tardives avec une progression plus lent. Le pronostic est très sombre pour les formes à présentation anténatale, avec le plus souvent une mort fœtale in utero ou dans les jours suivants la naissance^{4,5}. Les principales manifestations associées aux formes sévères, ou plus lentement progressives mais avec atteinte sévère, sont d'ordre musculosquelettique, pulmonaire et cardiaque. Ces atteintes conduisent à une restriction importante de la mobilité, voire à un handicap total, à une insuffisance pulmonaire sévère, pouvant nécessiter une trachéotomie, et à des valvulopathies et cardiomyopathies.

Une excrétion urinaire accrue de glycosaminoglycan (GAG) (CS seulement ou CS+HS+DS) oriente le diagnostic qui repose sur la mise en évidence du déficit en bêta-D-glucuronidase dans les leucocytes ou les fibroblastes cultivés². La plupart des cas sont diagnostiqués en période anténatale⁶. L'âge médian d'apparition des premiers symptômes est le 1^{er} jour de vie et l'âge médian au diagnostic est de 11 mois⁴.

¹ Cf RCP de MEPSEVII

² Orphanet. Mucopolysaccharidose type 7 [en ligne]. [consulté le : 11/01/2018].

³ Montano AM., Lock-Hock N, Steiner RD et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). J Med Genet 2016;53(6):403-18.

⁴ Zielonka M, Garbade SF, Kolker S et al. Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis. Genet Med 2017;19(9):983-8.

⁵ National Organization for Rare Disorders. Mucopolysaccharidosis Type VII [en ligne]. Durham : NORD Member Organizations ; 2017 [consulté le : 15/01/2018]. Disponible sur : <https://rarediseases.org/rare-diseases/sly-syndrome/>

⁶ Haute Autorité de Santé - Groupement maladies héréditaires du métabolisme, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Mucopolysaccharidoses. 2016.

On distingue deux formes :

- une forme anténatale, avec anasarque foeto-placentaire non immune ;
- une forme plus lentement progressive avec atteinte sévère : dysmorphie, hernie, retard statural, hépatosplénomégalie, pieds bots, dysostose, hypotonie importante et troubles neurologiques, évoluant vers un déficit intellectuel profond en cas de survie.

Une étude rétrospective sur 56 patients atteints de MPS VII dans 11 pays a permis de documenter l'histoire naturelle de la maladie³. En incluant les cas publiés dans la littérature, les données de 143 patients ont été analysées. Le décès survient dans la moitié des cas avant l'âge d'un an, entre l'âge de 1 an et 15 ans pour 25% des cas³.

Les publications les plus récentes^{3,7} rapportent un large éventail d'estimation de la prévalence, entre 1/300 000 à 1/2 000 000 habitants ou 0,02 à 0,29/100 000 naissances vivantes. La prévalence estimée est inférieure à 1/1 000 000 (1 nouveau-né sur 250 000 environ)². La MPS VII est une affection très rare dont la population cible serait de l'ordre d'une vingtaine de patients en France (avis d'experts).

Actuellement, aucun traitement de la maladie n'existe. La prise en charge repose sur des soins de support multidisciplinaires et des traitements à visée symptomatique.

Par conséquent, il existe un besoin médical de disposer d'un médicament efficace et bien toléré dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly) visant à stabiliser ou retarder l'évolution de la maladie.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'y a pas d'autre médicament avec une AMM ou recommandé dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII.

06.2 Compareteurs non médicamenteux

Quelques cas cliniques de recours à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques pour les patients MPS VII ont été publiés dans la littérature, sans démonstration robuste d'efficacité et avec des résultats hétérogènes d'un patient à l'autre³.

► Conclusion

Il n'y a pas de compareteur cliniquement pertinent.

⁷ Khan, S. A., Peracha, H., Ballhausen, D., et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2017;121(3):227-40.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | Prise en charge | |
|-------------------------------|---|--|
| | Oui (préciser la date de début) / Non / Evaluation en cours | Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s) |
| Belgique, Italie, Royaume-Uni | Non | |
| Allemagne | Oui (1 ^{er} octobre 2018) | - |
| Espagne, Pays-Bas, Portugal | Evaluation en cours | |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques d'efficacité et de tolérance disponibles sur la vestronidase alfa figurent dans le tableau suivant :

| Description | Nombre de patients | Statut |
|--|--------------------|--|
| Etude 13-606A (NCT02097251/NR) ⁸ Traitement en ouvert avec la vestronidase alfa chez un patient avec une MPS VII à un stade avancé | 1 | Terminée (résultats non présentés dans le présent avis car un seul patient traité) |
| Etude UX003-CL201 (NCT01856218/2013-001152-35) ⁹ Etude de phase I/II, en ouvert Objectif : évaluer la tolérance, l'efficacité et la dose de vestronidase alfa chez les patients avec une MPS VII | 3 | Résultats intermédiaires à 12 semaines non présentés dans le présent avis en raison du faible effectif et de la méthodologie non comparative (Etude en cours). |
| Etude UX003-CL301 (NCT02230566/2014-005638-71) ¹⁰ Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance de vestronidase alfa chez les patients avec une MPS VII | 12 | Terminée (cf. paragraphe 8.1.1) |
| Etude UX003-CL202 (NCT02432144/2015-001875-32) ¹¹ Etude d'extension (sur 144 semaines) de l'étude de phase III, en ouvert Objectif : évaluer la tolérance de vestronidase alfa à long terme chez les patients avec une MPS VII | 12 | En cours, inclusion terminée (cf. paragraphe 8.3.1.2) |
| Etude UX003-CL203 (NCT02418455/2015-000104-26) Etude de phase II, non comparative Objectif : évaluation du traitement par vestronidase alfa chez les patients âgés de moins de 5 ans avec une MPS VII | 8 | En cours, inclusion terminée (cf. paragraphe 8.1.2) |

⁸ Fox JE., Volpe L, Bullaro J et al. First human treatment with investigational rhGUS enzyme replacement therapy in an advanced stage MPS VII patient. Mol Genet Metab 2015;114(2):203-8.

⁹ Jones SA, Ghosh A, Breen B et al. Enzyme replacement therapy (ERT) for mucopolysaccharidosis VII (MPS VII; Sly syndrome) reduces lysosomal storage in a 36-week phase 1/2 clinical study. Abstract. Molecular Genetics and Metabolism 2015;114:S11-S130.

¹⁰ Harmatz P, Whitley CB, Wang RY et al. A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease. Mol Genet Metab 2018;123(4):488-94.

