



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

14 mars 2007

ELAPRASE 2mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 flacon de 3 ml, code CIP : 570 563-3

ELAPRASE 2mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Boîte de 4 flacons de 3 ml, code CIP : 570 565-6

ELAPRASE 2mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Boîte de 10 flacons de 3 ml, code CIP : 570 566-2

Laboratoires SHIRE

Idursulfase

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament orphelin

Date de l'AMM : 8/01/2007

AMM sous circonstances exceptionnelles.

Motif de la demande : Inscription aux Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif :

Idursulfase

1.2. Originalité :

Première thérapie de substitution enzymatique pour la mucopolysaccharidose de type II (MPS II) ou syndrome de Hunter.

1.3. Indication

ELAPRASE est indiqué dans le traitement au long cours des patients atteints du syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II).

Aucune étude n'a été réalisée chez les femmes hétérozygotes.

1.4. Posologie

ELAPRASE est administré à une dose de 0,5 mg/kg de poids corporel chaque semaine par perfusion intraveineuse de 3 heures, durée pouvant être progressivement ramenée à 1 heure si aucune réaction associée à la perfusion n'est observée.

Pour plus d'informations sur la préparation et l'administration du produit, voir rubrique 6.6 du RCP.

Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique : il n'y a aucune expérience clinique du produit chez le patient ayant une insuffisance rénale ou hépatique.

Sujet âgé : il n'y a aucune expérience clinique du produit chez le sujet âgé de plus de 65 ans.

Population pédiatrique : La dose pour les enfants et adolescents est de 0,5 mg/kg de poids corporel par semaine. Il n'y a aucune expérience clinique chez l'enfant de moins de 5 ans.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

A Voies digestives et métabolisme
16 Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
A Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme
B Enzymes
09 Idursulfase

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé deux études :

- une étude de phase II de recherche de dose, en double aveugle réalisée chez un petit nombre de patients (n=12) randomisés en quatre bras (idursulfase 0,15, idursulfase 0,5 et idursulfase 1,5mg/kg une semaine sur deux) et un bras témoin placebo traités pendant vingt-quatre semaines. Cette étude ne sera pas décrite dans le présent avis.
- une étude clinique de phase III¹ (TKT024) décrite ci-dessous.

Etude TKT 024

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance d'ELAPRASE chez 96 patients ayant une mucopolysaccharidose de Type II (MPS II) ou syndrome de Hunter.

Méthodologie : Etude contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle, réalisée chez 96 patients traités pendant 52 semaines.

Critères d'inclusion : patients de sexe masculin âgés de 5 à 31 ans avec une MPS II diagnostiquée sur la base de critères :

- *cliniques* : définis par la présence d'au moins une des anomalies suivantes : hépatosplénomégalie, dysostose multiple mise en évidence par radiographie, valvulopathie, syndrome respiratoire obstructif,
- *biologiques* définis par un déficit en induronase 2 sulfatase (taux<10% au dessous de la normale) associé à des taux normaux d'une autre sulfatase.

Les patients présentaient également une fonction respiratoire altérée définie par une Capacité Vitale forcée prédictive* (CVF) < 80%.

**La capacité vitale forcée prédictive est exprimée en pourcentage calculé par rapport à des données standard de référence fonction de l'âge et de la taille des patients.*

Critères de non inclusion : patients ayant subi une trachéotomie, une greffe de moelle osseuse ou de sang du cordon ombilical.

Traitement :

- ELAPRASE 1 : 1 injection de 0,5mg/kg par semaine (n=32),
- ELAPRASE 2 : 1 injection de 0,5mg/kg une semaine sur deux (n=32),
- Placebo (n=32).

La randomisation a été stratifiée sur l'âge (5-11, 12-18 et 19-31) et la gravité de la maladie à l'inclusion.

Critère principal d'évaluation : critère composite associant la variation (%) de la CVF prédictive (mesure de la fonction respiratoire) et la distance de marche parcourue en 6 minutes (6MWT).

Critères secondaires : variation (%) de la CVF absolue, volumes du foie et du rein, taux de glycosaminoglycanes (GAG) urinaires, volume ventriculaire gauche et score JROM global (Global Joint Range of Motion, indicateur de la capacité de mouvement).

1 Muenzer et al. "A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfate in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)", Genet Med 2006;8(8):465-473.

RESULTATS : analyse en intention de traiter.

Seuls les résultats relatifs à ELAPRASE 1, une injection par semaine, qui correspond à la posologie validée par l'AMM, sont présentés ci-après.

L'âge moyen d'inclusion des patients a été de 14 ans et aucun patient de moins de 5 ans n'a été inclus dans l'étude. 45% des patients avaient entre 5 et 11 ans. Aucun patient à un stade sévère de la maladie n'a été inclus.

