

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VIMIZIM (elosulfase alpha), enzyme recombinante

Progrès thérapeutique modéré dans la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A)

L'essentiel

- ▶ VIMIZIM a l'AMM dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A, MPS IV A) quel que soit l'âge des patients.
- ▶ C'est une forme recombinante de N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS). Le déficit de cette enzyme est à l'origine du syndrome de Morquio A. VIMIZIM est la seule enzymothérapie substitutive indiquée dans cette affection.
- ▶ Des études à court terme ont montré une amélioration du test de marche de 6 minutes. Il n'y a pas à ce jour de donnée d'efficacité sur les manifestations cliniques de la maladie et son pronostic à long terme.

Stratégie thérapeutique

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.

■ Place de la spécialité 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 de 6 minutes. Il doit être instauré en première intention et le plus précocement possible, sous réserve de vérification de son efficacité à long terme.

Données cliniques

- Les données d'efficacité reposent essentiellement sur une étude randomisée versus placebo. A l'inclusion, les patients avaient une distance de marche d'environ 200 m au test de marche de 6 minutes (6MWT). 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 le groupe traité que dans le groupe placebo.
- Dans la première phase de l'étude de suivi des patients, 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.
- Il n'y a pas de donnée d'efficacité à plus long terme.
- Dans cette étude, les réactions d'hypersensibilité (urticaire, 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 rendu nécessaire chez 8,5 à 27,6% des patients.

Conditions particulières de prescription

- 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 santé dûment formé et disposant du matériel nécessaire à la prise en charge des urgences médicales.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* est important.
- 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, VIMIZIM apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) aux patients ayant un syndrome de Morquio A (mucopolysaccharidose de type IV A).
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 1^{er} octobre 2014 (CT-13698) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »