



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 24 JUIN 2020

*vestronidase alfa*

**MEPSEVII 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

**Réévaluation**

#### ► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII ; maladie de Sly).

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La MPS VII est une maladie multi systémique qui 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.

Le recours à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) n'est pas mentionné dans le PNDS pour les patients MPS VII. Aucune étude n'a démontré l'effet d'une TCSH chez ces patients. 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 en cas de donneur compatible.

#### **Place du médicament :**

Compte tenu :

- sur la base des données disponibles, de la démonstration d'une efficacité uniquement sur un critère biologique, à savoir la réduction de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate) avec MEPSEVII (vestronidase alfa), sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent,

- de l'absence de corrélation établie entre la réduction de l'excrétion urinaire de GAG et un bénéfice clinique,
  - de l'absence d'efficacité de MEPSEVII (vestronidase alfa) sur les symptômes neurologiques qui sont une composante importante de la maladie,
  - du profil de tolérance de MEPSEVII (vestronidase alfa) caractérisé par des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité, qui sont des risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques, mais aussi des effets indésirables du type diarrhée, ataxie, confusion, douleur abdominale, vomissement, convulsion fébrile,
  - de la contrainte liée au mode d'administration en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines,
  - de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie des patients traités par MEPSEVII (vestronidase alfa),
- MEPSEVII (vestronidase alfa) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly).

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication concernée</b>	<b>MEPSEVII est indiqué dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII ; maladie de Sly).</b>
<b>SMR</b>	<b>Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale</b>
<b>ASMR</b>	<b>Sans objet.</b>
<b>ISP</b>	<b>MEPSEVII n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p><b>Compte tenu :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sur la base des données disponibles, de la démonstration d'une efficacité uniquement sur un critère biologique, à savoir la réduction de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate) avec MEPSEVII (vestronidase alfa), sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent,</li> <li>- de l'absence de corrélation établie entre la réduction de l'excrétion urinaire de GAG et un bénéfice clinique,</li> <li>- de l'absence d'efficacité de MEPSEVII (vestronidase alfa) sur les symptômes neurologiques qui sont une composante importante de la maladie,</li> <li>- du profil de tolérance de MEPSEVII (vestronidase alfa) caractérisé par des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité, qui sont des risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques, mais aussi des effets indésirables du type diarrhée, ataxie, confusion, douleur abdominale, vomissement, convulsion fébrile,</li> <li>- de la contrainte liée au mode d'administration en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines,</li> <li>- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie des patients traités par MEPSEVII (vestronidase alfa),</li> </ul> <p><b>MEPSEVII (vestronidase alfa) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly).</b></p>
<b>Population cible</b>	<b>Sans objet.</b>
<b>Recommandations de la commission</b>	<p>► <b>Autres demandes</b></p> <p>La demande formulée par la Commission dans l'avis du 27 février 2019 est maintenue, à savoir :</p> <p>Considérant le besoin médical non couvert dans le traitement de la MPS VII, la Commission encourage le laboratoire à poursuivre le développement de ce médicament chez des patients à un stade précoce de la maladie.</p> <p>Les résultats de l'étude observationnelle internationale, prospective, multicentrique et longitudinale sur les patients atteints de MPS VII (cf. paragraphe 08.6), et toute autre donnée clinique d'efficacité chez des patients à un stade précoce de la maladie pourront justifier d'une réévaluation de MEPSEVII par la Commission.</p>

## 01 CONTEXTE

---

**Il s'agit de l'examen de la deuxième demande d'inscription de la spécialité MEPSEVII 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (vestronidase alfa), sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly), maladie rare.**

MEPSEVII (vestronidase alfa) a obtenu l'AMM le 23 août 2018. Il s'agit d'un médicament orphelin (désignation le 21 mars 2012).

La vestronidase alfa est une forme recombinante de l'enzyme humaine, la bêta-glucuronidase, produite par culture cellulaire à partir de cellules ovariennes d'hamster chinois. Elle contribue, avec les lysosomes, à éliminer les *glycosaminoglycanes* (GAG) accumulés dans les différents tissus, responsables du dysfonctionnement ou de l'arrêt fonctionnel des différents organes.

Dans un avis en date du 27 février 2019, dans le cadre de l'examen de la 1<sup>ère</sup> demande d'inscription de MEPSEVII (vestronidase alfa), la commission a estimé que son service médical rendu était insuffisant prenant en compte notamment la démonstration d'une efficacité reposant uniquement sur un critère biologique, sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent et le profil de tolérance. La Commission avait indiqué que : « Considérant le besoin médical non couvert dans le traitement des manifestations non neurologiques de la MPS VII, la Commission encourage le laboratoire à poursuivre le développement de ce médicament chez des patients à un stade précoce de la maladie. Les résultats de l'étude observationnelle internationale, prospective, multicentrique et longitudinale sur les patients atteints de MPS VII, et toute autre donnée clinique d'efficacité chez des patients à un stade précoce de la maladie pourront justifier d'une réévaluation de MEPSEVII par la Commission. »

La présente demande correspond à une demande de réévaluation à la lumière de nouvelles données en vue d'une inscription de MEPSEVII (vestronidase alfa) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.

MEPSEVII (vestronidase alfa) a été prescrit en ATU nominative à 3 patients (cf. paragraphe 08.4).

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

**MEPSEVII est indiqué dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPS VII ; maladie de Sly).**

## 03 POSOLOGIE

---

« Le traitement doit être surveillé par un professionnel de santé spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de MPS VII ou de tout autre trouble métabolique héréditaire. L'administration de vestronidase alfa doit être effectuée par un professionnel de santé correctement formé et habilité à pratiquer des actes médicaux d'urgence. »

Posologie

« La dose recommandée de vestronidase alfa est de 4 mg/kg de poids corporel, administrée par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines.

Pour limiter le plus possible le risque de réactions d'hypersensibilité, un antihistaminique non sédatif avec ou sans médicament antipyrétique doit être administré 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion (voir rubrique 4.4 du RCP). La perfusion devra être évitée si le patient présente une maladie fébrile aiguë ou respiratoire au moment de l'administration.

Populations particulières

#### Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité de la vestronidase alfa chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients (voir rubrique 5.1 du RCP).

#### Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité et l'efficacité de la vestronidase alfa chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées. Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez ces patients.

#### Population pédiatrique

La posologie pour la population pédiatrique est la même que pour les adultes. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 du RCP. »

#### **Mode d'administration**

« Voie intraveineuse uniquement. »

## **04 BESOIN MEDICAL**

---

La MPS VII, ou maladie de Sly est une maladie autosomique récessive liée à un déficit en bêta-glucuronidase qui provoque une accumulation lysosomale de dermatane sulfate (DS), d'héparane sulfate (HS) et de chondroïtine sulfate (CS). Le gène codant la bêta-D-glucuronidase est localisé en 7q21-q22 et plus de 40 mutations ont été identifiées<sup>1</sup>.

