



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 juin 2006

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

BioMarin Europe Ltd

galsulfase (MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)

liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM : 24/01/2006

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

galsulfase (MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO)

1.2. Originalité

La galsulfase est une forme recombinante de la N-acétylgalactosamine 4- sulfatase humaine (rhASB). Il s'agit d'une enzymothérapie substitutive.

NAGLAZYME est la première spécialité ayant obtenu l'indication dans le traitement de la MPS de type VI ou syndrome de Maroteaux-Lamy.

1.3. Indications

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) (voir rubrique 5.1 du RCP).

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.

1.4. Posologie

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.

L'administration de Naglazyme doit être effectuée dans un cadre clinique approprié, avec facilité d'accès au matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales.

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. 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.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

A : VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME

A16 : AUTRES MEDICAMENTS DES VOIES DIGESTIVES ET DU METABOLISME

A16A : AUTRES MEDICAMENTS DES VOIES DIGESTIVES ET DU METABOLISME

A16AB : ENZYMES

A16AB08 : Galsulfase

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

néant

2.3. Thérapeutique à même visée

Greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de moelle osseuse

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte 3 études : ASB-00-01, ASB-01-04, ASB-03-05

ASB-00-01 : cette étude double aveugle, de phase I/II est une étude de recherche de dose. Elle ne sera pas détaillée ci-après.

3.1. Efficacité

ASB-01-04 : 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.

Etude pivot (ASB-03-05) :

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 VI¹) suivis pendant 24 semaines.

Traitement

Pendant la première partie de l'étude de 24 semaines, les patients recevaient en perfusion intra-veineuse 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

Critères secondaires : test de montée des marches de 3 minutes (test non standardisé) et taux urinaires de glycosaminoglycanes (GAG).

Résultats :

L'âge des patients était supérieur à 7 ans pour le groupe rhASB et supérieur à 5 ans pour le groupe placebo.

Les patients ayant eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques étaient exclus : un seul patient avait eu une greffe de moelle osseuse 11 ans avant.

36 des 39 patients avaient déjà participé à l'étude de phase II ouverte et avaient reçu rhASB 1 mg/kg/semaine.

Critère principal

Test des 12 minutes à 24 semaines (en mètres) :

	rhASB			Placebo			RhASB versus placebo
	Valeur basale	S24	différence	Valeur basale	S24	différence	
N	19	19	19	20	19	19	
moyenne ± écart type	227 ± 170	336 ± 227	109 ± 154	381 ± 202	399 ± 217	26 ± 122	83 ± 45 ^a 92 ± 40 ^b p=0,025

^a différence moyenne observée

^b différence moyenne ajustée

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 ($p = 0,025$).

Malgré la différence statistiquement significative sur le critère principal, le déséquilibre substantiel entre les groupes rend l'interprétation de ces données difficiles. A l'inclusion, les patients sous placebo étaient capables de marcher sur une plus longue distance que les patients sous rhASB. Les distances marchées à 24 semaines étaient comparables dans les 2 groupes.

¹ 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.

A la demande du CHMP (Committee for Human Medicinal Products), une analyse en sous groupe de patients ayant une valeur basale similaire a été effectuée. Cette analyse suggère que l'avantage du traitement par rhASB n'est pas dépendant du déséquilibre à l'inclusion.

Sur les critères secondaires :

Il a été observé une réduction significative du taux d'excrétion urinaire des GAG dans le groupe RhASB par rapport au groupe placebo (différence moyenne à S24 : -227 ± 18 µg de GAG /mg de créatinine $p < 0,001$).

Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes pour le test de montée des marches de 3 minutes (différence moyenne à S24 : $5,7 \pm 2,9$ marches/minute $p = 0,053$).

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

rhASB/ rhASB : patients ayant été traités par rhASB 1,0 mg/kg/semaine pendant 24 semaines puis par rhASB pendant 24 semaines supplémentaires

placebo/ rhASB : patients ayant été traités par placebo pendant 24 semaines puis par rhASB 1,0 mg/kg/semaine pendant les 24 semaines suivantes.

Critère principal : test de marche de 12 minutes

	S48	S24 – valeur basale	S48 – valeur basale	S48 - S24
rhASB/ rhASB				
N	19	19	19	19
moyenne	372 ± 240	109 ± 154	145 ± 25	36 ± 25
p	-	$< 0,001$	$< 0,001$	0,15
placebo/ rhASB				
N	18	19	18	18
moyenne	482 ± 206	26 ± 122	91 ± 92	66 ± 133
p	-	0,28	0,001	0,007

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.

Critères secondaires :

Pour le test de montée des marches de 3 minutes, il a été observé une différence moyenne dans le groupe placebo/rhASB entre S24 et S48 de $5,9 \pm 7,9$ marches/minute.

Il a été noté une réduction des GAG à 48 semaines dans le groupe placebo/rhASB du même ordre de grandeur que dans le groupe rhASB à 24 semaines (données chiffrées non données).

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans le groupe rhASB pendant l'étude de phase III et de phase I/II ont été :

- des infections : pharyngite (16%), gastro-entérite (11%)
- une aréflexie (11%)
- des affections oculaires : conjonctivite (21%), opacité cornéenne (11%)
- une otalgie (42%)
- une hypertension (11%)
- des affections respiratoires : dyspnée (21%), apnée (5%), congestion nasale (11%)
- des douleurs abdominales (42%)
- un oedème facial (11%)
- des troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur (26%), douleur thoracique (16%), frissons (21%), malaise (11%).

La plupart des effets indésirables ont été considérés comme liés à la progression de la maladie.

Des réactions associées à la perfusion (de la fièvre, des frissons, une éruption et une urticaire) ont été observés chez 56 % des patients traités par rhASB dans l'ensemble des 3 études.

Chez les patients traités par rhASB, l'effet indésirable le plus fréquent a été une myalgie.

Au total, 39 effets indésirables sévères ont été rapportés au cours des 3 études ; 3 ont été considérés comme liés au traitement : un cas d'apnée et un cas d'urticaire survenus lors de la perfusion chez des patients traités par rhASB ; un cas d'asthme est survenu plusieurs heures après la perfusion.

Un décès est survenu chez un patient de l'étude de phase I/II, traité par rhASB, sorti d'étude après 3 semaines de traitement.

La formation d'anticorps IgG contre la galsulfase a été observée, après 24 semaines chez tous les patients de l'étude pivot sauf 1.

L'influence de la formation d'anticorps sur la tolérance et l'efficacité du produit n'est actuellement pas connue.

3.3. Conclusion

Dans une étude comparative de phase III chez des patients de plus de 5 ans, il a été observé une amélioration significative du test de marche (critère principal) de 92 ± 40 mètres, à 24 semaines, en faveur du groupe RhASB en comparaison au groupe placebo ($p=0,025$).

Une réduction significative du taux d'excrétion urinaire des GAG a été notée sous RhASB. Cependant, il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes pour le test de montée des marches de 3 minutes.

Les résultats à 48 semaines ont confirmé ceux obtenus à 24 semaines.

La plupart des effets indésirables ont été considérés comme liés à la progression de la maladie.

Trois effets indésirables sévères ont été considérés comme liés au traitement (un cas d'apnée, un cas d'urticaire et un cas d'asthme).

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

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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 cause le pronostic vital.

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

Cette spécialité est un traitement de première intention.

La seule alternative est non médicamenteuse et consiste en une greffe de moelle osseuse.

Intérêt de santé publique :

La mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) est une maladie grave qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté (maladie orpheline).

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (GTNDO², Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'est pas possible de quantifier l'impact de cette spécialité en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport au seul traitement existant (allogreffe de moelle osseuse) notamment sur les atteintes ostéoarticulaires.

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 de cette spécialité d'un intérêt de santé publique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

En dehors des traitements symptomatiques, le seul traitement de la MPS de type VI est l'allogreffe de moelle osseuse. Elle doit être réalisée à un stade précoce de la maladie.

Il est à noter que l'allogreffe ne traite pas toutes les manifestations cliniques de la maladie. Elle n'a notamment pas d'effet sur les atteintes ostéoarticulaires.

Chez des patients présentant un diagnostic confirmé de MPS de type VI, NAGLAZYME, administré par voie intra-veineuse, est un traitement enzymatique substitutif à long terme, y compris chez les jeunes patients âgés de moins de 5 ans.

4.4. Population cible

La mucopolysaccharidose VI est une maladie rare, dont la prévalence se situe entre 1/248 000 et 1/667 000 dans la population générale. Le nombre de patients atteints de cette maladie est d'environ 26 en France.

L'ensemble des patients atteints de MPS VI est susceptible de recevoir le traitement par enzymothérapie substitutive.

Sur ces bases, la population cible de NAGLAZYME dans la MPS VI est de l'ordre d'une vingtaine de 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.

La Commission souhaite disposer de données complémentaires relatives au suivi des patients dans 12 mois et demande une réévaluation de cette spécialité dans 3 ans.

² Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS)