

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1er octobre 2014

NAGLAZYME 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
1 flacon en verre de 5 ml (CIP : 34009 567 218 7 0)

Laboratoire BIOMARIN

DCI	Galsulfase
Code ATC (2006)	A16AB08 (enzyme)
Motif de l'examen	Réévaluation à la demande de la Commission, conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Naglazyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI ; déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase ; syndrome de Maroteaux-Lamy). Comme pour toutes les pathologies lysosomales génétiques, il est primordial, notamment dans les formes sévères, d'instaurer le traitement le plus tôt possible, avant l'apparition de manifestations cliniques irréversibles de la maladie. Il est fondamental de traiter les jeunes patients âgés de moins de 5 ans souffrant d'une forme sévère de la maladie, même si l'étude pivot de phase 3 n'a pas inclus de patients de moins de 5 ans. Les données chez les patients de moins de 1 an sont limitées.»

SMR	reste important.
ASMR	Compte-tenu de la gravité de la maladie, de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse et des nouvelles données disponibles, l'amélioration du service médical rendu de NAGLAZYME reste modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la mucopolysaccharidose de type VI.
Place dans la stratégie thérapeutique	
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale : 24 janvier 2006 AMM sous circonstances exceptionnelles (compte tenu de la rareté de la maladie ne permettant pas de fournir des données exhaustives sur l'efficacité et la tolérance de NAGLAZYME) accompagnée d'un PGR contenant des obligations spécifiques et des mesures de suivi (cf. annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (désignation 14/01/2001) Médicament soumis à prescription médicale restreinte. Le traitement par Naglazyme doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de MPS VI ou d'une autre maladie métabolique héréditaire. Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Classification ATC	2006 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 A16AB08 galsulfase

02 CONTEXTE

Dans son avis du 21 juin 2006 relatif à la spécialité NAGLAZYME, la Commission de la transparence avait conclu à :

- un SMR important,
- une ASMR III dans la prise en charge de la mucopolysaccharidose de type VI, compte-tenu de sa gravité et de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse.

La Commission avait également indiqué qu'elle souhaitait disposer de données complémentaires relatives au suivi des patients dans 12 mois et demande une réévaluation de cette spécialité dans 3 ans.

L'objet du présent avis est donc de réévaluer notamment le service médical rendu, l'amélioration du service médical rendu et la place dans la stratégie thérapeutique de la spécialité NAGLAZYME (galsulfase) au regard des nouvelles données cliniques disponibles (efficacité et tolérance) versées par le laboratoire exploitant.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Naglazyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI ; déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase ; syndrome de Maroteaux-Lamy).

Comme pour toutes les pathologies lysosomales génétiques, il est primordial, notamment dans les formes sévères, d'instaurer le traitement le plus tôt possible, avant l'apparition de manifestations cliniques irréversibles de la maladie.

Il est fondamental de traiter les jeunes patients âgés de moins de 5 ans souffrant d'une forme sévère de la maladie, même si l'étude pivot de phase 3 n'a pas inclus de patients de moins de 5 ans. Les données chez les patients de moins de 1 an sont limitées. »

04 POSOLOGIE

Posologie :

« Le schéma posologique recommandé pour la galsulfase est de 1 mg/kg de poids corporel, administré une fois par semaine, par perfusion intraveineuse de 4 heures. »

Pour les populations particulières, se reporter au RCP.

Mode d'administration :

« Le débit de perfusion initial est réglé de façon à perfuser environ 2,5% du volume total de solution pendant la première heure, le volume restant (environ 97,5 %) étant administré au cours des 3 heures suivantes.

L'utilisation de poches de perfusion de 100 ml peut être envisagée chez les patients susceptibles de présenter une surcharge volémique et pesants moins de 20 kg ; dans ce cas, le débit de perfusion (ml/min) doit être diminué pour maintenir une durée de perfusion totale d'au moins 4 heures.

Pour des informations relatives à un prétraitement, voir rubrique 4.4 et pour un complément d'instructions, voir rubrique 6.6 du RCP. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

La mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) est une maladie de surcharge lysosomale caractérisée par une atteinte systémique progressive due à un déficit en aryl sulfatase B (ASB) entraînant une accumulation de dermatane sulfate. La transmission se fait sur le mode autosomique récessif. La maladie est due à des mutations du gène ASB, localisé sur le chromosome 5 (5q13-5q14).

La maladie se manifeste par de multiples symptômes avec en particulier une dysplasie squelettique entraînant une petite taille, une dysostose multiple et une arthropathie dégénérative.

D'autres manifestations cliniques sont associées : valvulopathie, syndrome pulmonaire mixte, obstructif et restrictif, hépatosplénomégalie, sinusite, otite moyenne, surdité, apnée du sommeil, opacification cornéenne, syndrome du canal carpien, et hernie inguinale ou ombilicale.

Un déficit intellectuel est généralement absent mais des manifestations neurologiques sont possibles : compression médullaire par instabilité rachidienne, pachyméningite, et/ou sténose canalaire, hydrocéphalie communicante, atrophie optique et cécité.

Ces dernières peuvent apparaître dès la naissance et se caractérisent par une excrétion urinaire élevée des glycosaminoglycanes (GAG, en général > 100 µg/mg créatinine), une dysostose multiple sévère, une petite taille ; le décès survient avant la 2e ou la 3e décennie.

¹ www.orpha.net/Mucopolysaccharidose-type-6&search=Disease_Search_Simple

² Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatr* 2007; 20:405-418.

³ Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol* 2010;33:589-604.

La maladie peut se présenter sous une forme à progression lente ou, au contraire, rapidement progressive.

Le diagnostic repose sur le tableau clinique et la mesure de l'activité ASB dans les leucocytes ou les fibroblastes, inférieure à 10% de la normale, avec la preuve d'activité normale d'une autre enzyme sulfatase (pour éliminer une mucosulfatidose). L'excrétion urinaire élevée en dermatane sulfate en l'absence d'héparane sulfate est en faveur du diagnostic.

Avant la mise à disposition de l'enzymothérapie substitutive (ETS) par la galsulfase (NAGLAZYME), la prise en charge se limitait au traitement préventif et symptomatique des complications et à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TSC). La TSC est associée à une morbidité et une mortalité importantes et n'est donc pas recommandée en première ligne de traitement⁴.

Le pronostic est variable et dépend de l'âge d'apparition de la maladie, de sa rapidité de progression, de l'âge à l'instauration de l'ETS et de la qualité de la prise en charge.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NAGLAZYME est le seul traitement enzymatique substitutif de la mucopolysaccharidose de type VI actuellement disponible.

06.2 Autres technologies de santé

Les autres alternatives sont non médicamenteuses et consistent en une transplantation de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques.

► Conclusion

Il n'existe pas de médicament comparateur cliniquement pertinent de NAGLAZYME.

⁴ Boelens JJ, Wynn RF, Bierings M. HSCT for inborn errors of metabolism, in: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T (Eds.), ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation, Forum Service Editore, Genoa, Italy, 2008, pp. 544-553.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population
USA	Oui depuis juin 2005	MPS VI
EU	Oui depuis mars 2006	MPS VI
Norvège	Oui depuis mai 2007	MPS VI
Islande	En cours	MPS VI
Croatie	Oui depuis août 2007	MPS VI
Suisse	Oui depuis octobre 2007	MPS VI
Russie	Oui depuis avril 2010	MPS VI

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	21/06/2006 Inscription
Indication	Naglazyme est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI ; déficit en Nacétylgalactosamine 4-sulfatase ; syndrome de Maroteaux-Lamy). Comme pour toutes les pathologies lysosomales génétiques, il est primordial, notamment dans les formes sévères, d'instaurer le traitement le plus tôt possible, avant l'apparition de manifestations cliniques irréversibles de la maladie. Il est fondamental de traiter les jeunes patients âgés de moins de 5 ans souffrant d'une forme sévère de la maladie, même si l'étude pivot de phase 3 n'a pas inclus de patients de moins de 5 ans.
SMR (libellé)	Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen. Le service médical rendu est important.
ASMR (libellé)	Compte-tenu de la gravité de la mucopolysaccharidose de type VI, de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse, NAGLAZYME apporte une amélioration du service médical rendu modérée (de niveau III) dans la prise en charge de la mucopolysaccharidose de type VI.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance de la gasulfase (NAGLAZYME) dans la mucopolysaccharidose de type VI, fournies par le laboratoire reposent sur :