¹¹ Wang RY, da Silva Franco JF and Harmatz PH. Sustained efficacy and safety of Vestronidase Alfa (rhGUS) enzyme replacement therapy in patients with MPS VII. Poster. 2018, World Symposium: San Diego CA.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude randomisée en double aveugle versus placebo

| REFERENCE | Etude UX003-CL301 ¹⁰ |
|---------------------------------|--|
| Objectif principal | Evaluer l'efficacité de vestronidase alfa chez les patients avec une MPS VII en termes de réduction de l'excrétion des GAG urinaires après 24 semaines de traitement par rapport à l'inclusion. |
| Méthode | Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. |
| Date, durée | Date de consentement du 1 ^{er} patient : 2 décembre 2014. Date de dernière visite du dernier patient : 4 mai 2016. |
| Cadre et lieu de l'étude | 4 centres aux Etats-Unis. |
| Population étudiée | <p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnostic confirmé de MPS VII basé sur un test enzymatique (dosage de l'enzyme glucuronidase des leucocytes ou des fibroblastes) ou un test génétique Excrétion élevée des GAG urinaires (> 3 fois la valeur moyenne normale pour l'âge [à la sélection]) Signes cliniques apparents d'une maladie d'accumulation lysosomale selon le jugement de l'investigateur, incluant au moins l'un des symptômes suivants : hypertrophie du foie et de la rate, limitations articulaires, obstruction des voies respiratoires ou problèmes pulmonaires, limitation de la mobilité chez les patients ambulatoires Age compris entre 5 et 35 ans inclus <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients ayant eu une greffe de moelle osseuse ou une transplantation de cellules souches réussies ou ayant un chimérisme détectable avec des cellules du donneur |
| Schéma de l'étude | <p>Randomisation (1:1:1:1) dans une des 4 séquences de traitement (groupes A, B, C et D) au cours desquelles le traitement par vestronidase alfa était instauré à des dates prédéfinies différentes, grâce à un cross-over réalisé en double aveugle (« blind start »)¹².</p> <p>Le concept d'instaurer le traitement par vestronidase alfa en aveugle permettait de prendre en compte la rareté des patients avec une MPS VII et d'optimiser le nombre limité de patients car tous contribuaient à l'évaluation de l'efficacité du traitement. Après avoir terminé l'étude, les patients éligibles pouvaient continuer le traitement par vestronidase alfa dans le cadre de l'étude d'extension en ouvert, actuellement en cours.</p> <p>Le diagramme illustre le schéma de l'étude sur une période de 48 semaines. Une barre rouge au-dessus indique « 48 semaines en double aveugle (N=12; 3/groupe) ». Les groupes sont représentés par des barres horizontales :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe A : 48 semaines de traitement par vestronidase alfa (barre violette). Groupe B : 8 semaines de placebo (barre blanche), puis 40 semaines de traitement par vestronidase alfa (barre violette). Le traitement commence à la semaine 8. Groupe C : 16 semaines de placebo (barre blanche), puis 32 semaines de traitement par vestronidase alfa (barre violette). Le traitement commence à la semaine 16. Groupe D : 24 semaines de placebo (barre blanche), puis 24 semaines de traitement par vestronidase alfa (barre violette). Le traitement commence à la semaine 24. <p>Des flèches indiquent les périodes « avant vs. après » le début du traitement pour chaque groupe. Une flèche à droite indique l'« Etude d'extension ».</p> |
| Traitements étudiés | <p>Groupe A : 4 mg/kg de vestronidase alfa IV toutes les 2 semaines pendant 48 semaines (dernière dose à la semaine 46)</p> <p>Groupe B : placebo IV toutes les 2 semaines pendant 8 semaines puis 4 mg/kg de vestronidase alfa IV toutes les 2 semaines pendant 40 semaines</p> <p>Groupe C : placebo IV toutes les 2 semaines pendant 16 semaines puis 4 mg/kg de vestronidase alfa IV toutes les 2 semaines pendant 32 semaines</p> <p>Groupe D : placebo IV toutes les 2 semaines pendant 24 semaines puis 4 mg/kg de vestronidase alfa IV toutes les 2 semaines pendant 24 semaines</p> |

¹² Dans chaque groupe, vestronidase alfa a débuté à un moment différent de l'étude, prédéfini lors de la randomisation, sans que le patient ou l'investigateur ne sache à quel moment commençait ou terminait le traitement par vestronidase alfa.

| | |
|---|---|
| | Dose de vestronidase alfa de 4 mg/kg par perfusion sur une durée de 4 heures. Durée de traitement par vestronidase alfa au minimum 24 semaines. |
| Critères de jugement | <p>Critère de jugement principal : Diminution de l'excrétion urinaire de GAG, à savoir le dermatane sulfate (DS), mesuré par LC-MS/MS, après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa par rapport à l'inclusion.</p> <p>Critères de jugement secondaires : A 24 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Score Multi-Domain clinical Responder Index (MDRI) qui comprend 6 critères : test de marche de 6 mn (6-MWT)¹³, capacité vitale forcée (CVF)¹⁴, antépulsion de l'épaule¹⁵, Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT)-2 (qui comprend la motricité fine et la motricité globale)¹⁶, acuité visuelle¹⁷ - Score Individualized Clinical Response (ICR)¹⁸ - Chaque critère du MDRI évalué séparément - Fatigue évaluée sur l'échelle multidimensionnelle "Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) » comportant 18 items notés de 0 à 4, soit un score total allant de 0 à 100. - Tolérance à 48 semaines. <p>Autres critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MPS HAQ (MPS Health Assessment Questionnaire¹⁹), CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), PROMIS HAQ (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Health Assessment Questionnaire) Score CGI (<i>Clinical Global Impression</i>) |
| Calcul du nombre de sujets nécessaires | Compte tenu du « blind-start » et des précédentes réductions des GAG urinaires observées, une population de 12 patients (3 patients par groupe) permettrait de rejeter l'hypothèse nulle avec une puissance de 88%. |
| Méthode d'analyse statistique | Hypothèse nulle testée : absence de réduction des GAG urinaires (dermatane sulfate). Analyse principale réalisée dans la population d'analyse globale. |
| Populations d'analyse | Population d'analyse globale et population de tolérance = ensemble des patients randomisés dans l'étude (population ITT) et ayant reçu au moins une dose de traitement ou de placebo |

Résultats

► Nombre et caractéristiques des patients inclus

Un total de 12 patients a été inclus (n=4 garçons et n=8 filles) et a terminé les 48 semaines de l'étude. Neuf patients étaient d'âge <18 ans et 3 patients étaient adultes. L'âge médian des patients était de 14,0 ans [min : 8 ans ; max : 25 ans], leur âge moyen lors du diagnostic était de 5,89 ans [min : -0,2 ; max : 16,0 ans]. Le poids et la taille étaient compris respectivement entre 15,1 kg et 101,1 kg, et 99 cm et 173,2 cm.

¹³ Diff. min. cliniquement importante : 23 mètres et une variation de 10% minimum par rapport à l'inclusion.

¹⁴ Diff. min. cliniquement importante : variation absolue de 5% ou relative de 10% par rapport à l'inclusion.

¹⁵ Diff. min. cliniquement importante : variation de 20° lors de mouvement passif d'amplitude articulaire de l'épaule.