Il s'agit d'une maladie neuro-métabolique évolutive à symptomatologie très hétérogène<sup>2,3</sup> et couvrant un large spectre de gravité pouvant aller de manifestations multisystémiques, précoces, sévères à une apparition des symptômes plus tardives avec une progression plus lente. Le pronostic est très sombre pour les formes à présentation anténatale, avec le plus souvent une mort fœtale in utero ou dans les jours suivants la naissance<sup>3,4</sup>. En plus de cette forme anténatale, il existe une forme plus lentement progressive avec atteinte sévère. Les principales manifestations associées aux formes sévères, ou plus lentement progressives mais avec atteinte sévère, sont d'ordre neurologique, musculosquelettique, pulmonaire et cardiaque. Ces atteintes conduisent à une restriction importante de la mobilité, voire à un handicap total, à une insuffisance pulmonaire sévère, pouvant nécessiter une trachéotomie, et à des valvulopathies et cardiomyopathies. Les difficultés de langage (94%) et le retard mental (86%) ont été identifiés comme les manifestations neurologiques les plus fréquentes dans une étude rétrospective sur 56 patients atteints de MPS VII dans 11 pays qui a permis de documenter l'histoire naturelle de la maladie<sup>2</sup>.

Une excrétion urinaire accrue de glycosaminoglycan (GAG) (CS seulement ou CS+HS+DS) oriente le diagnostic qui repose sur la mise en évidence du déficit en bêta-D-glucuronidase dans les leucocytes ou les fibroblastes cultivés<sup>1</sup>. La plupart des cas sont diagnostiqués en période anténatale<sup>5</sup>. L'âge médian d'apparition des premiers symptômes est le 1<sup>er</sup> jour de vie et l'âge médian au diagnostic est de 11 mois<sup>3</sup>.

Le décès survient dans la moitié des cas avant l'âge d'un an, entre l'âge de 1 an et 15 ans pour 25% des cas<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Orphanet. Mucopolysaccharidose type 7 [en ligne]. [consulté le : 18/03/2020].

<sup>2</sup> Montano AM., Lock-Hock N, Steiner RD et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). J Med Genet 2016;53(6):403-18.

<sup>3</sup> Zielonka M, Garbade SF, Kolker S et al. Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis. Genet Med 2017;19(9):983-8.

<sup>4</sup> National Organization for Rare Disorders. Mucopolysaccharidosis Type VII [en ligne]. Durham : NORD Member Organizations ; 2017 [consulté le : 18/03/2020]. Disponible sur : <https://rarediseases.org/rare-diseases/sly-syndrome/>

<sup>5</sup> Haute Autorité de Santé - Groupement maladies héréditaires du métabolisme, Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) - Mucopolysaccharidoses. 2016.

Les publications les plus récentes<sup>2,6</sup> rapportent un large éventail d'estimation de la prévalence, entre 1/300 000 à 1/2 000 000 habitants ou 0,02 à 0,29/100 000 naissances vivantes. La prévalence estimée est inférieure à 1/1 000 000 (1 nouveau-né sur 250 000 environ)<sup>7</sup>. La MPS VII est une affection très rare dont la population cible serait de l'ordre d'une vingtaine de patients en France (avis d'experts).

Actuellement, MEPSEVII (vestronidase alfa), objet de la présente évaluation est le seul médicament disposant d'une AMM dans les manifestations non neurologiques, il n'est actuellement pas pris en charge par la solidarité nationale compte tenu du SMR insuffisant attribué par la Commission en février 2019. En dehors de MEPSEVII (vestronidase alfa), il n'existe aucun autre traitement de la maladie. La prise en charge actuelle repose donc sur des soins de support multidisciplinaires et des traitements à visée symptomatique.

**Par conséquent, il existe un besoin médical à disposer d'un médicament efficace et bien toléré dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly) visant à stabiliser ou retarder l'évolution de la maladie.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 05.1 Médicaments

Il n'y a pas d'autre médicament avec une AMM ou recommandé dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII.

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Quelques cas cliniques de recours à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques pour les patients MPS VII ont été publiés dans la littérature, sans démonstration robuste d'efficacité et avec des résultats hétérogènes d'un patient à l'autre<sup>2</sup>, elle n'est donc pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

#### ► Conclusion

**Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser la date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Belgique, Italie, Royaume-Uni	Non	
Allemagne	Oui (1 <sup>er</sup> octobre 2018)	-
Espagne, Pays-Bas, Portugal	Evaluation en cours	

Selon les informations transmises par le laboratoire, à la date de rédaction de ce document, MEPSEVII (vestronidase alfa) n'est pris en charge qu'en Allemagne.

<sup>6</sup> Khan, S. A., Peracha, H., Ballhausen, D., et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab. 2017;121(3):227-40.

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	27/02/2019 (Inscription)
<b>Indication</b>	MEPSEVII est indiqué dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly).
<b>SMR</b> (libellé)	Insuffisant.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"><li>- de la démonstration d'une efficacité reposant uniquement sur un critère biologique, à savoir la réduction de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate) avec MEPSEVII par rapport au placebo, après 24 semaines de traitement, sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent,</li><li>- de l'absence de corrélation établie entre la réduction de l'excrétion urinaire de GAG et un bénéfice clinique,</li><li>- du profil de tolérance de MEPSEVII caractérisé par des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité, qui sont des risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques, mais aussi des effets indésirables du type diarrhée, ataxie, confusion, douleur abdominale, vomissement, convulsion fébrile,</li><li>- de la contrainte liée au mode d'administration en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines,</li><li>- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie des patients traités par MEPSEVII,</li></ul> MEPSEVII n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly).
<b>ASMR</b> (libellé)	Sans objet.
<b>Etudes demandées</b>	Considérant le besoin médical non couvert dans le traitement des manifestations non neurologiques de la MPS VII, la Commission encourage le laboratoire à poursuivre le développement de ce médicament chez des patients à un stade précoce de la maladie. Les résultats de l'étude observationnelle internationale, prospective, multicentrique et longitudinale sur les patients atteints de MPS VII (cf. paragraphe 09.6), et toute autre donnée clinique d'efficacité chez des patients à un stade précoce de la maladie pourront justifier d'une réévaluation de MEPSEVII par la Commission.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation de MEPSEVII (vestronidase alfa) repose sur **les résultats à plus long terme issus d'une étude d'extension d'une étude de phase III et d'une étude pédiatrique**, les données de ces 2 études ayant déjà été examinées par la Commission lors de sa précédente évaluation :

- une étude d'extension en ouvert UX003-CL202 (NCT02432144/2015-001875-32)<sup>7</sup> prévue sur une durée de 144 semaines de l'étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo UX003-CL301 (NCT02230566/2014-005638-71) dont les résultats après 24 semaines de traitement avaient été examinés par la commission de la transparence dans son avis du 27 février 2019,
- les résultats de suivi d'une étude de phase II, non comparative UX003-CL203 (NCT02418455/2015-000104-26) réalisée chez 8 patients pédiatriques âgés de moins de 5 ans avec une MPS VII. La Commission dans son avis du 27 février 2019 avait évalué les

<sup>7</sup> Wang R, Franco J, Harmatz P, et al. Sustained efficacy and safety of vestronidase alfa (rhGUS) enzyme replacement therapy in patients with MPS VII. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018;123:S144-5.

résultats à 48 semaines pour 5 patients. Les nouveaux résultats disponibles à 48 semaines portent sur 7 patients.

De plus, MEPSEVII a été prescrit en ATU nominative à 3 patients (cf. paragraphe 08.4 Données d'utilisation).

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des conclusions de la commission dans son avis du 27 février 2019

« Les données d'efficacité de MEPSEVII, traitement enzymatique substitutif indiqué dans les manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ou maladie de Sly), reposent sur une étude de phase III, comparative versus placebo et son extension. Il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, versus placebo sur la diminution, par rapport à l'inclusion, de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate, mesuré par LC-MS/MS) 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 (« blind start »).

#### Rappel des principaux résultats à 24 semaines de l'étude de phase III CL301 :

Un total de 12 patients a été inclus (n=4 garçons et n=8 filles) et a terminé les 48 semaines de l'étude. Neuf patients étaient âgés de moins de 18 ans et 3 patients étaient adultes [âge moyen 14,0 ans, min.-max. : 8 – 25 ans]. Les patients avec une MPS VII 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 nombre moyen de perfusions de vestronidase alfa a été de 17,9 versus 7,9 pour le placebo.

Le critère de jugement principal a mis en **évidence une réduction moyenne de 64,82% ± 2,47% de l'excrétion des GAG urinaires (dermatane sulfate) 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 (dermatane sulfate) 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.

Les critères de jugement secondaires comprenaient le score Multi-Domain clinical Responder Index (MDRI) comportant 6 critères<sup>8</sup>, le score ICR (Individualized Clinical Response) et la fatigue. Parmi 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 MDRI 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, avec une distance moyenne parcourue par les patients augmentée en moyenne de 20,8 m par rapport à l'inclusion chez les 8 patients évaluable (sur 12 inclus)**. 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).

<sup>8</sup> 6-MWT, capacité vitale forcée (CVF), antépulsion de l'épaule, BOT (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency)-2 (motricité globale et motricité fine), acuité visuelle.

### Rappel des principaux résultats à 48 semaines d'une étude pédiatrique CL203 :

Une étude (203) 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. Cette réduction s'est maintenue tout au long du traitement. **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.** »

### **8.1.2 Etude d'extension CL202 en ouvert de l'étude CL301 de phase III, versus placebo**

Cette étude d'extension<sup>9</sup> en ouvert de l'étude de phase III CL301 précédemment examinée par la commission avait pour objectif d'évaluer la tolérance de la vestronidase alfa administrée sur une durée de 144 semaines. Le critère principal de jugement était l'incidence et le taux ajusté au temps d'exposition :

- d'événements indésirables apparus sous traitement,
- d'événements indésirables considérés comme liés au traitement,
- d'événements indésirables graves.

Les résultats de tolérance seront décrits à la rubrique 8.3.

L'efficacité à long terme définie par la réduction de l'excrétion urinaire de GAG (DS, mesurée par LC-MS/MS) après 48 semaines de traitement [Evaluation de la réduction moyenne de l'excrétion urinaire des GAG par rapport à la valeur de référence réalisée à partir d'un modèle d'équations d'estimation généralisées (GEE)] jusqu'à 144 semaines de traitement (analyse statistique descriptive) était un critère de jugement secondaire de l'étude.

#### **Résultats :**

##### **► Effectifs**

Les 12 patients inclus dans l'étude de phase III ont été inclus dans l'étude d'extension. Un total de 10 patients sur 12 ont directement intégré l'étude d'extension dans la continuité de l'étude initiale : la dernière visite de l'étude de phase III (semaine 48) correspond à la semaine 0 de l'étude d'extension. Deux patients ont intégré l'étude d'extension ultérieurement. Après l'étude de phase III, ils avaient ressenti une amélioration significative de leur état clinique et une diminution de la fatigue, et de ce fait n'ont pas souhaité intégrer l'étude d'extension directement. Cependant, après 61 semaines sans traitement, les 2 patients ont rejoint l'étude d'extension à la suite d'une détérioration clinique, sans revenir cependant aux valeurs de référence<sup>10</sup>.

##### **► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans la phase d'extension**

Pour rappel, les 12 patients ont été inclus dans l'étude de phase III quelle que soit la sévérité de leurs atteintes physiques et cognitives, d'où des profils cliniques hétérogènes. Certains patients n'ont pas été en capacité de réaliser toutes les évaluations cliniques et ont été évalués sur d'autres critères, tels que la fatigue, la fonction cardiaque, le besoin en oxygène et l'autonomie dans les gestes de la vie quotidienne. Des déformations osseuses importantes étaient présentes chez la quasi-totalité des patients. Cinq patients avaient recours à un fauteuil roulant ou une aide à la marche plus de 50% du temps.

La quasi-totalité des patients avait une déficience cognitive, avec un retard de développement et au langage, et une déficience intellectuelle impactant leur capacité à réaliser certaines évaluations

<sup>9</sup> N° d'enregistrement : NCT02432144

<sup>10</sup> La « valeur de référence » des critères d'efficacité est définie par la moyenne des valeurs de chaque patient avant le début du traitement par MEPSEVII dans l'étude de phase III.

cliniques. Plus d'un quart des patients avait une affection touchant les valves cardiaques à l'inclusion. Huit patients (66,7%) avaient déjà reçu des traitements, le plus souvent des anti-inflammatoires et antirhumatismaux. Les autres traitements reçus étaient notamment les antiépileptiques, les traitements pour l'obstruction des voies respiratoires et les relaxants musculaires.

Lors de l'inclusion dans la phase d'extension, le poids des patients variait de 16,0 kg à 104,3 kg et leur taille de 105,6 cm à 173,2 cm, reflet du large éventail d'âge des patients inclus.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion dans l'étude d'extension**

Caractéristiques démographiques	Vestronidase alfa (N = 12)
<b>Age (au moment du consentement éclairé), années</b>	
Moyenne	16,56 (5,466)
Médiane	14,95
Ecart-type	5,466
<b>Genre, n (%)</b>	
Garçon	4 (33,3)
Fille	8 (66,7)
<b>Origine, n (%)</b>	
Caucasien	9 (75,0)
Non caucasien	3 (25,0)

Sur les 12 patients inclus dans l'étude :

- 3 patients ont terminé les 192 semaines prévues d'étude (soit 48 semaines de l'étude de phase III et 144 semaines de l'étude d'extension) ;
- 8 patients ont arrêté l'étude au moment de la commercialisation de MEPSEVII (vestronidase alfa) aux Etats-Unis :
  - 2 patients ont reçu leur dernière dose à la semaine 40 (après avoir intégré l'étude 61 semaines après les autres),
  - 5 patients ont reçu leur dernière dose entre les semaines 102 et 115 de l'étude d'extension,
  - Un patient a reçu sa dernière dose à la semaine 138 de l'étude d'extension.
- 1 patient a arrêté l'étude d'extension à la suite de la première dose pour des raisons de non-observance thérapeutique.

Aucun décès ou effet indésirable n'a conduit à l'arrêt du traitement.

La durée médiane d'exposition à la vestronidase alfa dans l'étude d'extension était de 107,7 semaines [2 à 147 semaines], et de 140 semaines [intervalle : 51-187 semaines] au total (phase III + extension combinées). Au total, 90% des volumes de vestronidase alfa prévus ont été perfusés au cours de l'étude.

Dans cette phase d'extension d'étude en ouvert, l'efficacité a été évaluée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire. Les résultats sont donc à interpréter avec prudence.

Le pourcentage moyen de réduction de l'excrétion urinaire des GAG par rapport à la valeur de référence calculé par la méthode des moindres carrés évalué par l'investigateur a été de -62% ( $\pm 16\%$ ) à la semaine 0, -64% ( $\pm 15\%$ ) à la semaine 24 et -58% ( $\pm 24\%$ ) à la semaine 48 de la phase d'extension. Le taux moyen de GAG a diminué de 1,55 g GAG/g créatinine à l'inclusion dans l'étude de phase III (n=12) à 0,68 g GAG/g créatinine à la semaine 48 (n=10).

Avant le début du traitement par la vestronidase alfa (dans l'étude de phase III), la concentration urinaire des GAG (DS) était en moyenne 27,5 fois supérieure à la limite supérieure de la valeur normale (ET=7,74). Lors de l'inclusion dans l'étude d'extension (semaine 0), la concentration urinaire des GAG (DS) était en moyenne 10,7 fois au-dessus de la limite supérieure normale (ET= 4,43). A la semaine 48, les taux urinaires de GAG ont atteint en moyenne 12,7 fois (ET= 8,04) la limite supérieure de la valeur normale. Chez les 4 patients ayant poursuivi l'étude au-delà de la

semaine 48, une réduction constante des GAG urinaires a été observée au fil du temps, atteignant 2,6 fois (ET= 0,91) la normale au bout de 144 semaines (n=3).

L'amélioration moyenne du score MDRI<sup>11</sup> a varié de +0,3 (ET= 0,78) à la semaine 0 (par rapport à la valeur de référence) à +0,7 [ $\pm$ 1,01] à la semaine 24 et à +0,9 [ $\pm$ 1,30] à la semaine 48.

A la semaine 48, 5 patients sur les 10 évaluables avaient atteint la différence minimale cliniquement importante du score ICR (Individualized Clinical Response) : 3 patients avaient atteint la différence minimale cliniquement importante du test de marche 6MWT, 2 patients avaient atteint la différence minimale cliniquement importante pour l'évaluation de la fatigue. A la semaine 48 de l'étude d'extension, la distance moyenne parcourue par les patients a été de 308,4m (80 – 556 m) (n=8), soit une amélioration moyenne de la mobilité de +19,0 m (ES=16,4 m) par rapport à la valeur de référence.

A la semaine 48, le 6MWT était évaluable chez 7 patients sur 12 :

- 5 patients (71%) ont eu une amélioration de la distance parcourue par rapport à la valeur de référence,
- 1 patient a pu effectuer le test à la semaine 48 de l'étude d'extension alors qu'il lui était impossible lors des évaluations précédentes,
- 1 patient a eu des difficultés à effectuer le test dues à une incompréhension des instructions, et a marché une distance proche de la valeur de référence (~5% plus courte).

A l'inclusion dans l'étude de phase III, la distance moyenne parcourue par les 9 patients pouvant effectuer le 6MWT était de 259,3 m (Min., Max. : 19 – 569 m). A la semaine 0 de l'étude d'extension, la distance moyenne parcourue était de 319,3 m (20 – 567 m) (n=7), soit une augmentation moyenne de +29,9 m (ES=16,0 m) par rapport à la valeur de référence. A la semaine 48 de l'étude d'extension, la distance moyenne parcourue par les patients était de 308,4m (80 – 556m) (n=8), soit une amélioration moyenne de la mobilité de +19,0 m (ES=16,4 m) par rapport à la valeur de référence. Trois des 8 patients qui ont pu marcher, ont atteint la distance minimale clinique importante du 6MWT. Au-delà de la semaine 48, les patients ont amélioré leur capacité de marche d'au moins 23 mètres par rapport à l'inclusion.

Seulement 2 patients ont pu compléter le test de la fonction pulmonaire limitant l'interprétation des résultats.

Les variations moyennes (ET) entre la valeur de référence et la semaine 48 du test BOT-2, test standardisé pour l'évaluation de la motricité globale et fine chez les enfants, ont été les suivantes :

- Précision motrice fine : 0,3 (0,47)
- Dextérité manuelle : -0,8 (0,53)
- Equilibre : 0,2 (0,48)
- Vitesse de course et agilité : 0,3 (0,21)

Sur les 7 patients ayant complété l'évaluation de l'acuité visuelle non corrigée, 6 patients ont terminé l'évaluation à la semaine 48. Aucun patient n'a utilisé de verres correcteurs lors des visites d'évaluation. Les variations moyennes ( $\pm$ ET) de l'acuité visuelle entre l'inclusion et la semaine 48 ont été les suivantes : œil gauche (non corrigé), 1,3 (0,76) ligne et œil droit (non corrigé), 1,2 (0,83) ligne.

---

<sup>11</sup> Score MDRI comprenant 6 domaines : le 6MWT, la CVF, l'antépulsion des épaules, l'évaluation de la motricité globale et de la motricité fine (BOT-2) et l'acuité visuelle. Même si certains de ces critères peuvent avoir une interdépendance, chacun permet de renseigner des caractéristiques propres : la spirométrie permet de décrire la fonction pulmonaire, le 6MWT évalue à la fois l'endurance et la capacité des patients à déambuler alors que le BOT-2 évalue uniquement les compétences pour la motricité fine et globale (équilibre, coordination) qui ne sont pas complètement évaluées à travers le 6MWT. L'antépulsion des épaules et l'acuité visuelle évaluent respectivement les contractures articulaires et la vision. Pour chaque critère, une différence minimale cliniquement importante avait été prédéfinie La réponse des patients sur chaque domaine permet ensuite de calculer un score MDRI moyen

A la semaine 48 de l'étude d'extension, ont été observés :

- une augmentation moyenne légère de la masse ventriculaire gauche (7,2 [ $\pm$ 8,9] g), de l'indice de masse ventriculaire gauche (4,7 [ $\pm$ 7,2] g / m<sup>2</sup>) et du volume diastolique ventriculaire gauche (20,5 [ $\pm$ 13,2] ml) par rapport à la valeur de référence à l'inclusion,
- une diminution moyenne du volume systolique ventriculaire gauche (-5,9 [ $\pm$ 3,8] ml) par rapport à la valeur de référence à l'inclusion,
- une stabilisation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (0,4% ( $\pm$ 3,3%)) par rapport à la valeur de référence à l'inclusion,
- un léger raccourcissement de la fraction ventriculaire gauche de -1,2% ( $\pm$ 1,9%).

