

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
1^{er} octobre 2014****VIMIZIM 1mg/ml, solution à diluer pour perfusion**
B/1 (CIP : 3400958672705)

Laboratoire BIOMARIN EUROPE Limited

DCI	Elosulfase alpha
Code ATC (2014)	A16AB12
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« VIMIZIM est indiqué pour le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A, MPS IV A) chez les patients de tous âges »

SMR	Important
ASMR	Considérant la gravité de la maladie, les seules alternatives thérapeutiques disponibles palliatives et l'efficacité modeste de l'elosulfase alpha sur le périmètre de marche, démontrée à court terme, la Commission estime que VIMIZIM apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) aux patients ayant un syndrome de Morquio A (mucopolysaccharidose de type IV A).
Place dans la stratégie thérapeutique	VIMIZIM est le seul traitement à visée substitutive de la maladie de Morquio A qui a démontré son efficacité en termes d'amélioration de la distance de marche à 6 minutes. Il doit être instauré en première intention et le plus précocement possible, sous réserve de vérification de son efficacité à long terme.
Recommandations de la Commission	<p>La Commission souhaite disposer des données de suivi de l'efficacité de l'elosulfase alpha à plus long terme pour l'ensemble des patients ayant un syndrome de Morquio A, traités en France. Dans le cas où le registre prévu dans le plan de gestion des risques prévu dans le cadre de l'AMM répondrait à cette question, il ne sera pas nécessaire de mettre en place une étude ad hoc.</p> <p>La Commission réévaluera VIMIZIM sur la base de ces données, dans un délai maximal de 5 ans.</p> <p>La Commission de la transparence pose la question du dépistage néonatal de la maladie de Morquio qui bien que très rare, nécessite probablement une instauration précoce du traitement substitutif, ce qui serait facilité par le dépistage.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	28 avril 2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament soumis à prescription médicale restreinte. Médicament orphelin Le traitement par VIMIZIM doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de MPS IV A ou d'autres maladies métaboliques héréditaires. L'administration de VIMIZIM doit être effectuée par un professionnel de la santé dûment formé et disposant du matériel nécessaire à la prise en charge des urgences médicales.
Classification ATC	2015 A voies digestives et métabolisme A16 autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16A autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AB12 elosulfase alpha

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux collectivités de la spécialité VIMIZIM, dont le principe actif est l'elosulfase alpha, forme recombinante de N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS). Le déficit de cette enzyme est à l'origine du syndrome de Morquio A ou mucopolysaccharidose de type IV A (MPS IV A).

VIMIZIM est la seule spécialité indiquée dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A.

VIMIZIM est désigné orphelin.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« VIMIZIM est indiqué pour le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A, MPS IV A) chez les patients de tous âges ».

04 POSOLOGIE

« Le traitement par VIMIZIM doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de MPS IV A ou d'autres maladies métaboliques héréditaires. L'administration de VIMIZIM doit être effectuée par un professionnel de la santé dûment formé et disposant du matériel nécessaire à la prise en charge des urgences médicales.

Posologie

La posologie d'elosulfase alpha recommandée est de 2 mg/kg de poids corporel, une fois par semaine. Le volume total de la perfusion doit être administré pendant environ 4 heures.

En raison du risque de réactions d'hypersensibilité avec l'elosulfase alpha, un traitement préalable par des antihistaminiques avec ou sans antipyrétiques doit être administré 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion (voir la rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

La sécurité et l'efficacité de VIMIZIM chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies et aucun schéma posologique adapté ne peut être recommandé chez ces patients. On ne sait pas si la réponse de ces patients est différente de celle de patients plus jeunes.

Population pédiatrique

La posologie pour la population pédiatrique est identique à celle des adultes

Mode d'administration

Pour perfusion intraveineuse uniquement.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration voir la rubrique précautions particulières d'élimination et manipulation.

[...]. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La mucopolysaccharidose (MPS) de type IV A (maladie de Morquio A) est une maladie multisystémique génétique rare de surcharge lysosomale autosomique récessive due à un déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS), enzyme nécessaire à la dégradation du kératane sulfate (KS) et de la chondroïtine-6-sulfate (C6S).

L'accumulation de KS est responsable d'une dysplasie osseuse généralisée, d'atteintes valvulaires cardiaques (mitrale et/ou aortique), d'une pneumopathie obstructive, d'une opacification cornéenne avec diminution de l'acuité visuelle, de troubles de l'audition.

Les anomalies squelettiques comprennent, dans la forme sévère, une cyphoscoliose, des déformations thoraciques, un genu valgum et une petite taille définitive associés à une laxité ligamentaire, une instabilité C1-C2. Elles sont responsables notamment de douleurs, de compressions médullaires qui peuvent entraîner précocément une myopathie cervicale et de la part restrictive de l'insuffisance respiratoire.

Ces complications sont traitées par chirurgie ; pour 10 % des patients, le décès survient au décours de ces interventions.

Contrairement à d'autres MPS, les patients atteints de la maladie de Morquio A conservent une intelligence normale.

Il existe une importante hétérogénéité dans la progression de la maladie, allant d'une forme sévère et rapidement progressive dont la symptomatologie débute avant 1 an à une forme lentement progressive pouvant commencer après 20 ans. L'apparition des symptômes cliniques a généralement lieu vers l'âge de 2 à 3 ans.

L'espérance de vie est actuellement d'une trentaine voire une vingtaine d'années dans les formes sévères qui concernent environ 70% des patients. Dans les formes modérées, l'espérance de vie est plus longue, pouvant aller au delà de 60 ans. Les principales causes de décès sont l'insuffisance respiratoire qui est d'origine multifactorielle (pneumopathie obstructive, myélopathie

¹ Bouzidi H *et al.* La mucopolysaccharidose IV A (syndrome de Morquio A) : aspects cliniques biologiques et thérapeutiques. Ann Biol Clin 2007 ; 65 : 5-11

² Lavery C *et al.* Mortality in patients with Morquio Syndrome A. JIMD Rep 2014 Apr 10.

³ Tomatsu S *et al.* Mucopolysaccharidosis Type IV A (Morquio A disease): clinical review and Current treatment: a special review. Current pharmaceutical biotechnology 2011; 12: 931-45

cervicale, malformations du thorax) et l'insuffisance cardiaque. La réduction de la mobilité et de l'endurance est la principale cause de réduction de la qualité de vie et de l'indépendance des patients.

Le traitement conventionnel est symptomatique et limité à des procédures palliatives qui n'ont d'impact ni sur l'évolution de la maladie ni sur la mortalité.
Il n'y avait pas de traitement substitutif de cette maladie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

VIMIZIM est la seule spécialité indiquée dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A, MPS IV A).

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM	
	OUI (date)/NON/ évaluation en cours	Indication et conditions particulières
USA	Oui, le 14 février 2014	Traitement de la maladie de Morquio A
Canada	Oui, le 7 juillet 2014	
Suisse	Evaluation en cours	
Brésil		
Australie		
Mexique		

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
USA	Oui, depuis le 14 février 2014	Traitement de la maladie de Morquio A

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé six études cliniques d'efficacité et/ou de tolérance dont :

- une étude d'efficacité (MOR 004)
- une étude d'efficacité et de tolérance de suivi des patients de l'étude MOR 004 (MOR 005)
- une étude de tolérance (MOR 002)
- 3 études en cours : une étude de suivi de l'étude MOR 002 (MOR 100), une étude de tolérance à moyen et long terme chez des enfants âgés de moins de 5 ans (MOR 008) et une étude visant à évaluer la tolérance de VIMIZIM aux doses de 2 mg/kg/semaine et de 4 mg/kg/semaine (MOR 007).