- Les données des phases de suivi des deux études cliniques de phase II et III dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la galsulfase, en termes de test de marche de 6 et 12 minutes chez des patients avec MPS VI (étude de phase II ASB-01-04 et extension de l'étude de phase III, ASB-03-05). L'étude ASB-01-04 comprend 144 semaines et l'étude ASB-03-06 de suivi de ASB-03-05, 48 semaines de traitement et de suivi.
Les données à 24 semaines (étude ASB-01-04) et à 48 semaines (étude ASB-03-05) ont été prises en compte dans le premier avis rendu par la Commission en date du 21/06/2006.
- Les données d'une étude de phase IV (étude ASB-008), ouverte, randomisée, descriptive, dont l'objectif était de comparer l'efficacité de deux doses de NAGLAZYME (1 mg/kg hebdomadaire et 2 mg/kg hebdomadaire, posologie hors AMM) en termes de prévention de la dysplasie squelettique chez 4 enfants de moins de 1 an avec MPS VI suivis pendant 52 semaines. Compte tenu des faiblesses méthodologiques de cette étude (faible effectif [n=4], une posologie testée hors AMM), les résultats observés ne sont pas interprétable et ne seront pas présentés dans cet avis.
- Les données issues du Programme de Surveillance Clinique (PSC) : étude longitudinale d'une durée de 15 ans évaluant l'efficacité et la tolérance à long terme de NAGLAZYME.
- Les données de études Survey⁵ (étude de l'évolution naturelle de la maladie chez 121 patients avec MPS VI) et de ReSurvey⁶ (étude transversale à 10 ans de 59 patients de l'étude Survey).
- Les résultats cliniques sur la fonction respiratoire, la croissance, et la fonction cardiaque obtenus à partir d'analyses de données groupées issues d'études cliniques réalisées avec NAGLAZYME réalisées *a posteriori* qui ne seront pas présentés dans cet avis.
- Une évaluation de la qualité de vie chez 26 patients traités dans un centre en Allemagne a été réalisée afin d'évaluer le lien entre l'amélioration des critères cliniques (endurance par 6MWT et 3MSCT et fonction pulmonaire par la FVC et le FEV1) et celle de la qualité de vie. Ces résultats ne peuvent pas être pris en compte du fait notamment du très faible effectif de patients finalement analysés (n=14), de l'absence de comparaison ne permettant pas d'attribuer au traitement l'effet observé, et de la non- représentativité de ces résultats (1 seul centre allemand).

⁵ Swiedler SJ et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). Am J Med Genet A 2005; 134(2):144-150.

⁶ Giugliani R et al. Natural History and Galsulfase Treatment in Mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy Syndrome) — 10 Year Follow up of Patients Who Previously Participated in a MPS VI Survey Study – publication acceptée

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude ASB-01-04

Rappel des données à 24 semaines (avis CT du 21/06/2006) :

« Cette étude de phase II, non comparative, à dose unique a évalué l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de la rhASB chez 10 patients âgés d'au moins 5 ans, atteints de MPS VI, pendant 48 semaines.

Critère principal (composite) : amplitude du mouvement des épaules, test de montée des marches en 3 minutes, test de marche de 12 minutes et taux des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires. Les patients ont reçu 1 mg/kg/semaine de rhASB pendant 48 semaines.

Résultats :

Sur le test de marche de 12 minutes, à 24 semaines, chez les 10 patients, il a été observé une augmentation moyenne de 155 ± 146 mètres en comparaison de la valeur basale.

Sur le test de montée des marches de 3 minutes, l'augmentation moyenne chez les 10 patients entre la valeur basale et la valeur à 24 semaines, a été de 48 ± 48 marches.

Sur le taux urinaire de GAG, il a été observé une diminution des GAG urinaires de 71 % après 24 semaines. Les taux moyens de créatinine sont passés de 336 ± 116 µg/mg (valeur basale) à 103 ± 50 µg/ml à 24 semaines.

Sur l'amplitude du mouvement des épaules, il n'a pas été noté d'amélioration significative à 24 semaines par rapport à l'inclusion sur la flexion active, l'extension active de l'épaule ni la rotation latérale active. »

Nouvelles données disponibles après 144 semaines supplémentaires :

Après 144 semaines de suivi supplémentaire en ouvert, il a été observé sur les critères principaux définis à 48 semaines les résultats suivants :

- sur le test de marche de 12 minutes, l'amélioration de la distance de marche observée à 48 semaines ($212,2 \text{ m} \pm 151,5$) a été poursuivie à 144 semaines : $254,9 \text{ m} \pm 191,0$,
- sur le test de montée des marches de 3 minutes, le nombre de marche est passé de 50 marches ($\pm 29,5$) à l'inclusion à 110.8 marches ($\pm 65,2$) à 48 semaines et à 124.4 marches ($\pm 70,9$) après 144 semaines supplémentaires,
- sur le taux urinaire de GAG, la diminution des GAG urinaires observée à 48 semaines (76%) a été maintenue après 144 semaines supplémentaires, avec une réduction moyenne de 72,0% (13,44) par rapport à l'inclusion,
- sur l'amplitude du mouvement des épaules, une amélioration cliniquement pertinente ($>10^\circ$) mais non significative a été observée chez 6 patients à 48 semaines et chez 6 patients après 144 semaines supplémentaires.

9.1.2 Etude ASB-03-06 (phase d'extension de l'étude ASB-03-05)

Rappel des données à 24 et 48 semaines (avis CT du 21/06/2006) :

« Cette étude de phase III randomisée, double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance de la N-acétylgalactosamine 4-sulfatase humaine recombinante (rhASB) au placebo chez 39 patients atteints de mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI⁷) suivis pendant 24 semaines.

⁷ Le diagnostic était confirmé par l'activité enzymatique de l'arylsulfatase des leucocytes de moins de 10 % par rapport à la normale. Le périmètre de marche en 6 minutes devait être compris entre 5 et 270 mètres et le périmètre de marche en 12 minutes devait être inférieur à 400 mètres.

Traitement

Pendant la première partie de l'étude de 24 semaines, les patients recevaient en perfusion intraveineuse hebdomadaire (7 ± 3 jours) :

- soit rhASB 1,0 mg/kg/semaine (N=19)
- soit solution placebo (N=20)

Les patients ont reçu un pré-traitement par des anti-histaminiques afin de prévenir des réactions anaphylactiques : diphenhydramine 0,5 mg/kg, ou prométhazine à 0,15 mg/kg.

Après 24 semaines, les patients des 2 groupes ont reçu un traitement par rhASB 1,0 mg/kg/semaine pendant 24 semaines (extension en ouvert).

Critère principal d'efficacité : capacité déambulatoire mesurée par le test de marche de 12 minutes à 24 semaines

Résultats :

En comparaison au placebo, il a été observé une amélioration moyenne du test de marche à 24 semaines de 92 ± 40 mètres en faveur du groupe rhASB ($p = 0,025$).

Résultats à 48 semaines (phase d'extension en ouvert) :

Dans le groupe rhASB / rhASB, il n'a pas été observé de différence sur le test de marche de 12 minutes entre la semaine 24 et la semaine 48 (36 ± 25 mètres $p = 0,15$).

Dans le groupe placebo / rhASB, il a été observé une amélioration significative du test de marche de 12 minutes entre la semaine 24 et la semaine 48 (66 ± 133 mètres $p = 0,007$), c'est-à-dire lors du passage au traitement par rhASB. »

Nouvelles données disponibles après 48 semaines supplémentaires (S96) :

Après les 48 semaines de suivi supplémentaire en ouvert, il a été observé sur le critère principal (test de marche de 12 minutes) les résultats suivants : une amélioration de la distance de marche à 24 semaines par rapport à l'inclusion ($+109 \pm 26$ mètres dans le groupe rhASB/rhASb, $p < 0,001$ et 25 ± 24 mètres dans le groupe placebo/rhASb, NS) a été poursuivie à 96 semaines :

- $+74 \pm 26$ mètres dans le groupe rhASB/rhASb, $p < 0,001$ par rapport à S24,
- $+117 \pm 25$ mètres dans le groupe placebo/rhASb, $p < 0,001$ par rapport à S24.

9.1.3 Programme de Surveillance Clinique (PSC)

Le programme de surveillance clinique (PSC) est une étude observationnelle multicentrique, réalisée, à la demande de l'EMA et la FDA, aux Etats-Unis et en Europe chez 168 patients atteints de MPS VI.

Son objectif était d'évaluer l'histoire naturelle et la progression de la maladie chez les patients atteints de MPS VI à long terme quel que soit leur prise en charge thérapeutique (traitement ou non par NAGLAZYME ou greffe de cellules souches hématopoïétiques ou non).

Méthode : L'étude a débuté le 12 septembre 2005 (1^{ère} inclusion) et doit se poursuivre pendant 15 ans. Elle repose sur la soumission volontaire des données par les médecins participant.

Au total 168 patients ont été inclus dans ce suivi : 158 traités par NAGLAZYME et 10 non traités.

