

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
1^{er} juillet 2015

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 1^{er} avril 2015
a fait l'objet d'une audition le 1^{er} juillet 2015*

ELAPRASE 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon de 3 ml (CIP : 34009 570 563 3 9)

ELAPRASE 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 4 flacons de 3 ml (CIP : 34009 570 565 6 8)

ELAPRASE 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 10 flacons de 3 ml (CIP : 34009 570 566 2 9)

Laboratoire SHIRE

DCI	Idursulfase
Code ATC (2012)	A16AB09 (Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme-Enzymes)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical 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	« 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. »

SMR	reste important
ASMR	Compte-tenu de l'absence de données de qualité permettant de justifier de l'efficacité du traitement au-delà de la première année, la Commission de la transparence considère qu'ELAPRASE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du syndrome de Hunter.
Place dans la stratégie thérapeutique	
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	Date initiale (procédure d'octroi) : 8 janvier 2007 AMM sous circonstances exceptionnelles accompagnée d'un PGR et d'une demande d'études complémentaires.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (désignation le 11/12/2001) Médicaments à prescription hospitalière réservée à certains spécialistes (médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de MPS II ou d'une autre maladie métabolique héréditaire).
Classification ATC	2012 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 A16AB09 : Idursulfase

02 CONTEXTE

Dans son avis du 14 mars 2007 relatif à la spécialité ELAPRASE, la Commission de la transparence avait conclu à :

- un SMR important,
- une ASMR II : « 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. »

Par ailleurs, la Direction Générale de la Santé avait souhaité la mise en place d'un « registre des patients atteints de la maladie de Hunter en France, avec pour objectifs 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.

Ce registre devait par ailleurs participer à l'amélioration de la connaissance de l'affection et de sa prise en charge ».

Pour répondre à cette demande, le laboratoire a fourni les résultats du registre HOS (Hunter Outcome Survey) mis en place suite à la demande de l'EMA de disposer de données d'efficacité et de tolérance d'ELAPRASE à long terme (objectif principal) ainsi qu'une étude ancillaire française pour répondre aux questions posées en termes de qualité de vie et d'impact sur l'organisation des soins.

La Commission de la transparence a souhaité réévaluer ELAPRASE, afin de pouvoir tenir compte des données issues de ce registre et de son étude ancillaire.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

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. Seuls les garçons sont en principe touchés, mais environ douze cas de filles malades ont été décrits. Le gène est localisé en Xq28 et environ 250 anomalies géniques ont été identifiées.

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, troubles du comportement et dégradation psychomotrice aboutissant à une déficience intellectuelle, surdité.

La durée de vie estimée est en moyenne de 15 à 20 ans pour les formes sévères et au maximum de 50 à 60 ans pour les patients moins atteints.

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, nécessitant le recours à une équipe multidisciplinaire, l'allogreffe de moelle osseuse peut être proposée bien que le bénéfice clinique soit limité dans la mesure où elle n'empêche pas la détérioration intellectuelle.

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

¹ Dr Roseline FROISSART et Dr Irène MAIRE. Mucopolysaccharidose de type 2. www.orpha.net. Juin 2007

² Scarpa M et al, "Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease," *Orphanet J Rare Dis* 2011 ;72 : 6.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

A noter que de nouveaux médicaments, enzymothérapie substitutive (Iduronate-2-sulfatase), sont actuellement en cours de développement pour la prise en charge de ces patients

06.2 Autres technologies de santé

L'allogreffe de moelle osseuse peut être proposée bien que le bénéfice clinique soit limité dans la mesure où elle n'empêche pas la détérioration intellectuelle.

► Conclusion

Il n'existe à ce jour par de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Oui /Non	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (02/2007)	100%
Autriche	Oui (04/2007)	Usage compassionnel
Belgique	Oui (12/2007)	100%
Bulgarie	Oui	100%
Croatie	Oui	100%
Danemark	Oui (04/2007)	100%
Espagne	Oui (04/2007)	100%
Estonie	Non	-
Finlande	Oui (12/2010)	100%
Grèce	Oui	100%
Hongrie	Oui	Usage compassionnel
Irlande	Oui	100%
Italie	Oui (06/2011)	100%,
Lettonie	Oui	100%
Luxembourg	Oui	100%
Norvège	Oui (01/2009)	Usage compassionnel ; diagnostic confirmé
Pays-Bas	Oui	100%
Pologne	Oui	100%; patients de plus de 5 ans et diagnostic confirmé
Portugal	Oui (08/2007)	100%
République Tchèque	Oui	100%
Roumanie	Oui	100%
Royaume uni	Oui (05/2007)	100%, si conforme aux critères des recommandations internationales
Slovaquie	Oui	Remboursement individuel
Slovénie	Oui	100%
Suède	Oui (01/2007)	100%
Suisse	Oui	100%