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude MOR 004 (étude d'efficacité chez l'adulte et l'enfant)

Méthode :

	Etude MOR-004
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de deux schémas posologiques de VIMIZIM comparativement à un placebo sur l'évolution de l'endurance de sujets ayant une mucopolysaccharidose IV A entre le début et la fin d'un traitement de 24 semaines.
Méthode	Etude randomisée (1.1.1) en 3 groupes parallèles, en double aveugle versus placebo. La randomisation était stratifiée sur les résultats du 6MWT à l'inclusion (≤ 200 et > 200 mètres) et sur les groupes d'âge (5-11, 12-18, and ≥ 19 ans)
Population étudiée	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- sujets âgés de ≥ 5 ans,- ayant une maladie de Morquio A dont le diagnostic était fondé sur les signes cliniques ainsi qu'une activité enzymatique GALNS des fibroblastes ou des leucocytes diminuée ou un diagnostic génétique,- distance moyenne parcourue au 6MWT ≥ 30 et ≤ 325 mètres
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- antécédent de greffe de cellules souches hématopoïétiques,- traitement antérieur par VIMIZIM,- allergie connue à VIMIZIM,- intervention chirurgicale dans les 3 mois précédant l'inclusion ou prévue pendant la durée de l'étude (24 semaines suivant l'inclusion),- grossesse ou allaitement pendant l'étude ou projet de grossesse pendant l'étude,- utilisation de tout produit ou dispositif médical expérimental dans les 30 jours précédant l'inclusion ou avant la fin prévue de l'étude,- pathologie concomitante, notamment instabilité symptomatique du rachis cervical, compression médullaire cliniquement significative ou maladie cardiaque sévère pouvant interférer avec la participation à l'étude ou avec la sécurité du patient selon le jugement de l'investigateur
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none">- Placebo- VIMIZIM à la dose de 2 mg/kg/semaine- VIMIZIM à la dose de 2 mg/kg/toutes les 2 semaines
Déroulement de l'étude	Le traitement était prévu pour 24 semaines. <ul style="list-style-type: none">- 30 à 60 minutes avant chaque perfusion, un prétraitement avec un antihistaminique était administré. Un traitement antipyrétique pouvait être administré selon la décision de l'investigateur,- le produit étudié était dilué afin que l'administration dure environ 4 heures, avec surveillance avant, pendant et après la perfusion.

Traitements associés	<p>Un pré-traitement par antihistaminiques était administré 30 à 60 minutes avant chaque perfusion,</p> <p>Une prémédication par anti-H2, montélukast ou corticoïdes pouvaient être administrée aux sujets ayant des facteurs de risques comme des antécédents d'allergies ou d'événements indésirables liés aux perfusions,</p> <p>Des traitements antipyrétiques pouvaient être administrés selon la décision des investigateurs</p>
Critère de jugement principal	Variation du résultat du test de marche de 6 minutes (6MWT) ⁴ entre l'inclusion et la fin du traitement, à la 24 ^e semaine.
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Variation entre l'inclusion et la fin du traitement du résultat du test de montée des escaliers pendant 3 minutes (3MSCT) : nombre de marches montées en 3 minutes. Deux tests étaient réalisés à chaque fois (un seul test par jour) : à l'inclusion, pendant la semaine 12, la semaine 24 et dans la semaine suivant une sortie d'essai. Le résultat du test était la moyenne des deux scores.</p> <p>Concentration urinaire en KS normalisée sur le taux de créatinine</p>
En critère tertiaire, à titre exploratoire	La capacité vitale forcée
Calcul du nombre de sujets nécessaires	En se fondant sur une différence de 40 mètres pour le critère de jugement principal entre les groupes traités et le groupe placebo, avec un écart type de 65 mètres, $\alpha=5\%$ et $\beta= 10\%$, le nombre de sujets à inclure dans l'étude était de 162 (54 patients par groupe).
Analyse statistique	<p>Une analyse de covariance a été réalisée pour le critère principal de jugement, stratifiée sur le groupe d'âge et sur le résultat du 6MWT à l'inclusion (≤ 200 mètres and >200 mètres). Chaque groupe traité a été comparé au placebo.</p> <p>La différence traitement actif-placebo était considérée comme significative si le risque alpha de la comparaison entre les deux groupes était $<0,05$ ou si ce risque pour l'une des comparaisons était $<0,025$.</p> <p>Les données manquantes ont été remplacées par la méthode d'imputations multiples.</p>

⁴ Le test de marche de 6 minutes (6MWT) a été réalisé selon les recommandations de l'American Thoracic Society : les patients devaient parcourir la plus grande distance possible en 6 mn. Des aides à la marche étaient autorisées (appareils orthopédiques, béquilles, cannes, déambulateurs) mais devaient être utilisés à chaque test de l'étude. Deux tests étaient réalisés à chaque fois (un seul test par jour) : à l'inclusion, pendant la semaine 12, la semaine 24 et dans la semaine suivant une sortie d'essai. Le résultat du test était la moyenne des deux scores.

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les groupes (cf. Tableau 1, ci-dessous) :

Tableau 1	PLACEBO n=59	VIMIZIM 2 mg/kg/2 semaines n=59	VIMIZIM 2 mg/kg/semaine n=58
Age moyen en années (intervalle)	15,0 (5-57)	15,3 (5-49)	13,1 (5-42)
5-11 ans, n (%)	30 (50,8%)	31 (52,5%)	32 (55,2%)
12-18 ans, n (%)	15 (25,4%)	16 (27,1%)	16 (27,6%)
≥ 19 ans, n (%)	14 (23,7%)	12 (20,3%)	10 (17,2%)
6MWT (m)			
Moyenne ± écart-type	211,9 ± 69,9	205,7 ± 81,2	203,9 ± 76,3
Min-max	36-312	47-320	42-322
3 MSCT (nombre de marches/mn)			
Moyenne ± écart-type	30,0 ± 14,05	27,1 ± 15,8	29,6 ± 16,4
Min-max	0-59	0-67	0-72
KS urinaire normalisé (µg/mg)			
Moyenne ± écart-type	25,7 ± 15,1	28,6 ± 21,2	26,9 ± 14,1

Critère principal de jugement :

L'analyse de la variation du test de marche de 6 mn (6MWT) entre l'inclusion et S24 a été effectuée sur la population en ITT (sujets randomisés et ayant reçu au moins une dose du traitement étudié). Les résultats figurent dans le tableau 2, ci-dessous.