¹⁶ Diff. min. cliniquement importante : précision pour la motricité fine : variation de 0,72. Dextérité manuelle : variation de 1,47. Motricité globale : équilibre : 0,57. Vitesse de course et agilité : 0,59

¹⁷ Diff. min. cliniquement importante : 3 lignes (corrigé, deux yeux)

¹⁸ Critère de réponse clinique individuel proposé par la FDA. A la randomisation, le clinicien demandait aux patients ou à leurs parents/soignants quels signes et symptômes de leur maladie interféraient le plus dans leur vie quotidienne. Les réponses étaient traduites par le critère d'évaluation clinique le plus approprié. La détermination de l'ICR était basée sur (mais non limitée à) :

1. Les préoccupations spécifiques rapportées par chaque patient ou parent/soignant ;
2. La capacité du patient à compléter de manière fiable l'évaluation ;
3. Le degré de l'atteinte du patient pour le critère d'intérêt considéré et la prise en compte des facteurs comportementaux, le développement du patient et son atteinte cognitive lors des visites de sélection et à la randomisation.

Le critère d'évaluation clinique ayant l'impact le plus important sur la vie quotidienne du patient et pouvant être rempli de façon fiable par celui-ci était sélectionné comme ICR.

¹⁹ Questionnaire spécifique aux MPS (déjà utilisé pour les MPS I, II, IVa et VI) évaluant l'invalidité avec un score composite de 3 items : l'autonomie (/10), la mobilité (/10) et le besoin d'assistance (/39). Plus le score est faible, moins le patient est invalide.

Les patients ont été inclus quelle que soit la sévérité de leurs atteintes physiques et cognitives, d'où des profils cliniques hétérogènes. Certains patients n'ont pas été en capacité de réaliser toutes les évaluations cliniques et ont été évalués sur d'autres critères, tels que la fatigue, la fonction cardiaque, le besoin en oxygène et l'autonomie dans les gestes de la vie quotidienne. Des déformations osseuses importantes étaient présentes chez la quasi-totalité des patients. Cinq patients avaient recours à un fauteuil roulant ou une aide à la marche plus de 50% du temps.

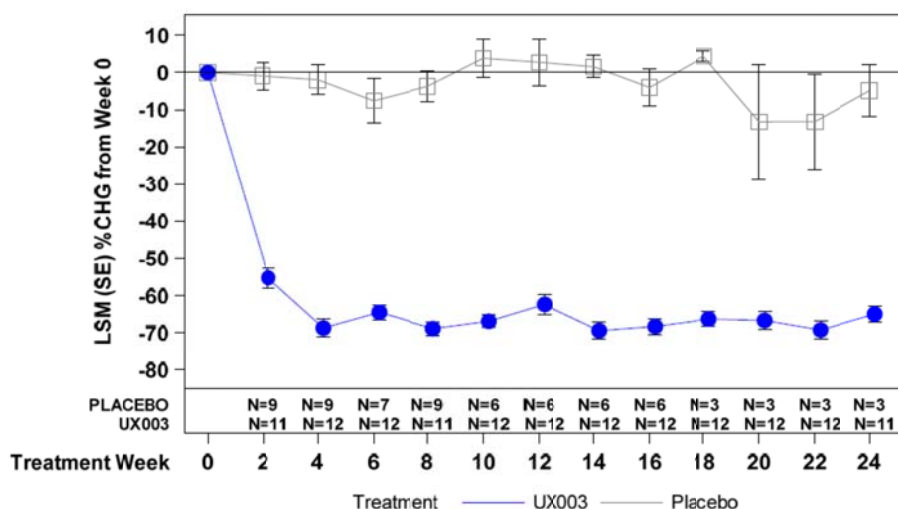
La quasi-totalité des patients avait une déficience cognitive, avec un retard de développement et au langage, et une déficience intellectuelle impactant leur capacité à réaliser certaines évaluations cliniques. Plus d'un quart des patients avait une affection touchant les valves cardiaques à l'inclusion. Huit patients (66,7%) avaient déjà reçu des traitements, le plus souvent des anti-inflammatoires et antirhumatismaux. Les autres traitements reçus étaient notamment les antiépileptiques, les traitements pour l'obstruction des voies respiratoires et les relaxants musculaires.

La durée moyenne de traitement par vestronidase alfa était de 36,0 semaines versus 15,8 semaines par le placebo. Le nombre moyen de perfusions de vestronidase alfa était de 17,9 versus 7,9 pour le placebo.

► Critère de jugement principal

Une réduction moyenne de $64,82\% \pm 2,47\%$ de l'excrétion des GAG urinaires (dermatane sulfate) a été observée après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa par rapport à l'inclusion. Cette réduction était significative dès 2 semaines de traitement et s'est maintenue jusqu'à 24 semaines de traitement (IC₉₅ [-69,66 ; -59,98], $p < 0,0001$).

Figure 1 : variation de l'excrétion des GAG urinaires après 24 semaines de traitement dans chaque groupe de traitement



A l'inclusion, le taux moyen de GAG urinaires (dermatane sulfate) était $27,5 \pm 7,74$ fois au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale. Après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa, ce taux moyen était $9,95 \pm 1,69$ fois au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale.

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

➤ Score MDRI

Parmi les 12 patients inclus dans l'étude, 6 ont eu une amélioration par rapport à l'inclusion, d'au moins 1 point du score MDRI²⁰ à 24 semaines de traitement (5 patients améliorés d'un point et un patient amélioré de 2 points). Les 6 patients améliorés étaient âgés de 11,4 ans, 13,3 ans, 14,7 ans, 16,4 ans, 22,4 ans et 25,2 ans (+2). Le score MDRI de 5 patients est resté inchangé. Un

²⁰ MDRI : Multi-Domain clinical Responder Index, qui comprend 6 critères : test de marche de 6 mn, capacité vitale forcée, antépulsion de l'épaule, BOT (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency)-2 (qui comprend la motricité globale et la motricité fine), acuité visuelle.

patient a eu une diminution d'un point de son score MDRI (ce patient avait une infection virale sous traitement par vestronidase alfa à la semaine 24).

Un total de 5 patients avec les atteintes plus sévères n'ayant pu réaliser l'ensemble des tests du score MDRI, le score MDRI maximal possible a été réduit du nombre de critères qui n'ont pu être évalués ou imputés à la semaine 24, soit 23 évaluations sur 72 (32%).

La variation moyenne du score MDRI à 24 semaines par rapport à l'inclusion était de +0,5 domaine ($\pm 0,8$, $p=0,0527$).

➤ **Sur chaque critère composant le score MDRI**

6-MWT : 3 patients en incapacité de marcher à l'inclusion n'ont pas pu réaliser ce test. La distance moyenne parcourue par les 9 patients évaluables sur ce critère à l'inclusion était de 259,3 m [min-max : 19 - 569 m]. La distance parcourue a augmenté en moyenne de 20,8 m (soit une différence inférieure à la différence minimale cliniquement importante) par rapport à l'inclusion chez les 8 patients capables physiquement et cognitivement de réaliser le test à la fois à l'inclusion et au moins une évaluation post inclusion.

Fonction pulmonaire : à l'inclusion, 9 patients sur 12 étaient trop jeunes ou avaient une atteinte cognitive trop importante pour réaliser le test spirométrique. Seuls 2 patients étaient évaluables sur ce critère à l'inclusion. Les résultats ne sont pas interprétables compte-tenu du faible nombre de données disponibles.

Antépulsion des épaules : la majorité des patients n'avait pas de restriction de l'amplitude de l'épaule à l'inclusion. Il n'a pas été mis en évidence un changement dans l'amplitude du mouvement de l'épaule après 24 semaines de traitement par rapport à l'inclusion.