Critères d'évaluation cliniques (non hiérarchisés) : taux de GAG urinaire, anticorps, taille, poids, test de marche à 6 et 12 minutes, test de la montée des marche à 3 minutes, test de fonction pulmonaire, évaluations ophtalmologiques, audiométrie, évaluation de la fonction cardiaque (échocardiogramme et électrocardiogramme)...

Seuls seront présentés les critères pour lesquels les résultats sont disponibles pour plus de 30 patients.

Résultats :

Les résultats présentés ci-après sont issus du dernier rapport intermédiaire couvrant la période entre le 12 septembre 2005 et le 21 mars 2013.

<i>Critères d'évaluation</i> (n= nombre de patients pour lesquels des résultats sont disponibles)	A l'inclusion		A la dernière visite de suivi	
	Patients traités (Naglazyme)	Patients naïfs	Patients traités (Naglazyme)	Patients naïfs
GAG urinaires moyennes (N=76)	N=73 286,8 µg/mg	N=3 166,3 µg/mg	N=73 Réduction - 215 µg/mg	N=3 Réduction -3,1 µg/mg
Anticorps (n=54) - délai médian jusqu'à la première augmentation d'anticorps - délai médian jusqu'à l'augmentation la plus élevée d'anticorps			5,6 mois (0,7-32,0) 52,7 mois (5,7-89,4).	
Taille médiane (n=112/161)	N=102 106,0 cm	N=10 142,4 cm	N=153 113,0 cm	N=8 138,8 cm
Poids moyen (n=113/161)	N=103 21 kg	N=10 40,8 kg.	N=153 29 kg	N=8 39,8 kg
Tests de marche de 6 min (n= 41/90) : distance moyenne parcourue	N=40 380,7 m	N=1 352,5 m	N=89 369,9 m	N=1 359,9 m
Tests de marche de 12 min (n= 23/51) : distance moyenne parcourue	N=22 829,7 m	N=1 726,1 m.	N=50 725,8 m	N=1 767,2 m

9.1.4 Etudes Survey⁵ et ReSurvey⁶

L'objectif de l'étude Survey (étude de cohorte), réalisée chez 121 patients entre 2001 et 2002, était de déterminer les caractéristiques des patients avec MPS VI et d'évaluer les présentations cliniques de la maladie et son évolution.

L'objectif de l'étude Re-survey était de recueillir les données de suivi à 10 ans des patients de l'étude Survey en termes d'évolution de GAG urinaire, taille, poids, atteinte cardiaque...

Au total 59/121 patients ont été inclus (sous-groupe défini *a posteriori*) dans cette étude (55 traités par NAGLAZYME et 4 patients naïfs).

Compte tenu notamment des biais de sélection de cette étude (absence de données concernant les 34 patients « ne participant pas à l'étude »), de la nature de ces études et du nombre limité de patients naïfs ne permettant pas une comparaison, les résultats purement descriptifs qui montrent globalement une amélioration des paramètres sous traitement ne peuvent pas être pris en compte.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études Cliniques

Dans le suivi de l'étude ASB-01-04, 100 événements indésirables, majoritairement d'intensité légère à modérée, ont été observés. Les événements les plus fréquemment observés ont été la fièvre (26) et les rashes cutanés (21).

Dans le suivi de l'étude ASB-03-06, 295 événements indésirables (233 (74%) chez 14 patients du groupe rhASB / rhASB et 62 (53%) chez 10 patients du groupe placebo / rhASB), majoritairement d'intensité légère à modérée, ont été observés. Les événements les plus fréquemment observés ont été : prurit, urticaire, dyspnée, vomissement, toux, nausée, douleur abdominales et céphalées.

Dans le programme de surveillance clinique, 45 patients traités par NAGLAZYME ont présenté au moins 1 événement indésirable au cours du suivi et 23 au moins un événement grave avec notamment des troubles oculaires, auditifs, gastro-intestinaux et infectieux.

9.2.2 Données issues des PSUR

L'analyse du dernier PSUR couvrant la période du 1^{er} juin 2012 et le 31 mai 2013 permet de déterminer le nombre total de patients exposés à 717. Aucun nouveau risque n'a été identifié au cours de cette dernière période couverte par le PSUR.

Depuis la commercialisation de NAGLAZYME en 2005, un total de 2326 événements indésirables (886 graves) a été observé. Les plus fréquents ont été (> 50 cas) : fièvre (192), pneumonie (89), vomissement (65) et dyspnée (61).

9.2.3 Données issues du RCP

Selon le RCP : Dans les études cliniques « *Tous les patients traités par NAGLAZYME (59/59) ont rapporté au moins un événement indésirable. La majorité (42/59 soit 71 %) des patients ont présenté au moins un événement indésirable lié au médicament. Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient : pyrexie, éruption, prurit, urticaire, frissons, nausées, céphalées, douleurs abdominales, vomissements et dyspnée. Les effets indésirables sévères comprenaient : œdème laryngé, apnée, pyrexie, urticaire, détresse respiratoire, œdème de Quincke, asthme et réaction anaphylactoïde.*

54 des 59 patients traités par NAGLAZYME dans les études cliniques ont subi des tests de dépistage des anticorps IgG. 53/54 patients (98 %) présentaient des anticorps IgG anti-galsulfase. »

09.3 Données de prescription

Selon les données transmises par le laboratoire, actuellement 27 patients de 3 à 44 ans sont traités par NAGLAZYME en France.

09.4 Résumé & discussion

Les nouvelles données d'efficacité et de tolérance de la galsulfase (NAGLAZYME) dans la mucopolysaccharidose de type VI, retenues dans cet avis reposent sur les phases d'extension (ASB-01-04 et ASB-03-06) des deux études cliniques de phase II et III initiales dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la galsulfase, en termes de test de marche de 6 et 12 minutes chez des patients avec MPS VI ainsi que les données issues du Programme de Surveillance Clinique (PSC).

Principales données d'efficacité :

L'étude de phase II ASB-01-04, non comparative, à dose unique a évalué l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de la rhASB chez 10 patients âgés d'au moins 5 ans, atteints de MPS VI, pendant 48 semaines.

Après 144 semaines de suivi de ces patients supplémentaire en ouvert, il a été observé, sur les critères principaux définis à 48 semaines les résultats suivants :

- sur le test de marche de 12 minutes, l'amélioration de la distance de marche observée à 48 semaines ($212,2 \text{ m} \pm 151,5$) a été poursuivie à 144 semaines : $254,9 \text{ m} \pm 191,0$,
- sur le test de montée des marches de 3 minutes, le nombre de marches est passé de 50 marches ($\pm 29,5$) à l'inclusion à 110,8 marches ($\pm 65,2$) à 48 semaines et à 124,4 marches ($\pm 70,9$) après 144 semaines supplémentaires,
- sur le taux urinaire de GAG, la diminution des GAG urinaires observée à 48 semaines (76%) a été maintenue après 144 semaines supplémentaires, avec une réduction moyenne de 72,0% (13,44) par rapport à l'inclusion.
- sur l'amplitude du mouvement des épaules, une amélioration cliniquement pertinente ($>10^\circ$) mais non significative a été observée chez 6 patients à 48 semaines et chez 6 patients après 144 semaine supplémentaires.

L'étude de phase III ASB-03-05 a évalué l'efficacité et la tolérance de la N-acétylgalactosamine 4-sulfatase humaine recombinante (rhASB) au placebo chez 39 patients atteints de mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI⁸) pendant 24 semaines ; un suivi jusqu'à 48 semaines était prévu.

Après les 48 semaines de suivi supplémentaire en ouvert (ASB-03-06), il a été observé sur le critère principal (test de marche de 12 minutes) les résultats suivants : l'amélioration de la distance de marche observée à 24 semaines par rapport à l'inclusion ($+109 \pm 26$ mètres dans le groupe rhASB/rhASb, $p < 0,001$ et 25 ± 24 mètres dans le groupe placebo/rhASb, NS) a été poursuivie à 96 semaines :

- $+74 \pm 26$ mètres dans le groupe rhASB/rhASb, $p < 0,001$ par rapport à S24,
- $+117 \pm 25$ mètres dans le groupe placebo/rhASb, $p < 0,001$ par rapport à S24.

Le programme de surveillance clinique (PSC) a été mis en place afin d'évaluer l'histoire naturelle et la progression de la maladie chez les patients atteints de MPS VI à long terme qu'ils soient traités ou non par NAGLAZYME ou aient subi ou non une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les données recueillies suggèrent une amélioration des *taux de GAG urinaire, de la taille, du poids, du test de marche à 6 et 12 minutes...chez les patients traités par NAGLAZYME par rapport aux patients naïfs.*

⁸ Le diagnostic était confirmé par l'activité enzymatique de l'arylsulfatase des leucocytes de moins de 10 % par rapport à la normale. Le périmètre de marche en 6 minutes devait être compris entre 5 et 270 mètres et le périmètre de marche en 12 minutes devait être inférieur à 400 mètres.

