

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MEPSEVII (vestronidase alfa), enzyme



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans la mucopolysaccharidose de type VII ou maladie de Sly.

L'essentiel

- MEPSEVII a l'AMM dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII ou maladie de Sly).
- Son efficacité repose uniquement sur la réduction de l'excrétion urinaire de dermatane sulfate par rapport au placebo, après 24 semaines de traitement, soit un critère biologique sans corrélation établie avec un bénéfice clinique et sans autre bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent.
- Il peut provoquer des réactions liées à la perfusion si la vitesse de perfusion est trop rapide, y compris des réactions d'hypersensibilité, et des effets indésirables du type diarrhée, ataxie, confusion, douleur abdominale, vomissement, convulsion fébrile.

Stratégie thérapeutique

- La MPS VII nécessite une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque patient, dont les objectifs principaux sont :
 - l'amélioration ou le ralentissement de l'évolution multi systémique de la maladie ;
 - l'amélioration de la qualité de vie et de l'insertion sociale, scolaire ou professionnelle du patient.

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

- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

MEPSEVII n'a pas de place dans la prise en charge de la MPS VII.

Données cliniques

- Une étude de phase III, randomisée, versus placebo a évalué la diminution, par rapport à l'inclusion, de l'excrétion urinaire de glycosaminoglycanes (GAG) (dermatane sulfate) après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa. Les patients, randomisés dans 4 groupes, débutaient leur traitement par vestronidase alfa à des dates prédéfinies différentes, grâce à un cross-over réalisé en double aveugle. Un total de 12 patients a été inclus et a terminé les 48 semaines de l'étude. Neuf patients étaient âgés de moins de 18 ans [âge moyen 14,0 ans, min.-max. : 8 – 25 ans]. Les patients ont été inclus quelle que soit la sévérité de leurs atteintes physiques et cognitives, d'où des profils cliniques hétérogènes, avec des patients sévèrement atteints, reflet d'une maladie avancée (notamment des déformations osseuses importantes étaient présentes chez la quasi-totalité des patients, 3 patients étaient en incapacité de marcher à l'inclusion). La durée moyenne de traitement par vestronidase alfa a été de 36,0 semaines versus une durée moyenne de prise du placebo de 15,8 semaines. Le critère de jugement principal a mis en évidence une réduction moyenne de $64,82\% \pm 2,47\%$ de l'excrétion des GAG urinaires après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa par rapport à l'inclusion. Cette réduction significative dès 2 semaines de traitement, s'est maintenue jusqu'à 24 semaines de traitement (IC95% [-69,66 ; -59,98], $p < 0,0001$). A l'inclusion, le taux moyen de GAG urinaires était 27 fois ($\pm 7,74$) au-dessus de la limite

supérieure de la valeur normale. Après 24 semaines de traitement par vestronidase alfa, ce taux moyen était environ 10 fois ($\pm 1,69$) au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale.

Parmi les critères de jugement secondaires, sur les 12 patients inclus dans l'étude, la moitié a eu une amélioration par rapport à l'inclusion, d'au moins 1 point de leur score Multi-Domain clinical Responder Index (« MDRI » comportant 6 critères : test de marche de 6 minutes, capacité vitale forcée, antépulsion de l'épaule, Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT)-2 (qui comprend la motricité fine et la motricité globale) et acuité visuelle) à 24 semaines de traitement (5 patients améliorés d'un point et un patient de 2 points), 5 patients ont vu leur score inchangé et 1 patient a eu une diminution d'un point de son score MDRI. Le résultat du test de marche de 6 minutes a été inférieur à la différence minimale cliniquement pertinente attendue. Les résultats sur les 5 autres critères sont difficilement interprétables, en raison du faible nombre de patients évalués et/ou impossibilité de réaliser le test.

- Une étude pédiatrique non comparative a inclus 8 patients, dont 5 ont terminé la période de traitement de 48 semaines et ont été inclus dans une phase d'extension. Les 3 autres patients avaient réalisé au moins la visite à la semaine 24. L'âge moyen des patients à l'inclusion dans l'étude a été de $3,25 \pm 1,20$ ans. Les patients avaient été diagnostiqués pour leur MPS VII au plus tôt à la naissance et au plus tard à l'âge de 3,5 ans. L'âge moyen des patients au diagnostic était de $1,41 \pm 1,20$ an. Le taux de GAG urinaire à l'inclusion était au moins 11 fois supérieur à la borne supérieure de la valeur normale. Sous traitement par vestronidase alfa, une réduction rapide et marquée des GAG urinaires a été observée. La réduction moyenne des GAG urinaires a été de $63,52\% \pm 4,90\%$ entre l'inclusion et la semaine 4. La réduction moyenne à la semaine 48 par rapport à l'inclusion a été de $50,61\% \pm 5,996\%$ sur les 5 patients évalués à ce terme.
- Le profil de tolérance de MEPSEVII est caractérisé par : réaction anaphylactoïde, urticaire, gonflement ou extravasation au site de perfusion, prurit, diarrhée et rash. La plupart des effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Les réactions à la perfusion (y compris réactions d'hypersensibilité) sont des risques importants identifiés du plan de gestion des risques.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier

Intérêt du médicament

Le service médical rendu* par MEPSEVII est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans son indication.

- Avis défavorable 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 27 février 2019 (CT-17339) disponible sur www.has-sante.fr

* 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.