Tableau 2 : Résultats du 6MWT

Tableau 2 : 6MWT (m)	PLACEBO n=59	VIMIZIM 2 mg/kg/2 semaines n=58	VIMIZIM 2 mg/kg/semaine n=57
Semaine 24			
Moyenne ± écart-type	225,4 ± 83,2	220,5 ± 88,2	243,3 ± 83,5
Min-max	50,6-501,0	44,1-370,4	52,0-399,9
Variation entre l'inclusion et S24			
Moyenne ± écart-type	13,5 ± 50,6	14,9 ± 40,8	36,5 ± 58,5
Min-max	-99,2 ; 220,5	-105,9 ; 114,2	-57,8 ; 228,7
ANCOVA		n=59*	n=58*
- Différence actif-placebo† entre les moyennes des moindres carrés	—	0,5	22,5
- IC 95%		[-17,8, 18,9]	[4,0, 40,9]
- p		0,9	0,017

* : 1 donnée manquante remplacée ; † : différence entre les moyennes des moindres carrés ; IC : Intervalle de confiance

L'allongement de la distance parcourue du groupe VIMIZIM 2 mg/kg/semaine a été supérieur à celle du groupe placebo. Il n'y a pas eu de différence, sur ce critère entre le groupe 2 mg/kg/2 semaines et le placebo.

Critères secondaires de jugement :

Les résultats du test de montée des escaliers pendant 3 minutes (3MSCT), dans la population en ITT n'a pas montré de différence entre le groupe 2 mg/kg/sem et le groupe placebo (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : 3MSCT (n marches)	PLACEBO n=59	VIMIZIM 2 mg/kg/2 semaines n=58	VIMIZIM 2 mg/kg/semaine n=57
Semaine 24			
Moyenne ± écart-type	33,6 ± 18,4	30,6 ± 17,9	34,9 ± 18,4
Min-max	0,0-79,3	0,2-75,0	0,0-82,3
Variation entre l'inclusion et S24			
Moyenne ± écart-type	3,6 ± 8,5	3,4 ± 10,2	4,8 ± 8,1
Min-max	-13,0 ; 32,4	-19,3 ; 45,8	-12,4 ; 20,5
ANCOVA		n=59*	n=58*
- Différence actif-placebo†	—	-0,5	1,1
- IC 95%		[-3,7, 2,8]	[-2,1, 4,4]
- p		0,78	0,49

* : 1 donnée manquante remplacée ; † : différence entre les moyennes des moindres carrés ; IC : Intervalle de confiance.

La différence de capacité vitale forcée (CVF) des malades du groupe 2 mg/kg/semaine versus celle du groupe placebo a été de 10,3 % (IC95% [-1,8 ; 22,4], p=0,09)

La concentration urinaire en kératane sulfate urinaire (KSu) des groupes traités a été réduite par rapport à celle du groupe placebo (cf. Tableau 4, ci-dessous)

Tableau 4 : KSu	VIMIZIM 2 mg/kg/2 semaines vs Placebo n=59	VIMIZIM 2 mg/kg/ semaine vs Placebo n=58
ANCOVA		
- Différence estimée actif-placebo entre les moyennes des moindres carrés (% de modification par rapport à la valeur de base)	-30,2	-40,7
- IC 95%	[-38,5, -22,0]	[-49,0, -32,4]
- p	<0,0001	<0,0001

8.1.2 Etude MOR 005 (extension de MOR 004)

Il s'agit d'une étude d'efficacité et de tolérance, comprenant 2 phases : une phase comparative des 2 doses d'elosulfase alpha (2 mg/kg toutes les semaines ou toutes les 2 semaines), d'une durée maximale de 48 semaines, et une phase non comparative où tous les patients recevaient l'elosulfase alpha à la dose de 2 mg/kg toutes les semaines, d'une durée maximale de 240 semaines.

La première phase est terminée et les résultats en sont présentés ci-dessous, la seconde phase est en cours.

Méthode

Etude MOR 005	
Objectif principal de l'étude	Etude d'extension de l'étude MOR 004 dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, la tolérance à long terme de l'elosulfase alpha.
Méthode	Etude comparative des 2 doses d'elosulfase alpha : 2 mg/kg toutes les semaines ou toutes les 2 semaines pour la 1 ^{ère} phase.
Population étudiée	
Critères d'inclusion	Les patients de l'étude MOR 004
Critères de non inclusion	
Groupes de traitement	Pour la 1 ^{ère} phase : - VIMIZIM à la dose de 2 mg/kg/semaine - VIMIZIM à la dose de 2 mg/kg/toutes les 2 semaines Pour la 2 ^{ème} phase : - VIMIZIM à la dose de 2 mg/kg/semaine
Déroulement de l'étude	Une première phase randomisée (1.1) en double aveugle, en deux groupes de traitement. Les patients ayant reçu le traitement actif dans l'étude MOR 004 ont poursuivi le même schéma thérapeutique. Les patients du groupe placebo ont été répartis au hasard entre les deux schémas de traitement, sans stratification, ni sur l'âge ni sur le résultat du 6MWT. Cette partie de l'étude est achevée. Une seconde phase ouverte, comprenant un seul schéma de dose à 2 mg/kg/semaine. Cette partie est en cours.
Durée de l'étude	La durée totale prévue de l'étude est de 240 semaines. La durée prévue de la première partie était de 36 à 48 semaines, soit au maximum 72 semaines de traitement depuis le début de l'étude MOR 004.
Critère de jugement principal	Variation du résultat du test de marche de 6 minutes (6MWT) entre l'inclusion et la fin du traitement, à la 72 ^{ème} semaine.
Parmi les critères de jugement secondaires	Test de montée des escaliers pendant 3 minutes (3MSCT) Concentrations urinaires en KS

Résultats

Au total, 173 sujets ont été inclus dans cette étude sur les 175 ayant participé à l'étude précédente.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Les caractéristiques à l'inclusion dans l'étude MOR 004 figurent dans le tableau 5, ci-dessous :

Tableau 5	Placebo – VIMIZIM 1 perfusion/2 sem n=29	Placebo – VIMIZIM 1 perfusion/sem n=29	VIMIZIM 1 perfusion /2 sem n=59	VIMIZIM 1 perfusion /sem n=56
Age moyen (ans)	16,7 ± 13,7*	13,5 ± 8,5*	15,3 ± 10,8*	12,8 ± 8,0*
6MWT (m)	219,7 ± 74,2*	207,2 ± 64,9*	205,7 ± 81,2*	209,4 ± 71,8*
3MSCT (m)	33,1 ± 15,6*	26,9 ± 12,1*	27,1 ± 15,8*	30,1 ± 16,2*
KS urinaire (µg/mg)	22,7 ± 15,3*	28,5 ± 14,9*	28,6 ± 21,2*	27,2 ± 14,2*

* : écart type ;

Critères de jugement :

Lorsque l'analyse des résultats de l'étude MOR 004 ont été disponibles, tous les sujets inclus dans l'étude d'extension MOR 005 ont commencé la deuxième partie, ouverte, de cette étude (VIMIZIM: 2 mg/kg/semaine) alors que beaucoup n'avaient pas atteint la semaine 48 (semaine 24 de MOR 005). C'est pourquoi les effectifs de cette dernière visite de la partie 1 sont réduits.