Compte tenu du caractère descriptif de ces données, de l'absence de hiérarchisation de ces critères multiples, du nombre hétérogène de patients pour lesquels ces données sont effectivement disponibles, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Principales données de tolérance :

Selon le RCP : Dans les études cliniques « *Tous les patients traités par NAGLAZYME (59/59) ont rapporté au moins un événement indésirable. La majorité (42/59 soit 71 %) des patients ont présenté au moins un événement indésirable lié au médicament. Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient : pyrexie, éruption, prurit, urticaire, frissons, nausées, céphalées, douleurs abdominales, vomissements et dyspnée. Les effets indésirables sévères comprenaient : œdème laryngé, apnée, pyrexie, urticaire, détresse respiratoire, œdème de Quincke, asthme et réaction anaphylactoïde.*

54 des 59 patients traités par NAGLAZYME dans les études cliniques ont subi des tests de dépistage des anticorps IgG. 53/54 patients (98 %) présentaient des anticorps IgG anti-galsulfase. »

L'analyse du dernier PSUR couvrant la période du 1^{er} juin 2012 et le 31 mai 2013 permet de déterminer le nombre total de patients exposés à 717. Aucun nouveau risque n'a été identifié au cours de cette dernière période couverte par le PSUR.

Depuis la commercialisation de NAGLAZYME en 2005, un total de 2326 événements indésirables (886 graves) a été observé. Les plus fréquents ont été (> 50 cas) : fièvre (192), pneumonie (89), vomissement (65) et dyspnée (61).

Discussion :

NAGLAZYME (galsulfase) est la seule l'enzymothérapie substitutive actuellement disponible.

Compte tenu du nombre limité de patients atteints de MPS VI, les données cliniques reposent sur des études ouvertes, réalisées chez un petit nombre de patients.

Au vu des données disponibles, l'amélioration clinique et biologique à 48 semaines semble persister à 2 voire 3 ans de suivi.

Il n'existe aucune donnée clinique montrant un bénéfice en termes de pronostic à long terme.

En l'absence de données comparatives versus la greffe de moelle osseuse (alternative non médicamenteuse), l'apport de NAGLAZYME ne peut être défini.

En l'absence de données de suivi des anticorps (neutralisants ou non), la Commission souhaite être destinataire de l'analyse de ce suivi prévu dans le PGR.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire a indiqué que le programme de Surveillance clinique (PSC) qui a débuté le 12 septembre 2005, doit se poursuivre pendant 15 ans. Il s'agit d'une étude volontaire ; les patients et / ou les parents donnant leur consentement éclairé pour participer.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE¹

La mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) est une maladie de surcharge lysosomale caractérisée par une atteinte systémique progressive due à un déficit en aryl sulfatase B (ASB) entraînant une accumulation de dermatane sulfate.

La maladie se manifeste par de multiples symptômes avec en particulier une dysplasie squelettique qui se manifeste par une petite taille, une dysostose multiple et une arthropathie dégénérative.

Le diagnostic repose sur le tableau clinique, et la mesure de l'activité ASB inférieure à 10% de la normale dans les fibroblastes, avec la preuve d'activité normale d'une autre enzyme sulfatase (pour éliminer une mucosulfatidose). L'excrétion urinaire élevée en dermatane sulfate en l'absence d'héparane sulfate est en faveur du diagnostic.

Avant la mise à disposition de l'enzymothérapie substitutive (ETS) par la galsulfase (NAGLAZYME), la prise en charge se limitait au traitement préventif et symptomatique des complications et à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TSC). La TSC est associée à une morbidité et une mortalité importantes et n'est donc pas recommandée en première ligne de traitement.

Place de NAGLAZYME :

NAGLAZYME (galsulfase) est la seule l'enzymothérapie substitutive actuellement disponible dans la prise en charge des MPS VI.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▮ La mucopolysaccharidose de type VI ou maladie de Maroteaux-Lamy est une maladie rare et grave entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en jeu le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée substitutive.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▮ Les seules alternatives disponibles sont non médicamenteuses et consistent principalement en une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (en seconde ligne).

▮ Intérêt de santé publique :

La mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) 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 orphelines constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Maladies Rares).

Au vu des données disponibles, l'amélioration clinique et biologique observée à 48 semaines semble persister à 2 voire 3 ans de suivi.