Sur 9 patients ayant complété le test de montée des escaliers (3MSCT), le nombre moyen de marches montées ( $\pm$ ET) a été de 100,2 ( $\pm$ 51,34) avant le début du traitement et de 108,0 ( $\pm$ 77,28) à la semaine 48 de l'étude d'extension.

### 8.1.3 Résultats du suivi de l'étude non comparative chez les enfants âgés de moins de 5 ans<sup>12</sup>

#### ► Nombre et caractéristiques des patients inclus

Sur les 8 patients (dont 5 garçons 62,5%) inclus dans l'étude, un seul a arrêté le traitement après la visite de la semaine 42 pour des raisons indépendantes de l'étude clinique. Les 7 autres patients ont terminé la période de traitement de 48 semaines et ont été inclus dans la période de suivi de 88 semaines supplémentaires.

Au total, la durée médiane d'exposition à la vestronidase alfa a été de 95,14 semaines (44 - 136 semaines), la durée moyenne d'exposition a été de 98,11 semaines [min 44 – Max 136].

#### ► Résultats

La réduction de l'excrétion des GAG urinaires a été évaluée à titre exploratoire.

A l'inclusion, le taux moyen de GAG urinaire était 25,7 fois au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale, avec une concentration urinaire moyenne des GAG ( $\pm$ ET) de 2,09 ( $\pm$ 1,33) g GAG/g créatinine [intervalle : 0,83 à 4,90 g GAG/g créatinine, n=8].

A la semaine 48, la concentration moyenne (ET) a été de 0,70 (0,42) g GAG/g créatinine [intervalle 0,31 à 1,50 g GAG/g créatinine, n=7] soit une réduction moyenne de -61%  $\pm$ 6,4 (p<0,0001). A 48 semaines, le taux moyen de GAG urinaire était 9,7 fois au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale. Pour le seul patient ayant un suivi de 132 semaines, le taux était de 1,9 fois au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale.

## 08.2 Qualité de vie

Au cours de la phase de suivi de l'étude CL202, la qualité de vie a été évaluée. Toutefois en raison du caractère ouvert de cette phase d'extension aucune conclusion formelle ne peut être retenue de ces résultats présentés à titre indicatif.

A la semaine 48 de l'étude d'extension CL202, l'analyse de l'évolution des scores de l'échelle MPS HAQ à la semaine 48 par rapport à la valeur de référence a suggéré une amélioration de la qualité de vie des patients (correspondant à un changement négatif pour la majorité des domaines),

<sup>12</sup>N° d'enregistrement : NCT02418455

**Tableau 2 : Evaluation de la variation des scores du handicap et de douleur entre le début du traitement dans l'étude de phase III et la semaine 48 de l'étude d'extension**

Questionnaire / Domaine du questionnaire	Variation moyenne (ES) à la semaine 96 (semaine 48 de l'étude UX003-CL202)
<b>MPS HAQ (n=11)</b>	
Score composite de la dimension « soins personnels »	-0,4 (0,47)
Score de la dimension « manger/boire »	-0,5 (0,51)
Score de la dimension « s'habiller »	-0,6 (0,47)
Score du domaine de l'hygiène	-0,6 (0,51)
Score composite de la mobilité	-0,2 (0,38)
Score du domaine de la motricité	-0,6 (0,56)
Score du domaine de la marche	0,1 (0,31)
Score du domaine « montée des escaliers »	0,0 (0,56)
Score de mesure de l'assistance d'un soignant	-1,2 (1,13)
<b>PROMIS HAQ (n=6)</b>	
Score global	-2,7 (3,59)
Score de la santé	<b>-42,5 (15,96)</b>
Score de la douleur	<b>-23,3 (13,76)</b>
Score de la dimension « effectuer des activités »	4,2 (7,68)
<b>CHAQ (n=5)</b>	
Index d'invalidité	0,06 (0,301)
Score de la douleur évaluée par les parents	17,8 (14,43)
Score global évalué par les parents	15,0 (14,14)
Score de la dimension « effectuer des activités »	-0,8 (0,25)
Score de l'habillement et de la toilette personnelle	0,0 (0,32)
Score de la dimension « manger »	0,2 (0,58)
Score de la dimension « atteindre un objet »	0,2 (0,37)
Score de marche	0,5 (0,65)
Score du passage à la position debout	-0,8 (0,48)
Score de l'hygiène	0,4 (0,40)
Score de la dimension « force de préhension »	0,0 (0,32)

Des scores négatifs représentent une diminution de la difficulté à effectuer les activités de la vie quotidienne.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etude d'extension de l'étude de phase III CL202

Dans l'étude d'extension, les 12 patients inclus ont reçu la vestronidase alfa pendant une durée médiane de 107,7 semaines, dans un intervalle allant d'une dose unique à 147 semaines.

Les événements indésirables (EI) observés étaient majoritairement de grade 1 et de grade 2. Aucun décès (grade 5), ni aucun EI de grade 4 lié au traitement n'a été rapporté au cours de cette étude. Aucun patient n'a arrêté l'étude à la suite d'un EI lié au traitement.

Quatre patients ont rapporté des EI graves (EIG) au cours de l'étude dont un seul patient un EI grave lié au traitement. Les 4 patients ont signalé un total de 9 EIG, dont crise asthmatique, bronchospasme, pneumopathie interstitielle, gastro-entérite, traumatisme crânien (2 événements rapportés chez un même patient), maux de tête et urticaire (2 événements rapportés chez un même patient). Les EI les plus fréquemment rapportés étaient du type : infection des voies respiratoires supérieures (7 patients), extravasation au site de perfusion ou urticaire (5 patients), toux ou vomissements (4 patients) et reflux gastro-œsophagien, congestion nasale ou rhinite (3 patients respectivement). Tous les autres EI ont été rapportés chez 2 patients ou moins.

Sept des 12 patients ont rapporté des réactions indésirables du type extravasation au site de perfusion pendant le traitement par la vestronidase alfa. Au cours de 23,1 années-patients d'exposition et de 580 perfusions totales, 78 réactions à la perfusion ont été rapportées (3,4 événements par année). Ces réactions étaient principalement associées à des problèmes de

cathéter IV (extravasation et/ou gonflement au site de perfusion) ou d'urticaire et étaient de grade 1 ou de grade 2. Elles se sont résolues spontanément ou à la suite d'un traitement médicamenteux symptomatique. Un seul patient a nécessité un traitement supplémentaire avec des corticostéroïdes et des antihistaminiques afin de poursuivre le traitement.

Aucun patient n'a arrêté prématurément son traitement, ni l'étude suite à une réaction à la perfusion. Aucune réaction d'hypersensibilité de type anaphylactoïde n'a été observée au cours de l'étude de d'extension. Un patient a rapporté un EIG d'hypersensibilité lié au traitement, accompagné de bronchospasme et d'urticaire survenu pendant la perfusion. Le traitement a été suspendu et les événements se sont résolus le même jour. Le patient a poursuivi le traitement sans signaler d'autres événements.

Un seul patient avait un titre d'anticorps anti-vestronidase alfa > 1:5,000 après la semaine 0 de l'étude d'extension (qui correspond à la semaine 48 de l'étude de phase III).

L'activité d'anticorps neutralisant a été détectée in vitro chez 7 patients au cours du développement clinique. La présence d'anticorps anti-vestronidase alfa (anticorps neutralisants ou non) n'a pas semblé affecter l'efficacité de la vestronidase alfa sur l'excrétion urinaire des GAG chez les patients traités.

### **8.3.1.2 Données de l'étude pédiatrique**

Au moins un EI a été rapporté chez les 8 patients inclus dans l'étude. Cinq patients ont rapporté des EI probablement ou potentiellement liés au traitement selon l'investigateur.

L'EI le plus fréquemment rapporté était la fièvre (5 patients), venaient ensuite chez 4 patients gastro-entérite, otite moyenne, diarrhée et vomissements.

Trois patients ont rapporté des EIG non liés au traitement.

Un EIG de grade 3 de type convulsions fébriles, potentiellement lié au traitement selon l'investigateur, a été rapporté chez 1 patient. La convulsion fébrile s'est résolue dès l'arrêt de la perfusion et l'administration d'anticonvulsivants, d'antipyrétiques et d'antibiotiques. Le traitement a pu être repris ultérieurement et aucune récurrence n'a été signalée.

Aucun patient n'a eu un EI grave de grade 4 identifié comme lié au traitement au cours de l'étude.

Aucun patient n'a arrêté l'étude à la suite d'un EI lié au traitement.

Aucun décès (EI de grade 5) n'a été signalé au cours de l'étude

Au cours de l'étude pédiatrique, soit 15,0 patient-années d'exposition au vestronidase alfa et 380 perfusions réalisées, 31 réactions liées à la perfusion ont été rapportées (soit 2,1 événements par patient – année). Ces réactions ont concerné 4 des 8 patients et sont toutes de grade 1 ou 2. Une interruption momentanée de la perfusion a permis la résolution immédiate de la réaction soit de manière spontanée ou à la suite d'une médication.

Parmi les 4 patients ayant rapporté des réactions liées à la perfusion, 2 patients ont été testés positifs pour les anticorps neutralisants. Les concentrations du biomarqueur de l'inflammation, le complément, étaient dans la limite de la normale chez 3 des 4 patients ayant eu des réactions d'hypersensibilité potentiellement liées au traitement.

Une réaction liée à la perfusion de grade 1 et de type anaphylactoïde a été rapportée, avec des symptômes du type agitation, nausées, vomissements et pression artérielle élevée conduisant à l'interruption de la perfusion. L'administration de diphenhydramine a permis la résolution immédiate de l'évènement et la poursuite du traitement le jour même.

Le dosage du taux d'anticorps neutralisant après l'évènement est revenu positif et les concentrations du complément étaient dans les normes. Aucune réaction d'hypersensibilité ultérieure n'a été signalée.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)<sup>13</sup>

<b>Risques importants identifiés</b>	- Réaction à la perfusion (y compris réactions d'hypersensibilité)
<b>Risques importants potentiels</b>	- Compression des racines cervicales ou spinales - Immunogénicité
<b>Informations manquantes</b>	- Patients avec une insuffisance hépatique - Patients avec une insuffisance rénale - Femme enceinte ou allaitante - Utilisation à long terme

### 8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PBRER couvrant la période du 15 mai 2019 au 14 novembre 2019 qui ne met pas en évidence de signal particulier.

### 8.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables ont été évalués d'après l'exposition, dans le cadre de quatre essais cliniques, de 23 patients âgés de 5 mois à 25 ans, ayant reçu des doses de vestronidase alfa jusqu'à 4 mg/kg une fois toutes les deux semaines pendant une durée maximale de 136 semaines. Dix-neuf patients étaient mineurs (âgés de moins de 18 ans).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les 23 patients traités par la vestronidase alfa lors des quatre essais cliniques étaient les suivants : réaction anaphylactoïde (13 %), urticaire (13 %), gonflement au site de perfusion (13 %), extravasation au site de perfusion (8,7 %), prurit (8,7 %), diarrhée (8,7 %) et rash (8,7 %). La plupart des effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée. Parmi les effets indésirables enregistrés, un cas de convulsion fébrile a été observé chez un patient (4,3 %) ; le patient s'est rétabli sans séquelles. »

## 08.4 Données d'utilisation

Cinq autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives ont été octroyées à MEPSEVII en France. Parmi ces patients, 2 patients n'ont pas pu débuter le traitement pour cause de décès ou de la réticence des parents. Trois patients ont été traités par MEPSEVII :

- une patiente âgée de 25 ans,
- un patient âgé de 4 mois,
- un patient âgé de 1 an.

Les deux enfants ont été traités 1 an en pré greffe et de 6 mois à 1 an en post greffe avant que le traitement ne soit arrêté, à la demande des parents pour l'un et par décision médicale après retour des GAG à la normale pour l'autre.

## 08.5 Résumé & discussion

Les conclusions du 1<sup>er</sup> avis de la commission de la transparence en date du 27 février 2019, dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités de MEPSEVII (vestronidase alfa) étaient en défaveur de son inscription sur cette liste (service médical rendu insuffisant) notamment compte tenu de la démonstration d'une efficacité reposant uniquement sur un critère biologique, sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent et du profil de tolérance.

La demande de réévaluation de MEPSEVII (vestronidase alfa) en vue de sa prise en charge repose sur les résultats à plus long terme de 2 études cliniques déjà évaluées par la Commission :

<sup>13</sup> Version 1.5 du 26 juin 2018.

- une étude d'extension en ouvert prévue sur une durée de 144 semaines de l'étude de phase III CL301, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo dont les résultats après 24 semaines de traitement portant sur 12 patients ont précédemment été examinés par la commission,
- les résultats avec une durée moyenne d'exposition à la vestronidase alfa de 98,11 semaines [min 44 - 136 semaines] d'une étude de phase II, non comparative CL203 portant sur 8 patients pédiatriques âgés de moins de 5 ans avec une MPS VII dont les résultats avec une durée d'exposition moyenne de 60,3 semaines [26-102] ont déjà été examinés par la commission.