Acuité visuelle : 5 patients sur 12 avaient une atteinte cognitive trop importante ne permettant pas de réaliser le test. Sept patients étaient en mesure de réaliser le test. Quatre patients ont eu une amélioration d'au moins 2 lignes pour un ou les 2 yeux. La variation moyenne pour l'acuité visuelle après 24 semaines de traitement par rapport à l'inclusion a été $1,0 \pm 0,63$ ligne pour l'œil gauche (non corrigé) et de $0,9 \pm 0,51$ ligne pour l'œil droit (non corrigé).

BOT-2 : à l'inclusion, 1 patient n'était pas en mesure de réaliser le test BOT-2 motricité fine et 5 patients le test BOT-2 motricité globale. Pour chaque échelle, la variation moyenne entre l'inclusion et après 24 semaines de traitement était faible. Plusieurs facteurs ont pu interférer sur la réalisation de ce test.

➤ **ICR**

Après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa, 3 patients sur 12 ont renseigné le critère ICR²¹, qui était le 6-MWT. Après 48 semaines de traitement par vestronidase alfa, 4 patients avaient rempli l'ICR. Tous les autres patients n'ont renseigné aucune variation sur leur ICR, excepté 1 patient ayant eu une infection virale à la semaine 24, pour lequel son ICR, qui était la fatigue, s'est dégradé puis amélioré à la visite suivante.

➤ **Fatigue**

Après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa, la variation moyenne sur le score de fatigue total par rapport à l'inclusion était de $3,4 \pm 2,64$, IC₉₅ [-1,8 ; 8,6] sur l'échelle de fatigue multidimensionnelle PedsQL (score initial : 64,5 (15,91) – score à 24 semaines : 67,9 (22,71)).

²¹ Basé sur la sélection d'un seul critère évalué à un temps t.

8.1.2 Etude non comparative chez les enfants âgés de moins de 5 ans

► Méthode de l'étude

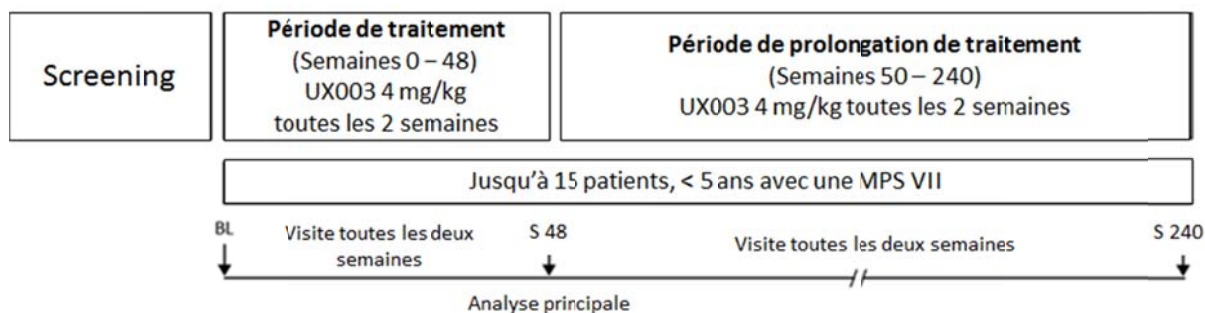
Une étude de phase II, multicentrique²², non comparative, ouverte a évalué la tolérance et l'efficacité du traitement par vestronidase alfa sur la base de la réduction de l'excrétion des GAG urinaires de patients avec une MPS VII, âgés de moins de 5 ans. La vitesse de croissance et l'hépatosplénomégalie ont également été évaluées. Le jeune âge des patients ne permettait pas une évaluation sur les mêmes critères que ceux de l'étude de phase III.

Les patients inclus avaient un diagnostic confirmé de MPS VII basé sur un test enzymatique (dosage de l'enzyme glucuronidase des leucocytes ou des fibroblastes) ou un test génétique. Les patients ayant déjà été exposés à vestronidase alfa pouvaient être inclus dans l'étude à la discrétion de l'investigateur. Tout patient ayant bénéficié d'une greffe de moelle ou de cellules souches ne pouvait pas être inclus dans l'étude.

Il était prévu d'inclure jusqu'à 15 patients, avec si possible, 5 patients présentant une anasarque foeto-placentaire non-immune.

La durée de traitement prévue était de 48 semaines, avec la possibilité de continuer le traitement au cours d'une période d'extension sur 240 semaines. La durée maximale de traitement était de 5 ans. Les patients recevaient la vestronidase alfa à la posologie de 4 mg/kg en perfusion de 4 heures toutes les 2 semaines.

Figure 2 : schéma de l'étude UX003-CL203 en pédiatrie



Le 1^{er} patient a été inclus le 21/07/2015. Il était possible de réaliser des analyses à tout moment de l'étude, avec une analyse principale prévue à la semaine 48. Les résultats présentés ci-après sont ceux d'une analyse réalisée le 13/07/2017, l'étude étant toujours en cours.

► Nombre et caractéristiques des patients inclus

Un total de 8 patients (dont 5 garçons 62,5%) a été inclus dans l'étude, dont 5 ont terminé la période de traitement de 48 semaines et ont été inclus dans la phase d'extension. Les 3 autres patients avaient réalisé au moins la visite à la semaine 24.

L'âge moyen des patients à l'inclusion dans l'étude était de 3,25 ans ($\pm 1,20$). Les patients avaient été diagnostiqués avec une MPS VII au plus tôt à la naissance et au plus tard à l'âge de 3,5 ans. L'âge moyen des patients au diagnostic était de 1,41 an ($\pm 1,20$). Le taux de GAG urinaires à l'inclusion était au moins 11 fois supérieur à la borne supérieure de la valeur normale.

Tous les patients inclus avaient des antécédents médicaux compliqués caractéristiques des patients avec une MPS VII. Trois patients avaient des antécédents d'anasarque foeto-placentaire non-immune. Avant d'être inclus dans l'étude, les patients avaient reçu uniquement des traitements symptomatiques, sauf un patient qui avait déjà été traité par vestronidase alfa à partir de l'âge de 5,5 mois²³. L'exposition moyenne à la vestronidase alfa était de 60,3 semaines [min 26- max 102].

²² 5 centres situés aux Etats-Unis, en Espagne et au Portugal.

²³ Ce patient a été traité par vestronidase alfa à la dose de 2 mg/kg toutes les 2 semaines entre le 2/09/2014 et le 30/12/2014, puis à la dose de 4 mg/kg toutes les 2 semaines entre le 13/01/2015 et le 3/11/2015 avant d'être inclus dans l'étude UX003-CL203. Il n'y a pas eu d'interruption de traitement au moment de son inclusion dans l'étude UX003-CL203.

✓ **Réduction de l'excrétion des GAG urinaires**

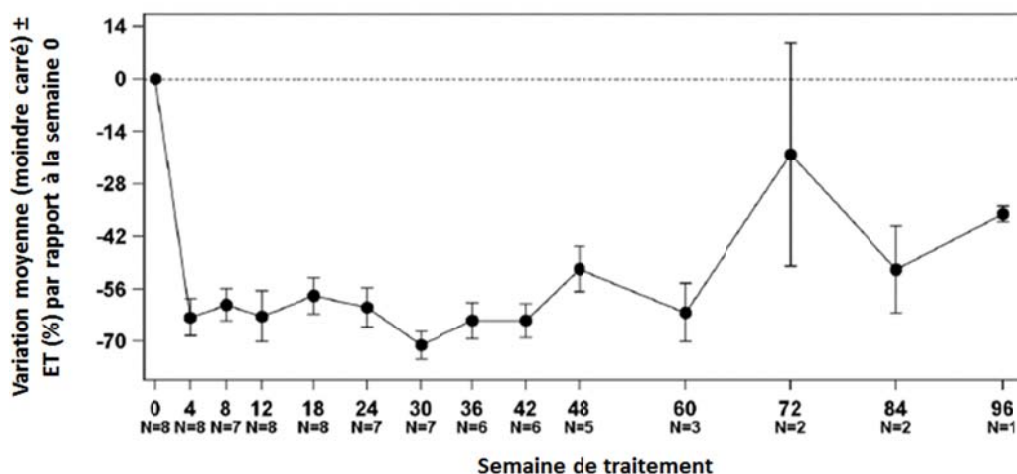
A l'inclusion, le taux de GAG urinaire (DS) évalué par LC-MS/MS était compris entre 11 fois à 47 fois au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale. Sous traitement par vestronidase alfa, une réduction rapide et marquée des GAG urinaires a été observée. La réduction moyenne des GAG urinaires était de 63,52% ± 4,90% entre l'inclusion et la semaine 4. Cette réduction s'est maintenue tout au long du traitement. La réduction moyenne à la semaine 48 par rapport à l'inclusion était de 50,61% ± 5,996%.

Tableau 1 : variation (%) de l'excrétion urinaire des GAG (DS) par rapport à l'inclusion

| Vestronidase alfa N=8 | Variation (%) par rapport à l'inclusion |
|---|---|
| Semaine 4 N évalué Moyenne ± ET [IC ₉₅] p | 8 -63,52% ± 4,902% -73,13 ; -53,92 <0,0001 |
| Semaine 24 N évalué Moyenne ± ET [IC ₉₅] p | 7 -60,91% ± 5,237% -71,17 ; -50,64 <0,0001 |
| Semaine 48 N évalué Moyenne ± ET [IC ₉₅] p | 5 -50,61% ± 5,996% -62,36 ; -38,86 <0,0001 |

ET : écart-type

Figure 3 : variation (%) de l'excrétion des GAG urinaires (DS) par rapport à l'inclusion



✓ **Croissance et poids**

Les données disponibles chez 5 patients avant la mise sous traitement par vestronidase alfa indiquent une vitesse de croissance moyenne de 5,06 ± 1,885 cm/an au cours des 2 années précédant l'inclusion et de 4,09 ± 1,383 cm/an au cours de l'année précédant l'inclusion (4 patients évalués). Après le début du traitement par vestronidase alfa, la vitesse moyenne était de 7,33 ± 1,385 cm/an (8 patients évalués). Pour rappel, la croissance de l'enfance est plus lente et décroît progressivement jusqu'à la puberté (7 cm/an à 4 ans et 4,5 cm/an à 12 ans)²⁴. Le poids moyen à l'inclusion était de 14,16 ± 0,791 kg (7 patients évalués). Après 48 semaines, le poids moyen des patients était de 14,62 ± 0,770 (5 patients évalués).

²⁴ Société française d'endocrinologie. Item 36 – Retard de croissance staturo-pondérale.

✓ Hépatosplénomégalie

A l'inclusion, la taille moyenne du foie de 6 patients évalués était de $10,70 \pm 1,138$ cm. A la semaine 48, la taille moyenne du foie de 4/6 patients évalués était de $9,63 \pm 1,439$ cm (contre $10,68 \pm 1,464$ cm à l'inclusion).

A l'inclusion, la taille moyenne de la rate chez les 6 patients évalués était de $7,82 \pm 0,659$ cm. A la semaine 48, la taille moyenne de la rate chez les 5 patients évalués était de $7,38 \pm 0,746$ cm (contre $7,86 \pm 0,727$ cm à l'inclusion).

08.2 Qualité de vie

Dans l'étude versus placebo, les soignants de 10 patients et 2 adultes ont rempli le questionnaire MPS HAQ. Les patients ont eu des améliorations sur le score MPS HAQ après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa, en particulier au niveau des domaines « manger / boire » ($-0,5 \pm 0,23$, IC95% [-1,0, 0,0]) et mouvement ($-0,6 \pm 0,30$, IC95% [-1,2, 0,0]) du score MPS HAQ.

Les soignants de 4 patients et 2 adultes ont rempli le questionnaire PROMIS HAQ²⁵. Une amélioration sur le score de santé du questionnaire PROMIS HAQ a été observée avec une variation moyenne de $-31,7 \pm 8,30$, IC95% [-47,9, -15,4] à 24 semaines par rapport à l'inclusion. Le score de douleur a évolué de $+2,1 \pm 9,02$, IC95% [-15,6, 19,8] à 24 semaines par rapport à l'inclusion. Les soignants de 6 patients ont rempli le questionnaire CHAQ. Le score de douleur évalué par les parents a évolué de $3,2 \pm 5,88$, IC95% [-8,4, 14,7].

Après 24 semaines de traitement, la variation moyenne du score CGI était de $+1,3 \pm 0,39$ sous vestronidase alfa versus $+0,8 \pm 0,55$ sous placebo (différence moyenne de $+0,4 \pm 0,42$). Un nombre plus important de patients a eu une amélioration du score CGI à 48 semaines (9 patients) par rapport à ceux n'ayant pas eu de changement de leur score CGI (3 patients) à la semaine 48. Aucun patient n'a eu de dégradation de son score CGI.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude randomisée en double aveugle versus placebo

Les patients ont tous eu au moins un événement indésirable (EI) au cours de la période placebo et au cours de la période de traitement par vestronidase alfa. Deux patients ont présenté un EI grave (EIG) au cours de la période de traitement par vestronidase alfa. La réaction anaphylactique est le seul EI de grade 3 rapporté par un patient au cours de l'étude. La quasi-totalité des EI rapportés par les patients au cours de la période placebo ou de la période de traitement par vestronidase alfa était de grade 1 ou de grade 2.

Au cours de la période placebo, 3 patients ont présenté un EI considéré comme lié au traitement placebo. Au cours de la période de traitement par vestronidase alfa, 8 patients ont présenté un EI considéré comme lié au traitement.

Aucun patient n'a arrêté l'étude ni son traitement suite à un EI.

Tableau 2 : tolérance générale (étude versus placebo)

| Effets indésirables n (%) | Période placebo N=9 | Période vestronidase alfa N=12 |
|--|------------------------|-----------------------------------|
| Patient avec au moins un EI | 9 (100,0) | 12 (100,0) |
| Patient avec au moins un EI considéré comme lié au traitement | 3 (33,3) | 8 (66,7) |
| Patient avec au moins un EIG | 0 (0,0) | 2 (16,7) |
| Réaction anaphylactique | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| Lésions cérébrales | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| Décès | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Patient avec au moins un EI ayant conduit à l'arrêt de l'étude par le patient ou à l'arrêt du traitement | 0 (0,0) | 0 (0,0) |

²⁵ Pour les 3 échelles, des scores plus faibles indiquent une amélioration et une meilleure indépendance fonctionnelle.