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	14 mars 2007 Inscription
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.
SMR (libellé)	Le service médical rendu par cette spécialité est important .
ASMR (libellé)	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.
Etudes demandées	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.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les nouvelles données cliniques déposées par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation reposent sur :

- Les données de suivi à long terme (3 ans) de l'étude pivot TKT024³, dont les résultats initiaux ont été présentés dans l'avis du 17 mars 2007.
- L'étude HGT-ELA-038 dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance d'ELAPRASE chez les enfants de 5 ans et moins, l'évaluation de l'efficacité constituant un critère secondaire.
- Les données issues du registre observationnel HOS (rapport intermédiaire à 8 ans cumulés) et de l'étude ancillaire française de ce registre (rapport intermédiaire à 1 an), ainsi que des analyses rétrospectives (Jones 2013⁴ et Muenzer 2011⁵). Compte tenu de leur méthodologie, ces analyses rétrospectives ne seront pas développées dans cet avis.
- Une analyse *post-hoc* d'immunogénicité issue des études TKT024 et TKT-024EXT, dont les résultats ont été intégrés dans le RCP en date du 19/09/2013 (cf. paragraphe 9.3).
- Une analyse rétrospective des dossiers médicaux de 22 cas de patients (Lampe 2014⁶) qui ne sera pas présentée dans cet avis compte tenu de sa méthodologie.

Le laboratoire a également soumis les dernières données issues des PSUR.

³ Muenzer et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfate in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med 2006 ;8:465-73.

⁴ Jones SA et al. The effects of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). Mol Genet Metab 2013;109:41-8.

⁵ Muenzer et al. Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. Genetics and medicine 2011;13.

⁶ K Lampe et al. Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with severe phenotype; an international case series. J Inher Metab Dis 2014.

09.1 Efficacité

9.1.1 Données issues de l'étude TKT-024 et sa phase d'extension

Rappel des données initialement déposées (avis de la Commission du 14 mars 2007)

L'étude TKT-024 est une étude contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle, réalisée chez 96 patients avec MPS de type II âgés de 5 à 31 ans, traités pendant 52 semaines.

Résultats :

« Après un an de traitement, une amélioration significative du critère principal associant la CVF prédictive et le test de marche de 6 minutes (6MWT) a été observée dans le groupe ELAPRASE, 1 injection par semaine, 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 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. »

Résultats de la phase d'extension à 3 ans (étude TKT-024EXT)

Tous les patients ($n=94$) ayant terminé l'étude TKT-024 à 52 semaines ont été inclus dans la phase de suivi en ouvert au cours de laquelle tous les patients recevaient une injection d'ELAPRASE 0,5 mg/kg par semaine.

Le protocole de ce suivi prévoyait deux phases : une première de 2 ans (correspondant aux résultats présentés ci-dessus) puis une seconde phase pour les années suivantes.

Des analyses étaient prévues à 16, 18, 20, 24, 30 et 36 mois et le nombre de patients pour lesquels des données disponibles étaient disponibles a varié au cours du suivi :

- à 16 mois : $n=61$,
- à 18 mois : $n=28$,
- à 20 mois : $n=59$,
- à 24 mois : $n=85$,
- à 30 mois : $n=58$,
- à 36 mois : $n=56$.

Au cours de la phase de suivi de deux ans, la CVF prédite a été significativement améliorée par rapport à l'état initial une seule fois au cours de l'analyse (à 16 mois) et n'a pas été significativement améliorée pour toutes les autres périodes d'analyses, à savoir à 4, 8, 12, 18, 20, 24, 30 et 36 mois. L'effet d'ELAPRASE sur la fonction pulmonaire n'est donc pas établi.

Les résultats du test de marche de 6 minutes (6MWT) sont variables au cours du temps ; une amélioration significative a été observée à 16, 20 24, et 36 mois mais sa pertinence clinique est discutable (gain de 20 à 40 m) et aucune différence statistiquement significative n'a été observée à 18 et 30 mois.

L'absence de groupe contrôle, le nombre de perdus de vue et la pertinence clinique des résultats observés posent question et ne permettent pas de justifier un maintien de l'efficacité à long terme de ce traitement.

9.1.2 Etude HGT-ELA-038

Cette étude de phase IV ouverte a évalué la tolérance (critère principal) et l'efficacité (critère secondaire) d'ELAPRASE 0,5 mg/kg hebdomadaire chez 28 enfants de moins de 16 mois à 7,5 ans (âge moyen de 4 ans).

A l'inclusion le taux de GAG urinaire moyen était de 738,3 µg/mg [431,5 ; 1050,9] et après 53 semaines de traitement ce taux a été réduit à 339,6 µg/mg [157,6 ; 784,3], représentant une réduction de -402.4 [-750,3 ; 104,3] (analyse descriptive, avant/après).

Les résultats de cette étude ont été repris dans le RCP qui précise que : « Le traitement par Elaprase a entraîné une diminution allant jusqu'à 60 % des glycosaminoglycanes urinaires et des volumes hépatique et splénique (résultats comparables à ceux obtenus au cours de l'étude TKT-024). Les diminutions observées ont été décrites à partir de la semaine 18 et ont pu être observées jusqu'à la semaine 53. Les patients ayant développé un titre en anticorps élevé ont moins bien répondu à Elaprase, tel qu'attesté par les glycosaminoglycanes urinaires et les volumes hépatique et splénique. »

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude TKT-024EXT, 56/94 (59,6%) des patients ont présenté un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquemment observés (>50%) ont été : infections des voies respiratoires supérieures (51,1%), céphalées (56,4%), fièvre (60,6%) et toux (57,1%).

Dans l'étude HGT-ELA-038, 16/28 (51,7%) des patients ont présenté un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquemment observés (>50%) ont été : infections des voies respiratoires supérieures (64,3%), fièvre (89,3%) et toux (57,1%).

9.2.2 Données issues du registre HOS

Au total, 169 patients (24,9%) ont rapporté au moins un événement indésirable considéré comme lié au traitement. Les événements indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés incluaient par ordre décroissant : urticaire (7,4%), éruption cutanée (4,3%), fièvre (4,6%), frissons (2,9%).

Quinze patients (2,2%) ont rapporté un total de 29 événements indésirables graves. Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été : urticaire (5 patients ; 17,2%) et éruption cutanée (3 patients ; 20,7%).

9.2.3 Données issues des PSUR

Le rapport de tolérance couvrant la période du 24 juillet 2006 au 23 juillet 2014 permet d'estimer la population exposée au traitement à 450 patients-années.

Au cours de cette période, 4 088 événements indésirables ont été rapportés ; les plus fréquents ont été :

- affections cutanées (75% des effets indésirables) : urticaires (171), rash (135), prurit (47), érythèmes (60),
- réactions liées à la perfusion (619),
- troubles généraux : fièvre (173), frissons (47),
- affections respiratoires : dyspnée (54), toux (45), trouble respiratoire (26),
- infections ; pneumonie (442), rhinopharyngite (40), infection auriculaire (35).

9.2.4 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (>10%) sont : « céphalées, hypertension, bouffée congestive, sibilances, dyspnée, douleurs abdominales, nausées, dyspepsie, diarrhée, vomissement, urticaire, éruption cutanée, prurit, fièvre, douleurs thoraciques, gonflement au point de perfusion et réaction en relation avec la perfusion ».

9.2.5 Plan de Gestion des Risques

ELAPRASE fait l'objet d'un PGR définissant les risques liés à l'utilisation d'idursulfase et les activités de minimisation proposées. La version actuelle (4) est en vigueur depuis la date du 19 juillet 2013.

Risques identifiés :

- Réactions liées à la perfusion;
- Immunogénicité ;
- Manque d'efficacité lors de la présence d'anticorps neutralisants ;

Données manquantes :

- Utilisation chez les patients de sexe féminin ;
- Utilisation chez le sujet âgé (>65 ans) ;
- Utilisation en cas d'atteinte hépatique ou rénale ;
- Perfusion administrée en une heure.

09.3 Immunogénicité

Le RCP précise :

« Dans 4 études cliniques (TKT008, TKT018, TKT024 et TKT024EXT), 53/107 patients (50 %) ont développé des anticorps IgG anti-idursulfase à un certain moment. Le taux global des anticorps neutralisants était de 26/107 patients (24 %).

Une analyse post-hoc évaluant les données d'immunogénicité des études TKT024/024EXT a montré que 51 % (32/63) des patients traités par une dose hebdomadaire d'Elaprase de 0,5 mg/kg avaient présenté un résultat positif en anticorps anti-Elaprase sur au moins un échantillon de sang et que 37 % (23/63) continuaient à présenter des anticorps anti-médicament pendant au moins 3 visites d'étude consécutives. Vingt-et-un pour cent (13/63) des patients ont présenté au moins un résultat positif en anticorps neutralisants et 13 % (8/63) ont continué à présenter des anticorps neutralisants pendant au moins 3 visites d'étude consécutives.

L'étude clinique HGT-ELA-038 a évalué le profil d'immunogénicité du produit chez des enfants âgés de 16 mois à 7,5 ans. Au cours de cette étude de 53 semaines, 67,9 % des patients (19 sur

28) ont été testés positifs en anticorps anti-Elapraxe sur au moins un échantillon et 57,1 % (16 sur 28) ont été testés positifs en anticorps au cours d'au moins trois visites consécutives. Cinquante-quatre pourcent des patients ont été testés positifs en anticorps neutralisants sur au moins un échantillon et la moitié ont été testés positifs en anticorps neutralisants au cours d'au moins trois visites consécutives.

Les patients dont le génotype comportait une délétion totale/un grand réarrangement ont tous développé des anticorps et la majorité d'entre eux (7/8) ont été testés positifs en anticorps neutralisants sur au moins 3 analyses consécutives. Les patients dont le génotype comportait un décalage du cadre de lecture/une mutation d'un site d'épissage ont tous développé des anticorps, et 4 patients sur 6 ont également été testés positifs en anticorps neutralisants au cours d'au moins 3 visites consécutives. Les patients testés négatifs en anticorps appartenaient exclusivement au groupe dont le génotype comportait une mutation faux-sens » (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP)

09.4 Données d'utilisation

9.4.1 Registre HOS

Cette étude observationnelle, ouverte, multicentrique a été mise en place en 2005, à la demande de l'EMA afin de disposer de données d'efficacité et de tolérance d'ELAPRASE à long terme (objectif principal).

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- le suivi de l'évolution naturelle de la maladie des patients sans traitement,
- l'impact sur la qualité de vie (HRQL),
- le suivi des conditions de prescription et notamment des schémas posologiques d'ELAPRASE utilisés.

Une durée de suivi des patients de 17 ans est prévue et un rapport annuel doit être fourni à l'EMA.

Lors de l'examen du 5^{ème} rapport de la cohorte HOS, le CHMP a exprimé ses inquiétudes en termes de rapport bénéfice/risque d'ELAPRASE dans la mesure où le laboratoire ne présentait pas de données d'efficacité acceptables. Ainsi, le CHMP a demandé au laboratoire d'intensifier le recueil des données dans les centres suivant le plus grand nombre de patients et d'assurer l'exhaustivité du recueil des données afin de permettre de les analyser. A l'issue de ces échanges, le laboratoire a renforcé depuis juillet 2012 le projet HOS en vue de répondre à ces questions.

Dans le cadre du présent dossier, le laboratoire a fourni le 7^{ème} rapport annuel de la cohorte HOS contenant des données jusqu'à 5 ans de traitement. Ces données concernent 678/1025 patients avec maladie de Hunter ayant reçu au moins une dose d'ELAPRASE (dont 68 patients français) ; les données d'efficacité sont disponibles pour 647 d'entre eux. Un total de 127 patients de cette cohorte n'était pas traité par ELAPRASE.

Population concernée : ensemble des patients avec une maladie de Hunter traité par ELAPRASE inclus dans la cohorte HOS jusqu'au 23 janvier 2013 ; les patients recevant une autre thérapie enzymatique substitutive ainsi que les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse n'ont pas été inclus.

Critères d'efficacité à long terme : Test de marche de 6 minutes (6MWT), taux de GAG urinaire, impact du traitement sur la fonction pulmonaire, la fonction cardiaque, la survie, la croissance, le volume du foie et de la rate.

RESULTATS :

Du fait des modalités d'inclusion, le « registre » HOS n'est pas exhaustif et ne peut donc être qualifié de registre.

Durée de suivi des patients : Les 647 patients pour lesquels des données sont disponibles (sur les 678 patients traités) ont été suivis en moyenne pendant 39,8 mois (\pm 25,98) avec une durée médiane de 39,7 mois [2,1 ; 75,6].

En ce qui concerne les 68 patients français, la durée de suivi a été en moyenne de 40 mois (\pm 22,68) avec une durée médiane de 44,1 mois [3,8 ; 69,6].

6MWT :

Sur les 647 patients avec données, la variation médiane (mètre [étendue]) du test de marche de 6 minutes observée par rapport à l'inclusion a été de : 22,5 mètres [-210,0;130,0] à 1 an (n=30), 21 [-191,0;316,0] à 2 ans (n=31), 47 [-183,0;306,0] à 3 ans (n=20), 41,5 [-27,0;184,0] à 4 ans (n=10), 31,5 [-161,0;102,0] à 5 ans (n=12).

Taux de GAG urinaire :

Sur les 647 patients avec données, la variation médiane du taux de GAG urinaire observée par rapport à l'inclusion a été de : -56,9% (-81,0%; 18,1%) à 1 an (n=136) ; -64,4% (-84,9%; 34,6%) à 2 ans (n=98), -64,8% (-87,1%; 47,4%) à 3 ans (n=79), -60,1% (-87,7%; 29,4%) à 4 ans (n=57), -75,7% (-90,9%; 36,0%) à 5 ans (n=35).

Décès : des décès ont été observés chez 77/647 patients (11,9%) dont 12/68 patients français (17,6%).

Les données d'efficacité (6MWT, fonction pulmonaire, fonction cardiaque, croissance, volume du foie et de la rate) ne peuvent être exploitées en raison du nombre important de questionnaires de suivi manquants dès la première année.

La qualité de suivi des patients dans cette étude est insuffisante pour établir le bénéfice à long terme d'ELAPRASE comme l'avait déjà souligné le CHMP lors de l'examen du 5^{ème} rapport de la cohorte HOS.

9.4.2 Etude ancillaire de la cohorte HOS

Cette étude observationnelle, ouverte, transversale rétrospective a été mise en place pour répondre à la demande de la Commission afin d'évaluer l'impact d'un traitement par ELAPRASE sur la qualité de vie des patients et l'organisation des soins.

La demande de la Commission portait également sur l'impact du traitement par ELAPRASE sur la morbi-mortalité (en particulier morbidité neurologique et conséquences cliniques du développement des anticorps anti-idursulfase) ; les réponses à ces questions devaient être apportées par les résultats du registre HOS précité.

L'étude a été menée sur 12 mois, du 1^{er} Février 2011 au 31 janvier 2012.

Population concernée : ensemble des patients avec une maladie de Hunter, traités par ELAPRASE ou ayant été traités par ELAPRASE, identifiés par les 6 centres hospitaliers de référence⁷ : CHU La Timone Marseille, Hôpital Jeanne-De-Flandre Lille, Hôpital Brabois enfants Vandoeuvre-les-Nancy, Hôpital Femme mère enfant Lyon, Hôpital Trousseau Paris, Hôpital Necker-enfants malades, Paris.

Données recueillies :

- données démographiques et cliniques via un questionnaire médecin,

⁷ L'hôpital Robert Debré - Paris n'a pas participé à l'étude en l'absence de patients traité par ELAPRASE.

- conditions de prise en charge de la maladie via un questionnaire patient/représentant légal,
- échelle de jugement global d'évolution de la pathologie évaluée par les parents ou le praticien,
- données de qualité de vie :
 - o EQ-5D : échelle d'évaluation de la qualité de vie générique composée de 5 items (mobilité, autonomie, activités courantes, douleur/inconfort, anxiété/dépression)
 - o KIDSCREEN-27 : instrument proposé par la HAS qui a été élaboré et validé au niveau européen.

Les données reposent sur une analyse descriptive des variables (effectif et fréquence) ; aucune méthode d'estimation des valeurs manquantes n'a été mise en œuvre.

RESULTATS :

Nombre de patients inclus :

Sur les 62 patients éligibles, 52 ont été inclus dans l'étude dont 42 étaient issus de la cohorte HOS précédemment décrite.

Des questionnaires complétés ont été obtenus pour 51 (98,1%) patients concernant les données cliniques et l'entretien des familles.

Données démographiques et cliniques

L'âge moyen des patients était de 12,4 +/-9,2 ans.

Un antécédent familial de maladie de Hunter était présent chez 17 (32,7%) patients.

Une atteinte cérébrale était présente chez 36 patients (69,2%) considérés de phénotype sévère et 16 patients (30,8%) avaient une atteinte légère ou atténuée selon l'échelle CGI-I. La moitié des patients a eu les premiers symptômes de la maladie avant 1 an. Les patients ont en moyenne été diagnostiqués entre l'âge de 3 et 4 ans (moyenne 3,5 ans +/- 2,7) et ce diagnostic remontait en moyenne à 9,3 années mais des disparités existaient entre les groupes (14,3 ans en moyenne contre 6,7 ans respectivement pour les formes atténuées et sévères).