#### ► Efficacité (dont qualité de vie)

Dans son avis du 27 février 2019, la commission avait relevé les éléments suivants : « Les résultats de cette étude sur 24 semaines ayant inclus un total de 12 patients avec une maladie avancée mettent en évidence une efficacité sur un critère de jugement principal biologique, à savoir la réduction de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate) avec MEPSEVII par rapport au placebo. Toutefois, après 24 semaines de traitement, le taux de GAG restait encore 10 fois au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale. Par ailleurs, la diminution de l'excrétion urinaire des GAG n'est pas corrélée à une amélioration clinique. Comme l'enzyme ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, MEPSEVII n'a pas d'efficacité sur les symptômes neurologiques qui sont une composante importante de la maladie, ce qui est regrettable. L'hétérogénéité des patients inclus et la sévérité de leur maladie n'a pas permis de mettre en évidence une amélioration clinique importante (impossibilité de réaliser les tests dans un certain nombre de cas). Ainsi, la Commission regrette que l'étude n'ait pas porté sur des patients moins sévèrement atteints. Au vu des caractéristiques de l'évolution de la maladie, la Commission regrette que l'on ne dispose pas de données d'efficacité avec une durée plus importante d'utilisation de MEPSEVII. »

Dans l'étude d'extension de l'étude de phase III portant sur 12 patients, dont 3 ont terminé les 192 semaines prévues d'étude, et 9 ont arrêté en cours d'étude (8 patients ont arrêté à différents stades de l'étude en raison de la commercialisation de MEPSEVII aux USA et 1 patient pour non observance), il a été suggéré dans des analyses exploratoires compte tenu de la méthodologie ouverte non comparative, une amélioration des concentrations des GAG urinaires à chaque visite d'évaluation mais avec un effectif de patients réduit à 3 patients en fin de période d'analyse.

Le pourcentage moyen de réduction de l'excrétion urinaire des GAG par rapport à la valeur de référence a été de -62% ( $\pm 16\%$ ) à la semaine 0 de la phase d'extension, -58% ( $\pm 24\%$ ) à la semaine 48 de la phase d'extension. Le taux moyen de GAG a diminué de 1,55 g GAG/g créatinine à l'inclusion dans l'étude de phase III (n=12) à 0,68 g GAG/g créatinine à la semaine 48 de la phase d'extension (n=10).

Avant le début du traitement par la vestronidase alfa (dans l'étude de phase III), la concentration urinaire des GAG (DS) était en moyenne 27,5 fois supérieure à la limite supérieure de la valeur normale (ET=7,74). Lors de l'inclusion dans l'étude d'extension, la concentration urinaire des GAG (DS) était en moyenne 10,7 fois au-dessus de la limite supérieure normale (ET= 4,43). A la semaine 48, les taux urinaires de GAG ont atteint en moyenne 12,7 fois (ET= 8,04) la limite supérieure de la valeur normale. Chez les 4 patients ayant poursuivi l'étude au-delà de la semaine 48, une réduction constante des GAG urinaires a été observée au fil du temps, atteignant 2,6 fois (ET= 0,91) la normale au bout de 144 semaines (n=3).

Dans l'étude pédiatrique ayant inclus 8 patients, à l'inclusion, le taux moyen de GAG urinaire était 25,7 fois au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale.

A la semaine 48, la concentration moyenne (ET) a été de 0,70 (0,42) g GAG/g créatinine [intervalle 0,31 à 1,50 g GAG/g créatinine, n=7] soit une réduction moyenne de -61%  $\pm 6,4$  (p<0,0001), et un taux moyen de GAG urinaire 9,7 fois au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale. Pour le seul patient ayant un suivi de 132 semaines, le taux était de 1,9 fois au-dessus de la limite supérieure de la valeur normale.

Les données cliniques disponibles sur les 3 patients traités dans le cadre d'ATU nominatives sont parcellaires.

## ► Tolérance

Les données à plus long terme des essais cliniques reflètent le profil de tolérance de MEPSEVII (vestronidase alfa) tel que décrit sans son RCP, avec l'identification d'événements indésirables du type : réaction anaphylactoïde, urticaire, gonflement au site de perfusion, extravasation au site de perfusion, prurit, diarrhée et rash. La plupart des effets indésirables étaient de sévérité légère à modérée.

Dans l'étude d'extension de l'étude de phase III, 7 des 12 patients et 4 patients sur 8 de l'étude pédiatrique ont rapporté des réactions indésirables du type extravasation au site de perfusion pendant le traitement par la vestronidase alfa, sans entraîner de sortie d'étude.

La présence d'anticorps anti-vestronidase alfa (anticorps neutralisants ou non) identifié chez quelques patients des études n'a pas semblé affecter l'efficacité de la vestronidase alfa sur l'excrétion urinaire des GAG chez les patients traités.

## ► Discussion

Les nouvelles données disponibles sont issues de deux études dont la commission avait évalué des premiers résultats dans son avis du 27 février 2019 ; l'une était une étude de phase III comparative versus placebo ayant inclus 12 patients et l'autre était une étude non comparative ayant inclus 8 patients pédiatriques. Les nouveaux résultats portent sur des phases d'extension en ouvert, non comparatives, de ces études et suggèrent le maintien de la réduction de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate), critère de jugement biologique, avec MEPSEVII (vestronidase alfa).

Toutefois, la diminution de l'excrétion urinaire des GAG n'est pas corrélée à une amélioration clinique. Les preuves cliniques de l'efficacité de MEPSEVII (vestronidase alfa) apportées par les nouvelles données, restent très parcellaires. Il reste difficile de faire la part entre l'histoire naturelle de la maladie et la prévention de la détérioration de l'état clinique qui peut être imputable au traitement par MEPSEVII (vestronidase alfa).

La commission formule de nouveau le regret de l'absence d'efficacité de MEPSEVII (vestronidase alfa) sur les symptômes neurologiques qui sont une composante importante de la maladie, caractérisée par une atteinte neurologique souvent sévère. Au regard de la population cible réduite, et des faibles effectifs de patients inclus dans les études, la commission formule le regret de ne pas avoir eu accès à davantage de données cliniques d'utilisation de MEPSEVII (vestronidase alfa) par le biais des données d'ATU notamment.

Les résultats sur les critères de qualité de vie évalués à plus long terme portant sur des effectifs limités ont suggéré une amélioration de celle-ci mais l'interprétation de ces résultats doit être prudente. Compte tenu de l'association à des atteintes neurologiques progressives, il est difficile d'évaluer l'impact réel du traitement sur la qualité de vie, même avec une augmentation potentielle observée (6 mn test notamment). 3 patients sur 12 n'étaient pas capables de marcher, la plupart présentaient des troubles cognitifs significatifs voire sévères.