Les EI les plus fréquemment rapportés par les patients dans le groupe vestronidase alfa étaient du type infection respiratoire haute (41,7% des patients versus 33,3% dans le groupe placebo), d'extravasation au site de perfusion (33,3% des patients versus 11,1% dans le groupe placebo), d'éruption cutanée (25,0% des patients versus 11,1% dans le groupe placebo), de diarrhée (25,0% des patients versus 0% dans le groupe placebo), et de réaction anaphylactique (16,7% des patients versus 0% dans le groupe placebo).

Tableau 3 : événements indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10% des patients)

| Effets indésirables (n (%)) | Période placebo | | Période traitement par vestronidase alfa | |
|---|-------------------------------|---------|--|---------|
| | N=9 (Patient-années : 2,7) | | N=12 (Patient-années : 8,3) | |
| | n (%) | n° (r) | n (%) | n° (r) |
| Infection respiratoire haute | 3 (33,3) | 3 (1,1) | 5 (41,7) | 6 (0,7) |
| Douleur aux extrémités | 3 (33,3) | 3 (1,1) | 4 (33,3) | 5 (0,6) |
| Extravasation au site de perfusion | 1 (11,1) | 1 (0,4) | 4 (33,3) | 4 (0,5) |
| Toux | 2 (22,2) | 2 (0,7) | 3 (25,0) | 3 (0,4) |
| Vomissement | 2 (22,2) | 3 (1,1) | 3 (25,0) | 3 (0,4) |
| Eruption cutanée | 1 (11,1) | 2 (0,7) | 3 (25,0) | 3 (0,4) |
| Diarrhée | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (25,0) | 3 (0,4) |
| Réaction anaphylactique | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (16,7) | 2 (0,2) |

n : nombre de patients ; *n°* : nombre d'événements ; *r* : taux d'événements ajusté par l'exposition (*n°/patient-années*).

Le nombre de patients ayant rapporté au moins un EI considéré comme lié au traitement était de 8 (66,7%) sous traitement par vestronidase alfa versus 3 patients (33,3%) sous placebo. Les EI liés au traitement avec vestronidase étaient du type réaction anaphylactique (2/12 patients), ataxie, confusion, diarrhée, extravasation ou œdème au site de perfusion, œdème périphérique, prurit, éruption cutanée, incontinence urinaire (1 patient pour chaque type d'EI). Les deux réactions anaphylactiques n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement.

Tableau 4 : événements indésirables considérés comme liés au traitement

| Événements indésirables (n (%)) | Période placebo N=9 | Période traitement par vestronidase alfa N=12 |
|--|------------------------|--|
| Patient avec au moins un EI considéré comme lié au traitement | 3 (33,3) | 8 (66,7) |
| Réaction anaphylactique | 0 (0,0) | 2 (16,7) |
| Ataxie | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| Contusion | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| Diarrhée | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| Extravasation au site de perfusion | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| Œdème au site de perfusion | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| Œdème périphérique | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| Prurit | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| Eruption cutanée | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| Incontinence urinaire | 0 (0,0) | 1 (8,3) |
| Augmentation de la température corporelle | 1 (11,1) | 0 (0,0) |
| Diminution de l'appétit | 1 (11,1) | 0 (0,0) |
| Eruption maculaire | 1 (11,1) | 0 (0,0) |

Aucun patient n'a présenté d'EI ayant conduit à son retrait de l'étude ou à l'arrêt du traitement par vestronidase alfa.

Deux patients ont présenté chacun un EIG au cours de l'étude. Le premier patient a présenté un EI de grade 3 considéré comme lié au traitement : une réaction anaphylactique, rapportée au cours de la 1^{ère} heure d'administration de vestronidase alfa et suite à une vitesse de perfusion (bolus)

anormalement élevée. L'événement a été pris en charge et s'est résolu. Le deuxième patient a présenté un EI de grade 2 non considéré comme lié au traitement (lésion cérébrale suite à la chute du patient de son lit). Ces 2 patients ont continué à recevoir leur traitement et ont terminé l'étude. Aucun patient n'est décédé au cours de l'étude.

Sous placebo, 2 patients sur 9 (22,2%) ont rapporté une réaction à la perfusion (inconfort au site d'injection et augmentation de la température corporelle). Sous traitement par vestronidase alfa, 8 patients sur 12 (66,7%) ont présenté une réaction à la perfusion, principalement en lien avec le cathéter (extravasation ou gonflement au site de perfusion et gonflement périphérique). La majorité des réactions à la perfusion avait un grade de sévérité faible ou modéré, avec une seule réaction à la perfusion de grade 3 liée au traitement (réaction anaphylactique secondaire à une erreur de vitesse de perfusion).

Tous les événements de réaction à la perfusion se sont résolus après une interruption de traitement (n=9 patients) ou sans intervention. Aucun patient n'a arrêté prématurément son traitement, ni l'étude suite à une réaction à la perfusion.

Sur les 215 perfusions de vestronidase alfa administrées au cours de l'étude, 2 perfusions (0,9%) ont été associées à une réaction d'hypersensibilité chez 2 patients : 1 patient avec une réaction anaphylactique de grade 3 considérée comme liée au traitement suite à l'administration trop rapide du traitement au cours de la 1^{ère} heure de perfusion et 1 patient avec une réaction anaphylactique de grade 1 considérée comme liée au traitement au cours de la première dose de vestronidase alfa.

8.3.1.2 Etude d'extension

A la date d'analyse, 10 patients initialement inclus dans l'étude comparative versus placebo avaient été inclus dans l'étude d'extension. L'exposition moyenne était de 47,5 semaines [min 2, max 77]. Tous les patients ont été traités pendant au moins 1 an (sauf 1 patient qui a reçu seulement une 1^{ère} dose. L'ensemble des patients (n=10) a présenté au moins un EI, dont les plus fréquemment rapportés étaient les infections et les infestations (n=9, 90%), les affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (n=6, 60%) les affections de la peau et du tissu sous-cutané (n=6, 60%), et les affections gastro-intestinales (n=5, 50%). Un total de 4 patients a rapporté au moins un EIG (40%), dont 1 seul patient un EIG considéré comme lié au traitement. Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés étaient les affections de la peau et du tissu sous-cutané (n=3, 30%) et les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=2, 20%). Deux patients ont rapporté une urticaire considérée comme possiblement lié au traitement (grade 1). Un autre patient a rapporté une urticaire considérée comme probablement lié au traitement (grade 2). Six patients ont rapporté au moins une réaction à la perfusion (au cours de 22 perfusions différentes, soit 7,2% de la totalité des perfusions). Tous les événements de réaction à la perfusion étaient de grade 1 ou 2 et se sont résolus après un traitement ou spontanément. Aucune réaction à la perfusion n'a conduit à l'arrêt du traitement. Aucun patient n'a présenté d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou à l'arrêt de l'étude par le patient. Aucun patient n'est décédé au cours de cette étude d'extension.