- Les résultats du 6MWT (population en ITT) figurent dans le tableau 6, ci-dessous :

6MWT (m) Variation moyenne	Placebo – VIMIZIM 1 perfusion/2 sem*	Placebo - VIMIZIM 1 perfusion/sem*	VIMIZIM 1 perfusion /2 sem†	VIMIZIM 1 perfusion/sem†
Inclusion - S24 (S0 de MOR 005)	n = 29 23,8 ± 56,2‡	n = 29 5,0 ± 43,3‡	n = 58 14,9 ± 40,8‡	n = 57 36,5 ± 58,5‡
Inclusion – S36 (S12 de MOR 005)	n=28 31,2 ± 55,4‡	n=28 4,0 ± 68,5‡	n=58 23,1 ± 48,7‡	n=54 42,2 ± 52,1‡
Inclusion – S48 (S24 de MOR 005)	n=13 40,9 ± 77,1‡	n=12 15,0 ± 83,8‡	n=26 3,7 ± 68,5‡	n=26 33,4 ± 64,9‡

* : soit 24 semaines sous placebo et 24 semaines de traitement par VIMIZIM ; † : soit 48 semaines de traitement par VIMIZIM ; ‡ : écart type

- Les résultats du 3MSCT sur la population en ITT figurent dans le tableau 7, ci-dessous :

Variation moyenne	Placebo – VIMIZIM 1 perfusion/2 sem*	Placebo - VIMIZIM 1 perfusion/sem*	VIMIZIM 1 perfusion /2 sem†	VIMIZIM 1 perfusion /sem†
Inclusion - S24 (S0 de MOR 005)	n = 29 4,7 ± 9,6‡	n = 29 2,9 ± 7,3‡	n=58 3,4 ± 10,2‡	n=57 4,8 ± 8,1‡
Inclusion – S36 (S12 de MOR 005)	n = 28 6,8 ± 10,8‡	n = 28 2,3 ± 10,6‡	n=58 4,4 ± 11,8‡	n=54 5,9 ± 8,4‡
Inclusion – S48 (S24 de MOR 005)	n = 13 10,6 ± 23,9	n = 12 5,3 ± 13,0	n=26 4,3 ± 15,6	n=26 7,3 ± 10,8

* : soit 24 semaines sous placebo et 24 semaines de traitement par VIMIZIM ; † : soit 48 semaines de traitement par VIMIZIM ; ‡ : écart type

- Concentration urinaire en KS

Les résultats sur la population en ITT figurent dans le tableau 8, ci-dessous :

Variation moyenne µg/mg	Placebo – VIMIZIM 1 perfusion/2 sem*	Placebo - VIMIZIM 1 perfusion/sem*	VIMIZIM 1 perfusion /2 sem†	VIMIZIM 1 perfusion /sem†
Inclusion - S24 (S0 de MOR 005)	n = 26 -1,5 ± 7,3‡	n = 28 -4,0 ± 8,7‡	n=57 -12,2 ± 16,3‡	n=54 -12,6 ± 9,6‡
Inclusion – S36 (S12 de MOR 005)	n = 27 -9,0 ± 7,9‡	n = 28 -15,0 ± 10,0‡	n=54 -12,8 ± 17,1‡	n=48 -13,0 ± 9,1‡
Inclusion – S48 (S24 de MOR 005)	n = 12 -6,4 ± 6,3‡	n = 12 -13,2 ± 6,2‡	n=26 -9,4 ± 10,1‡	n=25 -14,5 ± 10,6‡

* : soit 24 semaines sous placebo et 24 semaines de traitement par VIMIZIM ; † : soit 48 semaines de traitement par VIMIZIM ; ‡ : écart type

8.1.3 Etude MOR 002 (escalade de doses)

Cette étude non comparative avait pour objectif d'étudier la tolérance de doses croissantes de VIMIZIM. Certains critères secondaires de jugement en ont exploré l'efficacité.

Méthode :

	Etude MOR-002
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal était d'étudier la tolérance à des doses croissantes hebdomadaires de VIMIZIM chez des patients ayant une MPS IV A. L'étude de l'efficacité était un objectif secondaire.
Méthode	Etude ouverte non comparative, en doses croissantes
Population étudiée	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - sujets âgés de 5 à 18 ans, - ayant une maladie de Morquio A dont le diagnostic était fondé sur une activité enzymatique GALNS diminuée ou un diagnostic génétique.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - antécédent de greffe de cellules souches hématopoïétiques, - allergie connue à VIMIZIM, - utilisation de tout produit ou dispositif médical expérimental dans les 30 jours précédant l'inclusion ou avant la fin prévue de l'étude, - pathologie concomitante, notamment instabilité symptomatique du rachis cervical, pouvant interférer avec la participation à l'étude ou avec la sécurité du patient selon le jugement de l'investigateur.
Groupes de traitement	
Déroulement de l'étude	<p>Les patients recevaient une perfusion hebdomadaire pendant trois périodes de 12 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - semaine 1 à 12 : 0,1 mg/kg/semaine - semaine 13 à 24 : 1 mg/kg/semaine - semaine 25 à 36 : 2 mg/kg/semaine <p>Au bout de ces 36 semaines, les patients qui choisissaient de continuer le traitement recevaient une dose de 1,0 mg/kg/semaine pour une période supplémentaire de 36 à 48 semaines.</p>
Traitements associés	<ul style="list-style-type: none"> - trente minutes à 1 heure avant chaque perfusion, chaque patient devait recevoir une prémédication avec un antihistaminique de préférence non sédatif et un antipyrétique ; - les patients ayant des antécédents de réaction à la perfusion ou d'allergies pouvaient recevoir un prétraitement par antihistaminique sédatif, anti H2, montélukast ou corticoïdes.
Critère de jugement principal	Tolérance au traitement
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Mesure de l'endurance :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Test de marche de 6 minutes (6MWT), - Test de montée des escaliers pendant 3 minutes (3MSCT), <p>Fonction respiratoire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Capacité vitale forcée (FVC) <p>Critères biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - GAG urinaires : Kératanes sulfates urinaires (KSu)
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Sans objet
Analyse statistique	L'étude était exploratoire. Les données sont présentées de manière descriptive.

Résultats

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Au total, 20 patients ont été inclus et ont participé à la première période de traitement. Parmi eux, 18 ont participé aux périodes suivantes y compris à l'étude d'extension.

Leurs caractéristiques à l'inclusion figurent dans le tableau 9, ci-dessous :

Age moyen (ans)	8,0 ± 2,89*
Min – max	4-16
Classes d'âges n (%)	
≥ 4 à < 8	10 (50,0%)
≥ 8 à < 10	6 (30,0%)
≥ 10 à ≤ 18	4 (20,0%)
Utilisation d'un fauteuil roulant	16 (80,0%)
Utilisation d'aide à la marche	2 (10,0%)

*Écart type;

Critères d'efficacité :

La distance moyenne parcourue au 6MWT à l'inclusion était de 267 ± 137 m (0 à 511 m). Les résultats pour chaque période figurent dans le tableau 10 ci-dessous. A la dose de l'AMM (2 mg/kg/semaine, la variation moyenne du périmètre de marche entre l'inclusion et la 25-36^e semaine de traitement a été de 13,8 m.