Sur le plan de la tolérance, les nouvelles données disponibles n'ont pas mis en évidence de nouveau signal, par rapport aux données déjà examinées.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact de MEPSEVII (vestronidase alfa) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie.

En conséquence, MEPSEVII (vestronidase alfa) n'apporte pas de réponse au besoin médical non couvert.

On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de MEPSEVII (vestronidase alfa).

## 08.6 Programme d'études

Le laboratoire met en place une étude observationnelle internationale, prospective, multicentrique et longitudinale (*disease monitoring program* [DMP]) ou UX003-CL401 (MPS VII DMP) qui permettra notamment d'obtenir des informations sur l'hétérogénéité clinique et sur l'impact à long terme du traitement pour les patients qui seront traités. Les objectifs sont les suivants :

- Caractériser la présentation et la progression de la maladie MPS VII au cours du temps chez les patients traités par MEPSEVII ou non traités.
- Évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de MEPSEVII.

- Étudier de façon prospective l'évolution longitudinale au fil du temps des biomarqueurs, des évaluations cliniques, des mesures des résultats déclarés par le patient / soignant et d'autres facteurs prédictifs possibles de la progression et de la mortalité de la maladie.

Quinze sites sont prévus dans le monde (États-Unis, France, Portugal, Allemagne, Pays-Bas, Espagne, Turquie, Brésil). Le MPS VII DMP vise à recueillir des données prospectives démographiques, biochimiques, physiologiques, de gravité et de progression de la maladie pour environ 35 patients dont le diagnostic MPS VII est confirmé, patients traités ou non traités par MEPSEVII. Le DMP a obtenu l'autorisation du « Comité de Protection des Personnes Est-II » en France. Dans ce DMP MPS VII, le traitement ne sera pas fourni. Les patients n'auront accès à MEPSEVII qu'à travers un usage commercial autorisé ou des programmes d'utilisation compassionnelle dans les pays où le produit n'est pas encore commercialisé.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La MPS VII est une maladie multi systémique qui 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.

Le recours à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) n'est pas mentionné dans le PNDS pour les patients MPS VII. Aucune étude n'a démontré l'effet d'une TCSH chez ces patients. Seuls quelques cas cliniques ont été publiés dans la littérature, sans démonstration robuste, et avec des résultats hétérogènes d'un patient à l'autre<sup>14</sup>. 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 en cas de donneur compatible.

### **Place de MEPSEVII (vestronidase alfa) dans la stratégie thérapeutique**

Compte tenu :

- de la démonstration, sur la base des données disponibles, d'une efficacité uniquement sur un critère biologique, à savoir la réduction de l'excrétion urinaire de GAG (dermatane sulfate) avec MEPSEVII (vestronidase alfa), sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent,
- de l'absence de corrélation établie entre la réduction de l'excrétion urinaire de GAG et un bénéfice clinique,
- de l'absence d'efficacité de MEPSEVII (vestronidase alfa) sur les symptômes neurologiques qui sont une composante importante de la maladie,
- du profil de tolérance de MEPSEVII (vestronidase alfa) caractérisé par des réactions liées à la perfusion, y compris des réactions d'hypersensibilité, qui sont des risques importants identifiés dans le plan de gestion des risques, mais aussi des effets indésirables du type diarrhée, ataxie, confusion, douleur abdominale, vomissement, convulsion fébrile,
- de la contrainte liée au mode d'administration en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie des patients traités par MEPSEVII (vestronidase alfa),

MEPSEVII (vestronidase alfa) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (MPSVII ; maladie de Sly).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

<sup>14</sup> Montano AM, Lock-Hock N, Steiner RD et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). J Med Genet 2016; 53(6):403-18.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► La MPS VII est une maladie grave engageant le pronostic vital. Les atteintes d'ordre musculosquelettique, pulmonaire et cardiaque conduisent à une restriction importante de la mobilité, voire à un handicap total, à une insuffisance pulmonaire sévère, pouvant nécessiter une trachéotomie, à des valvulopathies et cardiomyopathies, avec une évolution vers un déficit intellectuel profond en cas de survie.

► MEPSEVII est selon son AMM, un traitement substitutif des patients avec une MPS VII.

► En l'absence de donnée apportant la preuve d'un bénéfice sur un critère cliniquement pertinent et compte tenu de son profil de tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables de MEPSEVII est mal établi.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► MEPSEVII n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la MPS VII (cf. rubrique 9).

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la pathologie,
- de sa rareté, avec une population cible estimée à une vingtaine de patients en France,
- du besoin médical non couvert,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié compte tenu de la démonstration d'une efficacité uniquement sur un critère biologique, sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent et de l'absence d'efficacité de MEPSEVII (vestronidase alfa) sur les symptômes neurologiques qui sont une composante importante de la maladie,
- de l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie,
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact de MEPSEVII (vestronidase alfa) sur l'organisation des soins et prenant en compte sa tolérance et la contrainte liée à son mode d'administration en perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines,

MEPSEVII n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MEPSEVII (vestronidase alfa) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

### 010.3 Population cible

Sans objet.

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### Autres demandes

La demande formulée par la Commission dans l'avis du 27 février 2019 est maintenue, à savoir : **Considérant le besoin médical non couvert dans le traitement de la MPS VII, la Commission encourage le laboratoire à poursuivre le développement de ce médicament chez des patients à un stade précoce de la maladie.**

**Les résultats de l'étude observationnelle internationale, prospective, multicentrique et longitudinale sur les patients atteints de MPS VII (cf. paragraphe 08.6), et toute autre donnée clinique d'efficacité chez des patients à un stade précoce de la maladie pourront justifier d'une réévaluation de MEPSEVII par la Commission.**

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 15 avril 2020 Date d'adoption : 13 mai 2020 Date d'audition du laboratoire : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Vaincre les maladies lysosomales. Expertise externe : oui
Présentations concernées	<u>MEPSEVII 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</u> 1 flacon en verre de 5 ml (CIP : 34009 550 578 6 4)
Demandeur	ULTRAGENYX
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23/08/2018 AMM sous circonstances exceptionnelles : demande de résultats à long terme sur l'efficacité et la tolérance du traitement par MEPSEVII et sur les caractéristiques des patients atteints de MPS VII (variabilité des manifestations cliniques, progression et histoire naturelle de la maladie à partir d'une source de données adéquates extraites du Disease Monitoring Program of patients with mucopolysaccharidosis VII). Médicament orphelin (21 mars 2012) Plan de gestion des risques.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Le traitement doit être surveillé par un professionnel de santé spécialisé dans la prise en charge des patients atteints de MPS VII ou de tout autre trouble métabolique héréditaire. L'administration de la vestronidase alfa doit être effectuée par un professionnel de santé correctement formé et habilité à pratiquer des actes médicaux d'urgence. Médicament orphelin (depuis le 21/03/2012) ATU nominative (date de fin d'ATU nominative : 05/11/2018)
Code ATC	A16AB18 Enzymes