8.3.1.3 Etude dans la population pédiatrique

La majorité des patients (7/8) a présenté au moins un EI au cours du traitement par vestronidase. Un quart des patients a présenté au moins un EIG. La proportion de patients ayant présenté au moins un EI ou un EIG considéré comme lié au traitement était respectivement de 50% (n=4) et de 12,5% (n=1). Aucun patient n'a présenté d'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ou à l'arrêt de l'étude par le patient. Aucun patient n'est décédé au cours de l'étude.

Les EI les plus fréquemment rapportés par SOC étaient les infections et les infestations (n=6, 75%), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=5, 62,5%), les affections musculosquelettiques et systémiques (n=5, 62,5%), les affections de la peau et du tissu sous-cutané (n=4, 50%), les affections du système nerveux (n=4, 50%), et les affections gastro-intestinales (n=4, 50%).

Un total de 4 patients (50%) ont rapporté au moins un EI considéré comme lié au traitement, du type douleur abdominale, diarrhée, vomissement, convulsion fébrile et réaction anaphylactique de grade 1. Deux patients ont présenté un EIG, dont un seul considéré comme lié au traitement du

type convulsion fébrile (apparu environ 3 jours après la vaccination DTP du patient). Un total de 3 patients ont présenté au moins une réaction à la perfusion (au cours de 5 perfusions, soit 2,5% de la totalité des perfusions). Les événements de réaction à la perfusion étaient tous de grade 1 ou 2 et ont été résolus soit après un traitement ou spontanément.

8.3.2 Données issues des PSUR

Sans objet.

8.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables ont été évalués d'après l'exposition, dans le cadre de quatre essais cliniques, de 23 patients âgés de 5 mois à 25 ans, ayant reçu des doses de vestronidase alfa jusqu'à 4 mg/kg une fois toutes les deux semaines pendant une durée maximale de 132 semaines. Dix-neuf patients étaient mineurs (âgés de moins de 18 ans).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les 23 patients traités par la vestronidase alfa lors des quatre essais cliniques étaient les suivants : réaction anaphylactoïde (13 %), urticaire (13 %), gonflement au site de perfusion (13 %), extravasation au site de perfusion (8,7 %), prurit (8,7 %), diarrhée (8,7 %) et rash (8,7 %). La plupart des effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Parmi les effets indésirables enregistrés, un cas de convulsion fébrile a été observé chez un patient (4,3 %) ; le patient s'est rétabli sans séquelles. »

8.3.4 Données issues d'autres sources

8.3.4.1 Plan de gestion des risques

| | |
|--------------------------------------|---|
| Risques identifiés importants | Réaction à la perfusion (y compris réactions d'hypersensibilité) |
| Risques potentiels importants | Compression des racines cervicales ou spinales Immunogénicité |
| Informations manquantes | Patients avec une insuffisance hépatique Patients avec une insuffisance rénale Femme enceinte ou allaitante Utilisation à long terme |

08.4 Données d'utilisation/de prescription

MEPSEVII a fait l'objet de 3 ATU nominatives (n= 1 patiente de 27 ans, n= 1 patiente âgée de 4 mois (toujours en cours de traitement) et n=1 patient âgé de 1 an, traité pendant un an avant une greffe puis quelques mois post greffe avant que le traitement ne soit arrêté à la demande des parents. Le laboratoire ne dispose pas de donnée clinique pour ces patients.

08.5 Résumé & discussion

8.5.1 Efficacité

Les données d'efficacité de MEPSEVII, traitement enzymatique substitutif indiqué dans les manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ou maladie de Sly), reposent sur une étude de phase III, comparative versus placebo et son extension. Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, versus placebo sur la diminution, par rapport à l'inclusion, de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate, mesuré par LC-MS/MS) après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa. Les patients, randomisés dans 4 groupes,

débutaient leur traitement par vestronidase alfa à des dates prédéfinies différentes, grâce à un cross-over réalisé en double aveugle (« blind start »).

Un total de 12 patients a été inclus (n=4 garçons et n=8 filles) et a terminé les 48 semaines de l'étude. Neuf patients étaient âgés de moins de 18 ans et 3 patients étaient adultes [âge moyen 14,0 ans, min.-max. : 8 – 25 ans]. Les patients avec une MPS VII ont été inclus quelle que soit la sévérité de leurs atteintes physiques et cognitives, d'où des profils cliniques hétérogènes, avec des patients sévèrement atteints, reflet d'une maladie avancée (notamment des déformations osseuses importantes étaient présentes chez la quasi-totalité des patients, 3 patients étaient en incapacité de marcher à l'inclusion).

La durée moyenne de traitement par vestronidase alfa a été de 36,0 semaines versus une durée moyenne de prise du placebo de 15,8 semaines. Le nombre moyen de perfusions de vestronidase alfa a été de 17,9 versus 7,9 pour le placebo.

Le critère de jugement principal a mis en évidence une réduction moyenne de $64,82\% \pm 2,47\%$ de l'excrétion des GAG urinaires (dermatane sulfate) après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa par rapport à l'inclusion. Cette réduction significative dès 2 semaines de traitement, s'est maintenue jusqu'à 24 semaines de traitement (IC95% [-69,66 ; - 59,98], $p < 0,0001$). A l'inclusion, le taux moyen de GAG urinaires (dermatane sulfate) était 27 fois ($\pm 7,74$) au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale. Après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa, ce taux moyen était environ 10 fois ($\pm 1,69$) au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale.

Les critères de jugement secondaires comprenaient le score Multi-Domain clinical Responder Index (MDRI) comportant 6 critères²⁶, le score ICR (Individualized Clinical Response) et la fatigue. Parmi les 12 patients inclus dans l'étude, la moitié a eu une amélioration par rapport à l'inclusion, d'au moins 1 point de leur score MDRI à 24 semaines de traitement (5 patients améliorés d'un point et un patient de 2 points), 5 patients ont vu leur score inchangé et 1 patient a eu une diminution d'un point de son score MDRI.

Le résultat du test de marche de 6 minutes a été inférieur à la différence minimale cliniquement pertinente attendue, avec une distance moyenne parcourue par les patients augmentée en moyenne de 20,8 m par rapport à l'inclusion chez les 8 patients évaluable (sur 12 inclus). Les résultats sur les 5 autres critères sont difficilement interprétables (en raison du faible nombre de patients évalués et/ou impossibilité de réaliser le test).

Une étude pédiatrique non comparative a inclus 8 patients, dont 5 ont terminé la période de traitement de 48 semaines et ont été inclus dans une phase d'extension. Les 3 autres patients avaient réalisé au moins la visite à la semaine 24. L'âge moyen des patients à l'inclusion dans l'étude a été de $3,25 \pm 1,20$ ans. Les patients avaient été diagnostiqués pour leur MPS VII au plus tôt à la naissance et au plus tard à l'âge de 3,5 ans. L'âge moyen des patients au diagnostic était de $1,41 \pm 1,20$ an. Le taux de GAG urinaire à l'inclusion était au moins 11 fois supérieur à la borne supérieure de la valeur normale.