Les complications les plus fréquentes ont été : perte de l'audition (41/51, 78,8%), raideurs articulaires invalidantes (40/52, 76,9%) et hernie (37/52, 71,2%). Près de 81% de l'ensemble des patients avaient subi une intervention chirurgicale.

Conditions de prise en charge de la maladie

La durée moyenne de traitement par ELAPRASE a été de 3,8 années +/- 1,3 ans. La dernière posologie moyenne observée était de 0,6 +/- 0,2 mg/kg, avec une administration hebdomadaire pour 96,2% des patients (une fois tous les 15 jours pour 2 patients).

Un quart des patients (25,5%) sont passés par un service d'urgence (sans hospitalisation), deux fois en moyenne et essentiellement pour des infections pulmonaires et/ou respiratoires (6), des affections ORL (2) et 26 patients (51%) ont été hospitalisés durant 10,4 jours en moyenne.

Les patients ont eu, au cours des 12 derniers mois, de nombreuses consultations médicales en lien avec leur maladie (43,1% ont vu un chirurgien-dentiste, 49% un ORL, 29,4% un ophtalmologiste, 29,8% un orthopédiste, 31,4% un autre spécialiste) et surtout paramédicales : 84,3% ont vu un kinésithérapeute, 40% un orthophoniste, 45,7% un psychomotricien, 32,6% un psychologue et 37,3% un autre professionnel paramédical.

Evaluation globale de l'évolution de la pathologie : échelle CGI-I (médecin) et du PGI-I (patient)
 Ces échelles évaluent l'amélioration totale du patient, qu'elle soit ou non due entièrement au traitement médicamenteux. Elles ont été analysées sur deux périodes (cf. tableau ci-dessous).

	Echelle CGI-I colletée par le médecin	Echelle PGI-I colletée par le patient
Période 1; Par rapport à la situation avant traitement		
<u>Tous patients :</u>		
Amélioration	44 (84,6%)	43 (84,3%)
Inchangé	4 (7,7%)	4 (7,8%)
Aggravation	2 (3,8%)	4 (3,9%)
<u>Patients sévères : n=33</u>		
Amélioration	25 (77%)	27 (82%)
Inchangé	4 (11%)	2 (6%)
Aggravation	4 (12%)	4 (12%)
Période 2; Par rapport à la situation à la fin de la période 1		
<u>Tous patients :</u>		
Amélioration	24 (46,2%)	21 (42,9%)
Inchangé	8 (15,4%)	17 (34,7%)
Aggravation	18 (32,7%)	11 (16,3%)
<u>Patients sévères : n=33</u>		
Amélioration	10 (31,5%)	11 (33%)
Inchangé	6 (17%)	12 (37%)
Aggravation	17 (51,5%)	10 (30%)

Globalement, le jugement des patients apparaît plus positif que celui des médecins.

Si une amélioration est observée chez la majorité des patients au cours de la première année (période 1), seule la moitié des patients est encore améliorée et une augmentation des aggravations est observée au cours de la période 2 chez 30 à 40 % des patients en fonction de la gravité de la maladie.

Pour les deux périodes, les analyses multivariées n'ont pas mis en évidence de lien entre l'âge au diagnostic, l'âge à l'instauration de l'idursulfase, la durée moyenne de traitement et le score pour les patients atteints des formes sévères et atténuées.

Données de qualité de vie :

Des questionnaires complétés ont été obtenus pour 33 (63,5%) patients : 26 (50%) ont complété le questionnaire KIDSCREEN-27 et 5 (9,6%) ont complété le questionnaire EuroQol EQ-5D (adultes).

Les scores KIDSCREEN-27 des patients atteints de la maladie de Hunter étaient toujours inférieurs par rapport aux scores moyens de la population de référence (population générale du même sexe et âge) pour les 5 dimensions de l'échelle (Physique, psychologique, autonomie, sociale, école,) indépendamment du groupe d'âge ou du répondant (patient ou parent).

De même, chez les 5 patients adultes ayant complété l'échelle visuelle analogique de l'EuroQol un score inférieur ou très inférieur (50 à 70) comparativement à la population de référence (75 à 90) a été mis en évidence.

09.5 Résumé & discussion

Les nouvelles données cliniques déposées par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation reposent principalement sur les données de suivi à long terme (3 ans) de l'étude pivot TKT024, l'étude HGT-ELA-038, les données issues du registre observationnel HOS et de l'étude ancillaire française de ce registre.

Principales données d'efficacité :

L'étude TKT-024 contrôlée versus placebo, randomisée en double-aveugle, a été réalisée chez 96 patients avec MPS de type II âgés de 5 à 31 ans, traités pendant 52 semaines.

Au cours de la phase de suivi de deux ans, la CVF prédite a été significativement améliorée par rapport à l'état initial une seule fois au cours de l'analyse (à 16 mois) et n'a pas été significativement améliorée pour toutes les autres périodes d'analyses, à savoir à 4, 8, 12, 18, 20, 24, 30 et 36 mois. L'effet d'ELAPRASE sur la fonction pulmonaire n'est donc pas établi.

En ce qui concerne, le test de marche de 6 minutes (6MWT), les résultats ont été variables au cours du temps, une amélioration significative a été observée à 16, 20, 24, et 36 mois mais sa pertinence clinique est discutable (gain de 20 à 40 m) et aucune différence statistiquement significative n'a été observée à 18 et 30 mois.

L'étude HGT-ELA-038 dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance d'ELAPRASE chez les enfants de ≤ 5 ans, l'évaluation de l'efficacité constituait un critère secondaire et il a été observé une diminution des glycosaminoglycanes urinaires et des volumes hépatique et splénique allant jusqu'à 60 % (cf. RCP).

Données en vie réelle :

Dans la cohorte HOS, observationnelle, ouverte, multicentrique qui a inclus 647 patients :

- la variation médiane du taux de GAG urinaire observée par rapport à l'inclusion a été de : -56,9% (-81,0%; 18,1%) à 1 an (n=136) ; -64,4% (-84,9%; 34,6%) à 2 ans (n=98), -64,8% (-87,1%; 47,4%) à 3 ans (n=79), -60,1% (-87,7%; 29,4%) à 4 ans (n=57), -75,7% (-90,9%; 36,0%) à 5 ans (n=35).
- la variation médiane (mètre [étendue]) du test de marche de 6 minutes observée par rapport à l'inclusion a été de : 22,5 mètres [-210,0;130,0] à 1 an (n=30), 21 [-191,0;316,0] à 2 ans (n=31), 47 [-183,0;306,0] à 3 ans (n=20), 41,5 [-27,0;184,0] à 4 ans (n=10), 31,5 [-161,0;102,0] à 5 ans (n=12).
- des décès ont été observés chez 77/647 patients (11,9%) dont 12/68 patients français (17,6%).

Les données issues de l'étude ancillaire de la cohorte HOS concernant les patients français montrent que les conditions de prescription d'ELAPRASE en termes de posologie, durée de traitement et profil de patients sont globalement conformes aux préconisations du RCP.

En termes d'évaluation globale de l'évolution de la pathologie basée sur les échelles CGI (médecin) et PGI (patients), globalement, le jugement des patients apparaît plus positif que celui des médecins.

Si une amélioration est observée chez la majorité des patients au cours de la première année (période 1), seule la moitié des patients est encore amélioré et une augmentation des aggravations est observée au cours de la période 2 chez 30 à 40 % des patients en fonction de la gravité de la maladie.

Principales données de tolérance :

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (>10%) sont : « céphalées, hypertension, bouffée congestive, sibilances, dyspnée, douleurs abdominales, nausées, dyspepsie, diarrhée, vomissement, urticaire, éruption cutanée, prurit, fièvre, douleurs thoraciques, gonflement au point de perfusion et réaction en relation avec la perfusion ».

ELAPRASE fait l'objet d'un PGR définissant les risques liés à son utilisation et les activités de minimisation proposées. La version actuelle (4) est en vigueur depuis la date du 19 juillet 2013.

Discussion :

Dans l'étude de suivi à long terme de l'étude TKT-024, l'absence de groupe contrôle, le nombre de perdu de vue et la pertinence clinique des résultats observés posent question et ne permettent pas de justifier d'un maintien de l'efficacité à long terme de ce traitement.

Dans la cohorte HOS, les données d'efficacité ne peuvent être exploitées en raison du nombre important de questionnaires de suivi manquants dès la première année. La qualité de suivi des patients dans cette cohorte est insuffisante pour établir le bénéfice à long terme d'ELAPRASE comme l'avait déjà souligné le CHMP lors de l'examen du 5^{ème} rapport HOS

Les données issues de l'étude ancillaire de la cohorte HOS concernant les patients français montrent que les conditions de prescription d'ELAPRASE en termes de posologie, durée de traitement et profil de patients sont globalement conformes aux préconisations du RCP.

En termes d'évaluation globale de l'évolution de la pathologie, si une amélioration est observée chez la majorité des patients au cours de la première année (période 1), seule la moitié des patients est encore améliorée et une augmentation des aggravations est observée au cours de la période 2 chez 30 à 40 % des patients en fonction de la gravité de la maladie.