Valeurs à l'état initial :

	ELAPRASE 1		Placebo	
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type
6MWT (m)	392	19	392	19
CVF prédictive %	55,3	2,8	55,6	2,2

*Evolution du après un an de traitement sur le **critère principal composite** (analyse en ITT) :*
Moyenne (écart-type)

	ELAPRASE 1 0,5mg/kg/S n=32	Placebo n=32	Différence moyenne versus placebo (écart-type)	p
Critère principal composite (6MWT et CVF en %)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	p=0,0049

*Evolution des **critères secondaires** après 1 an de traitement*

Critère d'évaluation	Moyenne (écart-type)		Différence moyenne versus placebo (écart-type)	p (par rapport au placebo)
	ELAPRASE 1	Placebo		
6MWT (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
CVF prédictive (%)	4,2 (1,6)	-0,04 (1,6)	4,3 (2,3)	NS
CVF Volume absolu	230,0 (40,0)	50,0 (40,0)	180,0 (60,0)	0,0011
GAG urinaires (µg GAG/mg de créatinine)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
Variation du volume hépatique (%)	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
Variation du volume de la rate (%)	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Après un an de traitement, une amélioration significative du critère principal associant la CVF prédictive et le test de la marche à 6 minutes (6MWT) a été observée dans le groupe ELAPRASE, 1 injection par jour, par rapport au placebo (différence de $19 \pm 6,5$, p=0,0049).

Malgré la différence statistiquement significative sur le critère principal, un déséquilibre substantiel entre les groupes rend l'interprétation de ces données difficiles. A l'inclusion, les scores de gravité des patients à l'inclusion montrent en effet que les patients du groupe placebo étaient légèrement plus atteints :

- score de gravité de la maladie (échelle de 2 à 6) : 94% du groupe ELAPRASE versus 100% des patients du groupe placebo avec un score ≥ 3 ,
- score de CVF prédictive (échelle de 1 à 3) : 80% versus 88% avec un score ≥ 2 ,
- score de marche 6MWT (échelle de 1 à 3) : 81% versus 87% avec un score ≥ 2 .

Critères secondaires :

L'amélioration du critère combiné (critère principal) repose uniquement sur l'efficacité significative d'ELAPRASE sur le critère 6MWT par rapport au placebo (différence de $35,1 \pm 13,7$, $p=0,0131$). L'effet d'ELAPRASE sur la fonction pulmonaire n'a pu être clairement établi : aucune différence n'a été observée sur la CVF prédictive par rapport au placebo (différence de $4,3 \pm 2,3$, NS).

L'efficacité d'ELAPRASE a été supérieure à celle du placebo sur l'ensemble des autres critères secondaires.

Il n'existe aucune donnée clinique démontrant un bénéfice sur les manifestations neurologiques de la maladie.

97,9% des patients ont terminé l'étude à 1 an. Deux patients sont décédés ; un dans le groupe placebo et un dans le groupe ELAPRASE, 1 injection par semaine.

3.2. Effets indésirables

Les traitements ont été globalement bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été :

- des infections des voies respiratoires : 84,4% dans le groupe ELAPRASE versus 78,1% dans le groupe placebo,
- des troubles respiratoires, notamment : toux (50% versus 59,4%), congestion nasale (37,5% versus 37,5%), pharyngites (40,6% versus 31,3%),
- des troubles du système nerveux notamment : céphalées (59,4% versus 43,8%), vertiges (12,5% versus 25%),
- des troubles gastro-intestinaux, notamment : nausées (21,9% versus 28,1%), vomissements (25% versus 50%), douleurs abdominales (34,4% versus 34,4%), diarrhée (34,4% versus 46,9%),
- des atteintes cutanées, notamment : rash et prurit (71,9% versus 36%), urticaire (15,6% versus 0%).

Deux décès dus à des complications respiratoires ont été observés : 1 dans le groupe ELAPRASE 1 injection par semaine et 1 dans le groupe placebo.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'ELAPRASE ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III ouverte (TKT024).

Après un an de traitement, l'efficacité d'ELAPRASE, 1 injection par jour sur le critère composite (critère principal) associant la CVF et le test de la marche à 6 minutes (6MWT) a été significativement supérieure au placebo (différence de $19 \pm 6,5$, $p=0,0049$). Cette amélioration repose uniquement sur l'efficacité significative d'ELAPRASE sur le critère d'amélioration de la marche (6MWT).

La population étudiée dans cette étude a inclus des patients d'âge moyen de 14 ans ; aucun patient de moins de 5 ans n'a été inclus alors que l'âge de décès moyen se situe entre 15 et 20 ans et que le diagnostic s'effectue peu après la naissance.

Par ailleurs, cette étude n'a pas inclus de patients présentant des stades sévères de la maladie.

Il n'existe aucune donnée clinique montrant un bénéfice en termes de manifestations neurologiques de la maladie (impact cérébral).

Les données à long terme concernant l'efficacité et la tolérance d'ELAPRASE ne sont pas disponibles.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le syndrome de HUNTER est dû à un déficit enzymatique qui touche la plupart des tissus de l'organisme. Il s'agit d'une maladie rare et grave, entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en cause le pronostic vital.

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

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Intérêt en termes de santé publique

Le syndrome de Hunter, maladie orpheline grave, représente un fardeau de santé publique faible.

Sa prise en charge thérapeutique constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan national maladies rares).

Au vu des résultats disponibles, notamment sur la distance de marche parcourue en 6 minutes, il est attendu d'ELAPRASE un impact sur la réduction de la morbidité liée au syndrome de Hunter. Cet impact peut être quantifié au mieux de faible à l'échelle populationnelle compte-tenu de la taille restreinte de la population concernée. ELAPRASE permet ainsi d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

Aucune démonstration n'a été réalisée sur la réduction de la mortalité, ni sur la réduction de la morbidité neurologique.

Au total, un intérêt de santé publique est attendu pour ELAPRASE compte tenu de la réponse apportée au besoin de santé publique. Cet intérêt peut être considéré comme faible.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ELAPRASE, première thérapie de substitution enzymatique dans le traitement du syndrome de Hunter, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge de ce syndrome.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique ²

La mucopolysaccharidose de type II (MPS II) ou syndrome de Hunter est une maladie de surcharge lysosomale, du groupe des mucopolysaccharidoses. Elle est due au déficit en iduronate-2-sulfatase, responsable de l'accumulation dans les lysosomes des différents tissus de deux mucopolysaccharides : le dermatane-sulfate (DS) et l'héparane sulfate (HS).

La transmission se fait sur le mode récessif lié à l'X. Le gène est localisé en Xq28 et environ 250 anomalies géniques ont été identifiées.

2 Dr I. Maire, Dr R. Froissart, « Maladie de Hunter » Orphanet - février 2005.

L'enfant est normal à la naissance, les signes n'apparaissant que progressivement. Le tableau clinique, très proche de celui de la maladie de Hürler, associe hernies, dysmorphie faciale, limitations articulaires, dysostose multiple, nanisme, hépatosplénomégalie, atteinte cardiaque, surdité, atteinte respiratoire, et régression psychomotrice aboutissant à un retard mental.

La durée de vie estimée est en moyenne de 15 à 20 ans.

Les formes précoces de la maladie (diagnostic vers 2 à 4 ans) sont les plus sévères ; les patients présentent des atteintes cérébrales entraînant un retard mental et un décès précoce (10 ans).

Les formes tardives de la maladie sont les plus modérées ; la survie est prolongée et les capacités intellectuelles conservées. Les complications sont essentiellement ostéo-articulaires et cardio-respiratoires.

Le diagnostic biologique repose sur la mise en évidence d'une excrétion urinaire accrue de DS et HS et du déficit enzymatique (sérum, leucocytes, fibroblastes, trophoblaste ou amniocytes). Pour le diagnostic prénatal, la connaissance du sexe est indispensable à l'interprétation d'un déficit enzymatique. En dehors des traitements symptomatiques, l'allogreffe de moelle osseuse, réalisée à un stade précoce de la maladie, peut être envisagée. Cependant, elle ne permet pas de traiter toutes les manifestations cliniques et n'a notamment pas d'impact sur le devenir cérébral des patients.

ELAPRASE est la première thérapeutique enzymatique substitutive disponible pour la prise en charge de ces patients.

4.4. Population cible

ELAPRASE a obtenu un statut de médicament orphelin.

Selon Orphanet, un nouveau-né de sexe masculin sur 80 000 naissances serait atteint par cette maladie, ce qui représente 5 naissances par an.

La durée de vie estimée étant en moyenne de 15 à 20 ans, la population cible serait au maximum de 100 patients en France.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication de l'AMM.

Conditionnement :

ELAPRASE n'est disponible que sous la forme d'un flacon de 12 g. La commission souhaite la mise à disposition d'un conditionnement plus adapté à la population traitée.

Demande d'étude :

La Commission de la Transparence, à la demande de la Direction Générale de la Santé, souhaite la mise en place d'un registre des patients atteints de la maladie de Hunter en France.

Ce registre aura pour objectif d'évaluer, à long terme, l'impact du traitement par ELAPRASE sur la morbi-mortalité (en particulier morbidité neurologique et conséquences cliniques du développement des anticorps anti-idursulfase), sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins.

Il devra par ailleurs participer à l'amélioration de la connaissance de l'affection et de sa prise en charge.

Ce registre sera réalisé sous la responsabilité d'un comité scientifique indépendant.