Sous traitement par vestronidase alfa, une réduction rapide et marquée des GAG urinaires a été observée. La réduction moyenne des GAG urinaires a été de $63,52\% \pm 4,90\%$ entre l'inclusion et la semaine 4. Cette réduction s'est maintenue tout au long du traitement. La réduction moyenne à la semaine 48 par rapport à l'inclusion a été de $50,61\% \pm 5,996\%$ sur les 5 patients évalués à ce terme.

8.5.2 Tolérance

Le profil de tolérance de MEPSEVII est caractérisé par des événements du type : réaction anaphylactoïde, urticaire, gonflement ou extravasation au site de perfusion, prurit, diarrhée et rash.

²⁶ 6-MWT, capacité vitale forcée (CVF), antépulsion de l'épaule, BOT (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency)-2 (motricité globale et motricité fine), acuité visuelle.

La plupart des effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Les réactions à la perfusion (y compris réactions d'hypersensibilité) sont des risques importants identifiés du plan de gestion des risques.

8.5.3 Discussion

La Commission souligne la qualité méthodologique de l'étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo réalisée dans cette maladie très rare. La comparaison au placebo est justifiée dans la mesure où aucun traitement de cette maladie n'est disponible.

Les résultats de cette étude sur 24 semaines ayant inclus un total de 12 patients avec une maladie avancée mettent en évidence une efficacité sur un critère de jugement principal biologique, à savoir la réduction de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate) avec MEPSEVII par rapport au placebo. Toutefois, après 24 semaines de traitement, le taux de GAG restait encore 10 fois au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale. Par ailleurs, la diminution de l'excrétion urinaire des GAG n'est pas corrélée à une amélioration clinique. Comme l'enzyme ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, MEPSEVII n'a pas d'efficacité sur les symptômes neurologiques qui sont une composante importante de la maladie, ce qui est regrettable. L'hétérogénéité des patients inclus et la sévérité de leur maladie n'a pas permis de mettre en évidence une amélioration clinique importante (impossibilité de réaliser les tests dans un certain nombre de cas). Ainsi, la Commission regrette que l'étude n'ait pas porté sur des patients moins sévèrement atteints. Au vu des caractéristiques de l'évolution de la maladie, la Commission regrette que l'on ne dispose pas de données d'efficacité avec une durée plus importante d'utilisation de MEPSEVII. Le profil de tolérance de MEPSEVII est caractérisé par des réactions liées à la perfusion, (y compris des réactions d'hypersensibilité) qui sont des risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques, mais les études cliniques mettent aussi en évidence des EI du type diarrhée, ataxie, confusion, douleur abdominale, vomissement, convulsion fébrile.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact de MEPSEVII sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Compte tenu de son mode d'administration, un impact sur l'organisation des soins peut être attendu, mais on ne dispose d'aucune donnée permettant de l'évaluer.

En conséquence, MEPSEVII n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical non couvert identifié.

08.6 Programme d'études

Le laboratoire met en place une étude observationnelle internationale, prospective, multicentrique²⁷ et longitudinale (disease monitoring program [DMP]) (étude UX003-CL401 (MPS VII DMP)), portant sur environ 35 patients diagnostiqués avec une MPS VII, traités ou non par MEPSEVII. Les patients n'auront accès au MEPSEVII qu'à travers un usage commercial autorisé ou des programmes d'utilisation nominative. Les objectifs sont de :

- caractériser la présentation et la progression de la maladie MPS VII au cours du temps chez les patients traités ou non par MEPSEVII,
- évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de MEPSEVII,
- étudier de façon prospective l'évolution longitudinale au fil du temps des biomarqueurs, des évaluations cliniques, des mesures des résultats déclarés par le patient/soignant et d'autres facteurs prédictifs possibles de la progression et de la mortalité de la maladie.

²⁷ 15 sites prévus dans le monde (États-Unis, France, Portugal, Allemagne, Pays-Bas, Espagne, Turquie, Brésil).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La MPS VII est une maladie multi systémique qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque patient, dont les objectifs principaux sont :

- l'amélioration ou le ralentissement de l'évolution multi systémique de la maladie ;
- l'amélioration de la qualité de vie et de l'insertion sociale, scolaire ou professionnelle du patient.

Le recours à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) n'est pas mentionné dans le PNDS pour les patients MPS VII. Aucune étude n'a démontré l'effet d'une TCSH chez ces patients. Seuls quelques cas cliniques ont été publiés dans la littérature, sans démonstration robuste, et avec des résultats hétérogènes d'un patient à l'autre²⁸. D'après avis d'expert, celle-ci était parfois réalisée à défaut d'alternative, dans certaines situations uniquement car il s'agit d'un traitement lourd et contraignant, nécessitant un traitement par chimiothérapie, et en cas de donneur compatible.

Place de MEPSEVII dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de la démonstration d'une efficacité reposant uniquement sur un critère biologique, à savoir la réduction de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate) avec MEPSEVII par rapport au placebo, après 24 semaines de traitement, sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent,
- de l'absence de corrélation établie entre la réduction de l'excrétion urinaire de GAG et un bénéfice clinique,
- du profil de tolérance de MEPSEVII caractérisé par des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité, qui sont des risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques, mais aussi des effets indésirables du type diarrhée, ataxie, confusion, douleur abdominale, vomissement, convulsion fébrile,
- de la contrainte liée au mode d'administration en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie des patients traités par MEPSEVII,

MEPSEVII n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly).

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

²⁸ Montano AM, Lock-Hock N, Steiner RD et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). J Med Genet 2016; 53(6):403-18.

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

010.1 Service Médical Rendu

► La MPS VII est une maladie grave engageant le pronostic vital. Les atteintes d'ordre musculosquelettique, pulmonaire et cardiaque conduisent à une restriction importante de la mobilité, voire à un handicap total, à une insuffisance pulmonaire sévère, pouvant nécessiter une trachéotomie, à des valvulopathies et cardiomyopathies, avec une évolution vers un déficit intellectuel profond en cas de survie.

► MEPSEVII est un traitement substitutif des patients avec une MPS VII.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de MEPSEVII est mal établi.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► MEPSEVII n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la MPS VII.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie,
- de sa rareté, avec une population cible estimée à une vingtaine de patients en France,
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié compte tenu de la démonstration d'une efficacité reposant uniquement sur un critère biologique sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie,
- de la contrainte liée au mode d'administration en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines, et de l'impact attendu sur l'organisation des soins, sans donnée permettant de l'évaluer,

MEPSEVII n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MEPSEVII est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de MEPSEVII dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Autre demande

Considérant le besoin médical non couvert dans le traitement des manifestations non neurologiques de la MPS VII, la Commission encourage le laboratoire à poursuivre le développement de ce médicament chez des patients à un stade précoce de la maladie.

Les résultats de l'étude observationnelle internationale, prospective, multicentrique et longitudinale sur les patients atteints de MPS VII (cf. paragraphe 08.6), et toute autre donnée clinique d'efficacité chez des patients à un stade précoce de la maladie pourront justifier d'une réévaluation de MEPSEVII par la Commission.