Tableau 10 : 6MWT	Variation moyenne en fin de période par rapport à l'inclusion
Période et dose	Distance en m ± écart-type
semaine 1 à 12 : 0,1 mg/kg/semaine	-20,7 m ± 85,9
semaine 13 à 24 : 1 mg/kg/semaine	16,3 m ± 71,7
semaine 25 à 36 : 2 mg/kg/semaine	13,8 m ± 63,2
*semaine 36 à 72 : 1 mg/kg/semaine	4,0 m ± 87,2

*Il est à noter que 4 patients ont subi une chirurgie du genou juste avant la visite de la semaine 72

Le nombre moyen de marches gravies à l'inclusion était de 38,9 ± 25,4. Les résultats pour chaque période figurent dans le tableau 11 ci-dessous. A la dose de l'AMM (2 mg/kg/semaine, la variation moyenne du nombre de marches montées en 3 mn entre l'inclusion et la 25-36^e semaine de traitement a été de 7,8.

Tableau 11 : 3MSCT	Variation moyenne en fin de période par rapport à l'inclusion
Période et dose	Distance en m ± écart-type
semaine 1 à 12 : 0,1 mg/kg/semaine	0,3 ± 14,1
semaine 13 à 24 : 1 mg/kg/semaine	6,1 ± 8,7
semaine 25 à 36 : 2 mg/kg/semaine	7,8 ± 13,7
*semaine 36 à 72 : 1 mg/kg/semaine	9,7 ± 13,9

*Il est à noter que 4 patients ont subi une chirurgie du genou juste avant la visite de la semaine 72

Le rapport KSu/créatinine urinaire était de 26,4 ± 12,04 µg/mg à l'inclusion. Les résultats pour chaque période figurent dans le tableau 12, ci-dessous.

Tableau 12 : KSu	Variation moyenne en fin de période par rapport à l'inclusion
Période et dose	Concentration en µg/mg ± écart-type
semaine 1 à 12 : 0,1 mg/kg/semaine	-7,2 ± 7,3
semaine 13 à 24 : 1 mg/kg/semaine	-9,2 ± 7,6
semaine 25 à 36 : 2 mg/kg/semaine	-13,1 ± 8,50
semaine 36 à 72 : 1 mg/kg/semaine	-10,3 ± 7,42

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Etude MOR 002

L'ensemble des événements indésirables survenus pendant l'étude MOR-002 figure dans le tableau 13, ci-dessous :

Evénements indésirables	n patients (%)
Tous événements indésirables -	20 (100,0)
événements indésirables survenus pendant la perfusion	17 (85,0)
événements indésirables liés au traitement	14 (70,0)
événements indésirables ayant entraîné un arrêt de traitement définitif	1 (5,0)
événements indésirables graves	14 (70,0)
événements indésirables graves liés au traitement	3 (15,0)
événements indésirables graves liés au traitement suivis d'un arrêt du traitement	1 (5,0)

Il n'y a pas eu de décès pendant l'étude.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été la fièvre (70%), des nausées et la toux (65% chaque), des douleurs des extrémités (55%) et des céphalées (45%).

Les événements liés au traitement les plus fréquents ont été la fièvre et les céphalées (25%), les vomissements et une éruption cutanée prurigineuse (15%).

Trois patients ont eu des événements graves ayant un lien possible ou probable avec le traitement étudié : deux patients ont eu des réactions d'hypersensibilité dont une mettant en jeu le pronostic vital ; le traitement a été arrêté chez ces deux patients. Un autre patient a eu une infection au niveau du cathéter.

Pendant l'étude, 7 perfusions ont été arrêtées chez 5 sujets (33,3%) et 18 ont été interrompues chez 4 sujets (26,7%) en raison de la survenue d'événements indésirables. Un traitement médical a été nécessaire 4 fois chez 2 sujets (13,3%).

8.2.2 Etude MOR 004

La répartition des événements indésirables figure dans le tableau 14, ci-dessous :

	Placebo n=59	VIMIZIM 2 mg/kg/2 sem n=59	VIMIZIM 2 mg/kg/sem n=58
Tous EI (n, %)	57 (96,6%)	59 (100,0%)	56 (96,6%)
EI considérés comme liés au traitement	36 (61,0%)	42 (71,2%)	42 (72,4%)
EI graves	2 (3,4%)	4 (6,8%)	9 (15,5%)
EI graves considérés comme liés au traitement	0 (0,0%)	1 (1,7%)	2 (3,4%)

EI : événement indésirable

Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement consécutif à un événement indésirable ni de décès pendant l'étude.

Les événements indésirables les plus fréquents figurent dans le tableau 15, ci-dessous :

	Placebo n=59	VIMIZIM 2 mg/kg/2 sem n=59	VIMIZIM 2 mg/kg/sem n=58
Vomissements	21 (35,6%)	21 (35,6%)	26 (44,8%)
Fièvre	17 (28,8%)	22 (37,3%)	25 (43,1%)
Céphalées	21 (35,6%)	24 (40,7%)	24 (41,4%)
Nausées	12 (20,3%)	14 (23,7%)	18 (31,0%)
Toux	21 (35,6%)	17 (28,8%)	16 (27,6%)
Douleurs abdominales	5 (8,5%)	8 (13,6%)	14 (24,1%)
Diarrhée	7 (11,9%)	12 (20,3%)	12 (20,7%)
Douleur oropharyngée	7 (11,9%)	9 (15,3%)	12 (20,7%)
Arthralgies	17 (28,8%)	9 (15,3%)	10 (17,2%)
Pharyngite	9 (15,3%)	12 (20,3%)	10 (17,2%)
Infection respiratoire haute	9 (15,3%)	10 (16,9%)	10 (17,2%)

Dans les groupes traités, les événements indésirables les plus fréquents ont été les céphalées (40,7% et 41,4%), la fièvre (37,3% et 43,1%), les vomissements (35,6% et 44,8%), les nausées (23,7% et 31,0%), les douleurs abdominales (13,6% et 24,1%).

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été la fièvre (13,6% dans le groupe placebo, 13,6% dans le groupe traité toutes les 2 semaines, 32,8% dans le groupe traité toutes les semaines), les vomissements (6,8%, 11,9%, 31,0%), les céphalées (15,3%, 13,6%, 25,9%) et les nausées (6,8%, 11,9%, 24,1%).

Les événements indésirables graves considérés comme liés au traitement ont été un cas d'hypersensibilité, un cas de vomissements et un cas de réaction anaphylactique, survenus dans les groupes traités par VIMIZIM.

Des réactions d'hypersensibilité sont survenues plus fréquemment dans les groupes traités (11,9% dans le groupe placebo, 27,1% dans le groupe traité toutes les 2 semaines et 20,7% dans le groupe traité toutes les semaines). Il y a eu 1 réaction anaphylactique dans un groupe traité, 4 cas d'urticaire dans chaque groupe traité, et 8 cas d'hypersensibilité (1,4 et 3 sujets).

Un arrêt ou une interruption de perfusion a été nécessaire pour 13 (22,4%) des patients recevant une perfusion hebdomadaire et 9 (15,3%) des patients traités toutes les 2 semaines.

Un traitement médical a été nécessaire avec l'arrêt de perfusion pour 11 patients (19,0%) du groupe traité toutes les semaines et 6 patients (10,2%) du groupe traité toutes les 2 semaines, Il n'y a pas eu d'interruption ou d'arrêt de perfusion dans le groupe placebo.

8.2.3 Etudes en cours

MOR 100 (étude d'extension de l'étude MOR 002)

L'objectif de cette étude d'extension en ouvert était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme d'une perfusion hebdomadaire de VIMIZIM, 2.0 mg/kg. Tous les sujets ayant participé un essai clinique concernant VIMIZIM, sauf l'étude MOR 004, sont éligibles. La durée prévue de l'étude était de 240 semaines.

Cette étude n'était pas terminée au moment de l'analyse intermédiaire : seuls les 17 patients ayant terminé l'étude MOR 002 y ont été inclus et aucun sujet n'avait terminé la phase d'extension.

Au moment du gel de base, la durée moyenne de traitement pendant l'étude MOR 100 était de 82,9 ± 3,5 semaines (74 à 87 semaines).

La répartition des événements indésirables figure dans le tableau 16, ci-dessous :

Evénements indésirables	n patients (%)
Tous EI	17 (100,0%)
EI liés au traitement	14 (82,4%)
EI ayant entraîné un arrêt de traitement définitif	0
EIG	9 (52,9%)
EIG liés au traitement	5 (29,4%)
EIG liés au traitement suivis d'un arrêt du traitement	0

EI : événement indésirable ; EIG: événements indésirables graves

Il n'y a pas eu de décès pendant l'étude ni d'événement indésirable ayant entraîné un arrêt de traitement.

Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 50\%$ des sujets) ont été des vomissements (70,6%), de la fièvre (58,8%), toux, pharyngites et céphalées (52,9% chaque).

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été l'augmentation du taux sanguin d'IgE (29,4%), la fièvre (23,5%), la fatigue (17,6%). Il est à noter que le taux d'IgE n'a pas été mesuré dans l'étude MOR 002.

Les événements indésirables graves les plus fréquents, qui ont concerné 2 sujets chacun (11,8%), ont été la fièvre et une réaction au site de perfusion. Ces événements indésirables étaient compatibles avec une réaction d'hypersensibilité.

Une interruption de la perfusion avec traitement médical a été nécessaire pour un sujet.

MOR 005 (étude d'extension de MOR 004)

Seuls les résultats de la partie 1 sont présentés. Les patients inclus dans la partie 2 n'avaient été traités en moyenne que 5 semaines au moment de l'analyse des résultats de tolérance.

La répartition des événements indésirables figure dans le tableau 17, ci-dessous :

	Placebo – VIMIZIM 1 perfusion/2 sem* n=29	Placebo - VIMIZIM 1 perfusion/ sem* n=29	VIMIZIM 1 perfusion /2 sem† n=59	VIMIZIM 1 perfusion /sem‡ n=56
Tous EI - n (%)	29 (100,0%)	24 (82,8%)	56 (94,9%)	49 (87,5%)
EI liés au traitement - n (%)	18 (62,1%)	15 (51,7%)	22 (37,3%)	29 (51,8%)
EIG - n (%)	8 (27,6%)	7 (24,1%)	13 (22,0%)	7 (12,5%)
EIG liés au traitement - n (%)	1 (3,4%)	0	0	0

* : soit 24 semaines sous placebo et 24 semaines de traitement par VIMIZIM ; † : soit 48 semaines de traitement par VIMIZIM ; ‡ : écart type ; EI : événement indésirable ; EIG: événements indésirables graves

Aucun événement indésirable n'a entraîné l'arrêt du traitement. Il n'y a pas eu de décès pendant l'étude.

Les événements indésirables les plus fréquents figurent dans le tableau 18, ci-dessous :

Evénements indésirables n patients (%)	Placebo – VIMIZIM 1 perfusion/2 sem* n=29	Placebo - VIMIZIM 1 perfusion/ sem* n=29	VIMIZIM 1 perfusion /2 sem† n=59	VIMIZIM 1 perfusion /sem‡ n=56
Fièvre	11 (37,9%)	8 (27,6%)	11 (18,6%)	20 (35,7%)
Céphalées	10 (34,5%)	9 (31,0%)	21 (35,6%)	19 (33,9%)
vomissements	12 (41,4%)	7 (24,1%)	10 (16,9%)	18 (32,1%)
Douleurs des extrémités	4 (13,8%)	1 (3,4%)	6 (10,2%)	16 (28,6%)
arthralgies	9 (31,0%)	3 (10,3%)	10 (16,9%)	12 (21,4%)
nausées	6 (20,7%)	7 (24,1%)	8 (13,6%)	12 (21,4%)
Infection respiratoire haute	6 (20,7%)	5 (17,2%)	12 (20,3%)	12 (21,4%)
toux	7 (24,1%)	4 (13,8%)	10 (16,9%)	8 (14,3%)
diarrhée	5 (17,2%)	5 (17,2%)	10 (16,9%)	7 (12,5%)

Les événements indésirables les plus fréquents ont été les vomissements (41,4 à 16,9% selon les groupes), la fièvre (37,9 à 18,6%), les céphalées (35,6 à 31,0%), les nausées (24,1 à 13,6%), les arthralgies (31,0 à 10,3%) les infections respiratoires hautes (21,4 à 17,2).

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été la fièvre (17,9 à 1,7%), les nausées (17,2 à 5,1%), les vomissements (16,1 à 6,8%), les céphalées (13,8 à 8,5%).

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez 31,0 à 3,4% des sujets selon les groupes. Le plus fréquent de ces événements indésirables a été l'urticaire (17,2 à 0%). Tous les patients ayant eu un événement indésirable de type hypersensibilité ont pu continuer les perfusions de VIMIZIM.

Les arrêts ou interruptions de perfusions dues à des événements indésirables figurent dans le tableau 19, ci-dessous :

n patients (%)	Placebo – VIMIZIM 1 perfusion/2 sem* n=29	Placebo - VIMIZIM 1 perfusion/sem* n=29	VIMIZIM 1 perfusion /2 sem† n=59	VIMIZIM 1 perfusion /sem† n=56
Arrêt de perfusion	11 (37,9%)	8 (27,6%)	13 (22,0%)	12 (21,4%)
Interruption de perfusion	4 (13,8%)	1 (3,4%)	2 (3,4%)	8 (14,3%)
Arrêt ou interruption ayant nécessité un traitement médical*	8 (27,6%)	3 (10,3%)	5 (8,5%)	8 (14,3%)

* : antihistaminique, corticoïde ou liquide de remplissage par voie intraveineuse ou oxygène.

MOR 007

Objectifs de l'étude :

- L'objectif principal était d'évaluer la tolérance à moyen et long terme de perfusions de VIMIZIM chez des enfants âgés de moins de 5 ans ayant la maladie de Morquio A.

Schéma de l'étude :

- étude ouverte

Critères d'inclusion :

- enfants âgés de moins de 5 ans ayant la maladie de Morquio A

Critères de non-inclusion:

- antécédent de transplantation de cellule souche hématopoïétiques,
- avoir été déjà traités par VIMIZIM

Critère principal de jugement :

- Tolérance au traitement

Traitement étudié :

- 2 mg/kg/semaine pendant 52 semaines puis phase d'extension de 156 semaines avec le même traitement

Traitements associés :

- En raison de la possibilité de réactions d'hypersensibilité, une prémédication par antihistaminique doit être administrée 30 à 60 minutes avant chaque perfusion, ainsi que des antipyrétiques sur décision de l'investigateur. Celui-ci peut décider d'interrompre la prémédication par antihistaminiques pour les sujets n'ayant pas eu de réaction aux perfusions pendant les 26 premières semaines.

L'étude était exploratoire, l'analyse des résultats est descriptive.

Le nombre de sujets à inclure a été évalué à 15.

Résultats

Tous les sujets ont été inclus. Aucun n'avait terminé la première partie de l'étude au moment de l'analyse intermédiaire.

La durée moyenne du traitement a été de $24,8 \pm 9,12$ semaines (8 à 44 semaines).

La répartition des événements indésirables figure dans le tableau 20, ci-dessous :

Evénements indésirables	n patients (%)
Tous EI	15 (100,0%)
EI liés au traitement	11 (73,3%)
EIG	3 (20,0%)
EIG liés au traitement	1 (6,7%)

Aucun événement indésirable n'a entraîné l'arrêt du traitement. Il n'y a pas eu de décès pendant l'étude.

Les événements indésirables les plus fréquents (observés chez >30% des patients) ont été des vomissements (n= 12 ; 80,0%), fièvre (n=11 ; 73,3%), toux (n=8 ; 53,3%), congestion nasale (n = 5 ; 33,3%)

Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquents ont été des vomissements (n = 5 ; 33,3%), fièvre (n=4 ; 26,7%), douleur abdominales (n=3 ; 20,0%), douleur abdominales hautes (n=3 ; 20,0%)

Un événement indésirable grave (anomalie du système immunitaire) a été considéré comme lié au traitement.

Des événements indésirables de type hypersensibilité a été observé chez 4 patients (26,7%) : urticaire chez 2 patients (13,3%), hypersensibilité chez 2 patients (13,3%) et respiration sifflante chez 1 patient (6,7%).

Des interruptions de perfusions ont été nécessaires chez 5 patients (33,3%) et des arrêts chez 4 patients (26,7%). Un traitement médical a été nécessaire 4 fois chez 2 patients (13,3%).

Il n'y a pas eu d'arrêt définitif du traitement.

MOR 008

Objectifs de l'étude :

- L'objectif principal était d'évaluer la tolérance de VIMIZIM aux doses de 2 mg/kg/semaine et de 4 mg/kg/semaine

Schéma de l'étude :

- Etude en double aveugle, randomisée 2 :1 dans un premier groupe de 15 patients et 1 :1 dans un second groupe de 10 patients

Critères d'inclusion :

- Patients âgés d'au moins 7 ans et pouvant parcourir au moins 200 m au 6MWT.

Critère principal de jugement :

- tolérance au traitement

Traitement étudié :

- VIMIZIM 2 mg/kg/semaine et 4 mg/kg/semaine pendant 27 semaines suivie d'une phase d'extension de 130 semaines.

Traitements associés :

- un traitement antihistaminique est administré 30 mn à 1h avant chaque perfusion. Un traitement antipyrétique peut aussi être administré selon la décision de l'investigateur.

Analyse descriptive

Résultats

Aucun des 25 sujets n'avait terminé la première phase de traitement au moment de cette analyse des données. Seuls les résultats du groupe traité par 2 mg/kg/semaine (posologie recommandée par l'AMM) ont été pris en compte.

Au moment de cette analyse intermédiaire, la durée moyenne de traitement était de 11,7 semaines dans le groupe traité par 2 mg/kg/semaine.

Des événements indésirables ont été observés chez 14 patients (93,3%), dont 13 (86,7%) ont été considérés comme liés au traitement.

Il n'y a pas eu d'événement indésirable grave, d'événement ayant entraîné un arrêt de traitement ni de décès.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été des céphalées (73,3%) et de la fièvre (33,3%)

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été des céphalées et de la fièvre (33,3% chaque) et des vomissements (26,7%).

Trois patients (20,0%) ont présenté un événement indésirable à type d'hypersensibilité : 1 œdème périphérique, 1 urticaire et 1 respiration sifflante.

Il n'y a pas eu d'interruption de perfusion. Un arrêt de perfusion a été nécessaire dans 6 cas (40% des patients) ayant nécessité un traitement médical dans 3 cas (20%).

Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement.

8.2.4 ATU de cohorte

VIMIZIM a fait l'objet d'une ATU nominative depuis septembre 2013 ; un patient été traité.

Il a aussi fait l'objet d'une ATU de cohorte depuis décembre 2013 ; au total, 12 patients ont été traités, y compris le patient initialement traité dans le cadre de l'ATU nominative.

Le premier rapport périodique de synthèse de l'ATU de cohorte concerne la période du 14 novembre 2013 au 14 février 2014 :

- pendant cette période, 9 patients ont été inclus dans la cohorte dont 3 ont commencé le traitement à la dose de 2 mg/kg/semaine.
- l'âge médian des 9 patients inclus est de 6,1 ans.
- il n'y a pas eu de décès ou d'arrêt du traitement
- un épisode de fièvre considéré comme grave (ayant nécessité une hospitalisation) a été observé.

08.3 Résumé & discussion

Principales données d'efficacité :

Les données d'efficacité de VIMIZIM dans la maladie de Morquio A (MPS IVA) reposent essentiellement sur une étude (MOR 004), randomisée versus placebo, testant 2 doses dont la dose retenue par l'AMM : 2 mg/kg/semaine chez des patients de 5 ans ou plus réalisée chez 176 patients (59, 59, 58 patients dans, respectivement, les groupes placebo, 2 mg/kg/2 sem et 2 mg/kg/sem). A l'inclusion, les patients avaient une distance de marche au test de marche de 6 minutes (6MWT) d'environ 200 m.

Après 24 semaines de traitement à la dose de 2 mg/kg/semaine, le 6MWT a été amélioré de 22,5 m ([4,0 – 40,9], $p=0,017$) par rapport au placebo. Ceci est à mettre au regard de la vitesse de décroissance de ce périmètre en l'absence de traitement qui est d'environ 5 m par an. Cependant, il n'existe aucune corrélation établie à ce jour entre la diminution de la décroissance de ce périmètre et l'évolution de la maladie à long terme.

Les résultats d'efficacité portant sur le test de montée des marches ne sont pas différents entre les groupes. La diminution des kératanes sulfates urinaires est plus importante dans les groupes traités que dans le groupe placebo.

A titre exploratoire, les données de capacité vitale forcée ne montrent pas de différence entre les groupes 2 mg/kg/semaine et placebo.

Dans la première phase d'une étude de suivi (étude MOR 005) des patients de l'étude MOR 004, la variation du 6MWT entre l'inclusion dans l'étude MOR 004 et la 48^e semaine a été de $33,4 \pm 64,9$ m pour les patients recevant l'elosulfase alpha depuis le début de l'étude et de $15,0 \pm 83,8$ m pour ceux ayant précédemment reçu du placebo.

Dans une étude de doses (MOR 002) dont l'objectif principal était d'étudier la tolérance de l'elosulfase alpha, le 6MWT (critère secondaire) s'est amélioré de $13,8 \pm 63,2$ entre les semaines 25 et 36 dans le groupe 2 mg/kg/semaine.

Il n'y a pas de donnée d'efficacité à plus long terme.

Principales données de tolérance :

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été la fièvre, les céphalées, les vomissements.