Par ailleurs, il n'y a pas d'impact démontré sur l'organisation des soins.

Il n'est donc pas possible de conclure que la spécialité NAGLAZYME apporte une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

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

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

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI ; déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase ; syndrome de Maroteaux-Lamy) » et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu de la gravité de la maladie, de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse et des nouvelles données disponibles, l'amélioration du service médical rendu de NAGLAZYME reste modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la mucopolysaccharidose de type VI.

011.3 Population cible

Selon les données ORPHANET¹, la prévalence de la MPS VI est comprise entre 1/43 261 et 1/1 505 160 naissances vivantes dans les différentes populations. L'INSEE rapporte 780 000 naissances en 2013, soit environ 18 naissances par an. L'ensemble des patients atteints de MPS VI est susceptible de recevoir le traitement par enzymothérapie substitutive. Actuellement l'espérance de vie de ces patients est de 20 à 30 ans.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements** : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

ANNEXE :
PGR : Obligations spécifiques

Description :	Date d'achèvement
SO2 001.3 Un Programme de Suivi Clinique (PSC) sera mené afin d'évaluer les données d'efficacité et de tolérance à long terme d'un traitement par Naglazyme. Des sous-études seront menées dans le cadre du PSC, destinées à : 1. Evaluer l'effet de Naglazyme en cas de grossesse et d'allaitement 2. Evaluer l'efficacité et la tolérance de Naglazyme chez 10 enfants de moins de 5 ans, traités par 1 mg/kg pendant au moins 12 mois. Les informations relatives à l'état clinique, aux événements indésirables, aux évaluations de l'immunogénicité et des effets potentiels sur la formation d'anticorps seront également collectées. Les données du PSC seront analysées annuellement et les résultats seront soumis sous forme de rapports annuels. L'état clinique sera étudié de façon détaillée lors de l'entrée dans l'étude puis chaque année pendant au moins 15 ans. D'autres paramètres (concentrations urinaires de GAG, dosages d'anticorps) seront mesurés à intervalles plus fréquents. Les manifestations sévères et graves d'hépatotoxicité seront évaluées dans le cadre des PSUR mais également à l'aide de la base de données du PSC. Des échantillons urinaires pour le dosage des glycosaminoglycanes et des échantillons pour la détermination des anticorps totaux seront systématiquement prélevés chez les sujets inclus dans le programme, conformément au Programme d'Activités. Les concentrations plus élevées d'anticorps (≥ 65610 Facteur de Dilution) seront comparées aux concentrations urinaires de GAG du patient afin d'évaluer des éventuels impacts sur l'efficacité. La présence d'une activité neutralisante sera recherchée dans les échantillons prélevés chez ces patients présentant une augmentation constante des concentrations urinaires de GAG ainsi que des titres élevés en anticorps. Des échantillons pour le dosage des anticorps totaux seront recueillis à intervalles précis. Si un médecin suspecte une réaction médiée par des IgE, il devra, conformément au protocole, demander au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de mener une recherche d'anticorps anti-IgE. Le rapport final de ce PSC sera soumis le 31 juillet 2020.	Des résultats intermédiaires seront fournis dans le cadre de rapports annuels du PSC. Une brève mise à jour sera soumise dans le cadre des réévaluations annuelles.
SOB 002 Un Programme de Suivi Clinique (PSC) sera mené afin d'évaluer les données d'efficacité et de tolérance à long terme d'un traitement par Naglazyme. Des sous-études seront menées dans le cadre du PSC, destinées à : 1. Evaluer l'effet de Naglazyme en cas de grossesse et d'allaitement 2. Evaluer l'efficacité et la tolérance de Naglazyme chez 10 enfants de moins de 5 ans, traités par 1 mg/kg pendant au moins 12 mois. Les informations relatives à l'état clinique, aux événements indésirables, aux évaluations de l'immunogénicité et des effets potentiels sur la formation d'anticorps seront également collectées. Les données du PSC seront analysées annuellement et les résultats seront soumis sous formes de rapports annuels. L'état clinique sera étudié de façon détaillée lors de l'entrée dans l'étude puis chaque année pendant au moins 15 ans. D'autres paramètres (concentrations urinaires de GAG, dosages d'anticorps) seront mesurés à intervalles plus fréquents. Les manifestations sévères et graves d'hépatotoxicité seront évaluées dans le cadre des PSUR mais également à l'aide de la base de données du PSC.	Rapport final du PSC : 31 juillet 2020