Compte tenu de l'ensemble de ces résultats à long terme et en vie réelle, on peut s'interroger sur l'efficacité à long terme du traitement par idursulfase.

09.6 Programme d'études

Le laboratoire développe actuellement dans une étude clinique internationale de phase II/III une nouvelle formulation d'idursulfase, administrée par voie intrathécale dénommée idursulfase IT. Ce développement fait suite au constat qu'idursulfase, protéine de haut poids moléculaire, administrée par voie intraveineuse ne passe pas la barrière hémato-encéphalique.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La mucopolysaccharidose de type II (MPS II) ou syndrome de Hunter est une maladie de surcharge lysosomale, du groupe des mucopolysaccharidoses.

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.

L'enzymothérapie substitutive représente le traitement de première intention. Des traitements symptomatiques, nécessitant le recours à une équipe multidisciplinaire, peuvent également être utilisés. L'allogreffe de moelle osseuse peut être proposée bien que le bénéfice clinique soit limité dans la mesure où elle n'empêche pas la détérioration intellectuelle.

Place d'ELAPRASE dans la stratégie thérapeutique :

ELAPRASE est la première et seule thérapeutique enzymatique substitutive disponible pour la prise en charge de ces patients. Les essais cliniques ont montré, à court terme, une amélioration de la marche et de l'atteinte respiratoire et des résultats significatifs sur la taille du foie ou de la rate et l'atteinte cardiaque. Il n'existe aucune donnée montrant une amélioration neurologique sous traitement.

Il n'y a pas de données suffisantes permettant d'établir l'efficacité de ce médicament sur le moyen terme.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 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 jeu 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, à ce jour, pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables à court terme de cette spécialité est important. A moyen et long terme, il n'est pas établi.

- ▶ Intérêt de santé publique :

Le syndrome de Hunter, maladie orpheline grave, en raison du faible nombre de patients touchés représente un poids sur la 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 données de suivi de patients traités par ELAPRASE notamment sur la distance de marche parcourue en 6 minutes (critère intermédiaire), l'efficacité d'ELAPRASE constatée préalablement à 1 an dans les essais cliniques ne peut être confirmée chez les patients traités en pratique clinique au regard de la qualité insuffisante des données de suivi fournies. L'impact d'ELARASE sur la réduction de la mortalité et la réduction de la morbidité neurologique n'est toujours pas démontré.

Compte tenu de ces éléments, ELAPRASE ne peut avoir d'impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ELAPRASE 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 le traitement au long cours des patients atteints du syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II) et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu de l'absence de données de qualité permettant de justifier de l'efficacité du traitement au-delà de la première année, la Commission considère qu'ELAPRASE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge du syndrome de Hunter.

011.3 Population cible

La population cible d'ELAPRASE correspond aux patients de sexe masculin atteints du syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II). Elle peut être estimée à partir des éléments suivants :

Selon ORPHANET¹, la prévalence de la MPS II est estimée entre 1/72 000 à 1/132 000 naissances masculines.

Considérant que le nombre de naissance en 2013 (INSEE) est estimé à 780 000 en 2013 l'incidence serait de 6 naissances par an. Considérant que la durée de vie des patients est estimée à 15 à 20 ans en moyenne, la prévalence peut être estimée au maximum 120 patients.

Estimation

Compte tenu des éléments précités, la population cible peut être estimée à un maximum de 100 patients. A titre informatif, au 23 Janvier 2014, il y avait 56 patients français participant à la cohorte HOS traités par ELAPRASE.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

ELAPRASE n'est disponible que sous la forme d'un flacon de 12 g. La Commission réitère son souhait d'une mise à disposition d'un conditionnement plus adapté à la population traitée.

► Demandes de données

La Commission regrette la piètre qualité des données du registre (qui n'en est pas un) HOS et de l'étude ancillaire de l'étude HOS qui lui ont été soumises. Elle souhaite disposer de données, actualisées dans un délai maximal de 2 ans permettant d'évaluer l'intérêt thérapeutique d'ELAPRASE après un an de traitement.

Dans cette évaluation, elle sera très attentive à la qualité et à l'exhaustivité du recueil des données, en particulier pour les données d'efficacité cliniques et biologiques et de l'évolution de la prise en charge des patients.

La Commission souhaite également disposer des données mentionnées au 9.6 lors de sa prochaine évaluation.

Elle insiste pour que l'ensemble de ces données soient complètes et de qualité.