Dans l'étude versus placebo, les réactions d'hypersensibilité (urticairique, respiration sifflante, réaction anaphylactique), ont été plus fréquentes dans les groupes traités par VIMIZIM (27,1% et 20,7%) que dans le groupe placebo (11,9%).

Des réactions d'hypersensibilité ont concerné 3,4 à 31 % des patients selon les études et les groupes de traitement, en dépit d'un pré traitement systématique 30 à 60 minutes avant la perfusion par antihistaminiques.

Une interruption (avec reprise ultérieure) ou un arrêt de la perfusion pour événement indésirable a été nécessaire dans 15,3 à 40% des cas selon les études et les groupes. Un traitement médical (antihistaminique, corticoïde ou liquide de remplissage par voie intraveineuse ou oxygène) a été nécessaire pour 8,5 à 27,6% des patients.

Un arrêt définitif du traitement a été nécessaire pour un patient à la suite d'une réaction anaphylactique.

Discussion :

VIMIZIM (elosulfase alpha) est la seule enzymothérapie substitutive actuellement disponible dans le traitement de la MPS IV A.

L'efficacité de cette spécialité n'a été évaluée que sur le test de marche à 6 minutes dans des études menées à court terme.

Il n'existe à ce jour aucune donnée clinique montrant un bénéfice en termes de manifestations cliniques de la maladie et de pronostic à long terme.

Considérant que les données concernant l'efficacité et la tolérance à long terme de VIMIZIM doivent être complétées, l'EMA a demandé la constitution par le Laboratoire d'un registre concernant la maladie de Morquio A (cf. paragraphe 08.4). Ce registre pourrait répondre aux questions sur l'efficacité à long terme de VIMIZIM.

08.4 Programme d'études

8.4.1 Plan de gestion de risques

L'EMA^{5,6} a demandé que le laboratoire constitue un registre de la maladie de Morquio A afin d'étudier la tolérance à long terme et l'efficacité de VIMIZIM (elosulfase alpha), en effet :

- Le nombre de sujets inclus dans les études est limité et des effets indésirables rares peuvent ne pas avoir été détectés, notamment ceux liés à une exposition prolongée au traitement, ayant une longue latence d'apparition ou liés à un effet cumulatif.
- Etant donné l'utilisation potentiellement à vie du traitement par elosulfase alpha et le temps nécessaire pour observer des différences sur des résultats cliniquement pertinents, des données supplémentaires d'efficacité à long terme sont nécessaires (par exemple augmentation du délai avant dépendance au fauteuil roulant, avant nécessité d'une assistance respiratoire, diminution de la nécessité d'interventions chirurgicales orthopédiques, amélioration d'autres paramètres ayant un impact sur la qualité de vie, la durée de vie).

Le rapport final devra être présenté en mars 2025.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement actuel de la maladie de Morquio A est symptomatique et limité à des procédures palliatives qui ne modifient pas l'évolution naturelle de la maladie et qui peuvent dans certains cas, avoir un impact négatif sur la mortalité.

Une thérapie enzymatique substitutive permet la correction du déficit enzymatique responsable de la maladie et est susceptible de modifier la morbidité et la mortalité des patients.

VIMIZIM est le seul traitement à visée substitutive de la maladie de Morquio A qui a démontré son efficacité en termes d'amélioration de la distance de marche à 6 minutes. Il doit être instauré en première intention et le plus précocement possible, sous réserve de vérification de son efficacité à long terme.

⁵http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Public_assessment_report/human/002779/WC500169242.pdf

⁶http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Risk-management_plan_summary/human/002779/WC500162269.pdf

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

010.1 Service Médical Rendu

► La maladie de MORQUIO A est une maladie multisystémique, génétique rare de surcharge lysosomale autosomique récessive due à un déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS), enzyme nécessaire à la dégradation du kératane sulfate (KS). L'accumulation de KS est responsable d'une dysplasie osseuse généralisée, d'atteintes valvulaires cardiaques (mitrale et/ou aortique), de pneumopathie obstructive. Les anomalies squelettiques comprennent, une cyphoscoliose, des déformations thoraciques, un genu valgum et une petite taille définitive associés à une laxité ligamentaire. Elles sont responsables notamment de douleurs, de compressions médullaires qui peuvent entraîner précocément une myopathie cervicale et des risques de paralysie respiratoire. Elles nécessitent souvent des traitements chirurgicaux. Il existe une importante hétérogénéité dans la progression de la maladie. La durée de vie est réduite à une trentaine voire une vingtaine d'années dans les formes sévères qui concernent environ 70% des patients. Dans les formes modérées, l'espérance de vie est plus longue, pouvant aller au delà de 60 ans. Les principales causes de décès sont l'insuffisance respiratoire d'origine multifactorielle (pneumopathie obstructive, myélopathie cervicale, malformations du thorax) et l'insuffisance cardiaque.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée substitutive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► Cette spécialité est un traitement de première intention.

► Intérêt de santé publique

La mucopolysaccharidose de type IV A est une maladie grave qui constitue un poids sur la santé publique faible du fait de sa rareté (maladie orpheline).

L'amélioration de la prise en charge des maladies rares constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Maladies Rares).

Les données disponibles des essais cliniques, notamment une amélioration clinique en termes de périmètre de marche, et biologique, observées à 24 semaines ne permettent toutefois pas de quantifier l'impact de cette spécialité en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport à la prise en charge habituelle sur les atteintes ostéoarticulaires, cardiaques et pulmonaires.

Par ailleurs, il n'y a pas d'élément permettant de prédire un impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de la spécialité VIMIZIM sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VIMIZIM est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « VIMIZIM est indiqué pour le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A, MPS IV A) chez les patients de tous âges » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant la gravité de la maladie, les seules alternatives thérapeutiques disponibles palliatives et l'efficacité modeste de l'elosulfase alpha sur le périmètre de marche, démontrée à court terme, la Commission estime que VIMIZIM apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) aux patients ayant un syndrome de Morquio A (mucopolysaccharidose de type IV A).

010.3 Population cible

D'après le site Orphanet, la prévalence de cette maladie serait de 1 à 9 pour 1 000 000⁷
D'après l'estimation INSEE de la population française âgée de 1 à 60 ans en 2014 (49 931 093 personnes), ceci correspondrait à une population cible de 50 à 450 personnes.
D'après les experts, 80 à 100 patients atteints de la maladie de Morquio A ont été diagnostiqués en France.

Estimation/conclusion

La population cible serait donc comprise entre 80 et 100 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

La Commission souhaite disposer des données de suivi de l'efficacité de l'elosulfase alpha à plus long terme pour l'ensemble des patients ayant un syndrome de Morquio A, traités en France. Dans le cas où le registre prévu dans le plan de gestion des risques prévu dans le cadre de l'AMM répondrait à cette question, il ne sera pas nécessaire de mettre en place une étude ad hoc.

La Commission réévaluera VIMIZIM sur la base de ces données, dans un délai maximal de 5 ans.

La Commission de la transparence pose la question du dépistage néonatal de la maladie de Morquio qui bien que très rare, nécessite probablement une instauration précoce du traitement substitutif, ce qui serait facilité par le dépistage.

⁷<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/home.php?Lng=FR> (consulté le 17/07/2014)