

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

élosulfase alpha

VIMIZIM 1 mg/ml,

solution à diluer pour perfusion

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

- Mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A, MPS IV A) chez les patients de tous âges. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'objectif recherché d'une thérapie enzymatique substitutive permettant la correction du déficit enzymatique responsable de la maladie est de modifier la morbidité et la mortalité des patients.</p> <p>VIMIZIM (élosulfase alpha) est le seul traitement de la maladie de Morquio A à visée substitutive disponible. Il doit être instauré en première intention et le plus précocement possible, avec une évaluation régulière de son efficacité et de sa tolérance.</p> <p>Compte tenu des données cliniques disponibles et du recul d'utilisation, son impact sur la morbimortalité de la maladie de Morquio A apparaît modeste. La pertinence de l'instauration de ce traitement chez les patients sévèrement atteints, en particulier les patients avec une capacité de marche réduite ou ayant perdu l'usage de la marche, est discutable.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données initiales évaluées par la Commission qui avaient montré une efficacité de VIMIZIM (élosulfase alpha) uniquement sur le test de marche à 6 minutes dans des études réalisées à court terme (48 semaines), sans

bénéfice démontré en termes de manifestations cliniques de la maladie et de pronostic à long terme,

- des nouvelles données cliniques avec un recul plus important (120 semaines) mais restant néanmoins limité compte tenu de l'évolution lente de cette maladie,
- des limites de ces données portant uniquement sur des patients peu sévèrement atteints car en capacité de marcher, de l'absence d'information sur l'impact de VIMIZIM (elosulfase alpha) sur l'évolution de la taille, critère de jugement cliniquement pertinent dans cette maladie,
- de l'analyse des données du registre qui ne permet pas de lever les incertitudes sur l'efficacité de VIMIZIM (elosulfase alpha) relevées dans les études cliniques,
- de l'absence d'information sur l'impact du traitement par VIMIZIM (elosulfase alpha) sur un éventuel moindre recours à la chirurgie, laquelle est source de complications parfois létales,
- de l'absence de résultat exploitable sur l'impact du traitement par VIMIZIM (elosulfase alpha) sur la qualité de vie dans cette maladie à impact notable sur celle-ci,
- d'une efficacité de VIMIZIM (elosulfase alpha) qui apparaît globalement modeste,
- de son profil de tolérance qui apparaît globalement favorable, malgré la possibilité de survenue de réactions graves à la perfusion,

mais prenant compte :

- la gravité de la maladie,
- le besoin médical partiellement couvert,

la Commission considère que VIMIZIM (elosulfase alpha) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend uniquement des soins de support à visée symptomatique, sans autre médicament autorisé.

Population cible	La population cible est estimée entre 80 et 100 patients.
Demande de données	La Commission souhaite réévaluer VIMIZIM (elosulfase alpha) dans un délai de 3 ans à compter de cet avis, sur la base des données finales du registre MARS ainsi que de toutes autres données pertinentes, incluant les données des patients français inclus dans la cohorte Radico-MPS.
Recommandations particulières	La Commission recommande que, dans la mesure du possible, ce médicament puisse être administré au domicile du patient afin de faciliter le parcours de soins, notamment pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée,,	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	6
3. Synthèse des données	6
3.1 Données disponibles	6
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 1 ^{er} octobre 2014)	7
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	7
3.3 Profil de tolérance	9
3.4 Données d'utilisation	9
3.4.1 Caractéristiques des patients inclus	10
3.4.2 Résultats d'efficacité	12
3.4.3 Tolérance	15
3.4.4 Analyses exploratoires comparatives des patients du registre MARS avec les données d'histoire naturelle de la maladie de l'étude MorCAP	15
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	18
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	20
5.7 Autres recommandations de la Commission	20

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation
Précisions sur le contexte	Réévaluation à la demande de la Commission suite aux résultats d'une étude post inscription.
DCI (code ATC) Présentations concernées*	élosulfase alpha (A16AB12) VIMIZIM 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 5 ml (CIP : 34009 586 727 0 5)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « VIMIZIM est indiqué pour le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A (syndrome de Morquio A, MPS IV A) chez les patients de tous âges. »
AMM	Date initiale : 28 avril 2014 (procédure centralisée) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Statuts particuliers Médicament orphelin (24 juillet 2009 renouvelé le 26 juin 2014) ATU nominative (14 novembre 2013) puis de cohorte (décembre 2013) Médicament réservé à l'usage hospitalier
Posologie dans l'indication évaluée	Le traitement par VIMIZIM doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de MPS IV A ou d'autres maladies métaboliques héréditaires. L'administration de VIMIZIM doit être effectuée par un professionnel de la santé dûment formé et disposant du matériel nécessaires à la prise en charge des urgences médicales. L'administration à domicile peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions. Les perfusions à domicile doivent être effectuées sous la surveillance d'un professionnel de santé dûment formé. La dose d'élosulfase alfa recommandée est de 2 mg/kg de poids corporel, une fois par semaine. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une forme recombinante de N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS), l'enzyme déficiente dans le syndrome de Morquio A.
Informations au niveau international*	VIMIZIM (élosulfase alpha) est pris en charge en Allemagne, Autriche, Bulgarie, Croatie, République tchèque, Danemark, , Grèce, Hongrie, Irlande, Italie, Portugal, Roumanie, Slovaquie et Espagne dans la population de l'AMM. VIMIZIM (élosulfase alpha) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 14 février 2014 dans une indication superposable.
Rappel de l'évaluation précédente	La Commission a déjà évalué VIMIZIM (élosulfase alpha) dans l'indication de son AMM et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR modérée (III) (Avis du 01/10/2014).

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation
 - Date d'examen : 19 avril 2023.
 - Date d'adoption : 10 mai 2023.
 - Date d'audition du laboratoire : 21 juin 2023.

Contribution de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non

- Expertise externe : Oui

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{1, 2, 3}

Description de la maladie

La mucopolysaccharidose (MPS) de type IV A (maladie de Morquio A) est une maladie multisystémique génétique rare de surcharge lysosomale autosomique récessive due à un déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS), enzyme nécessaire à la dégradation du kératane sulfate (KS) et de la chondroïtine-6-sulfate (C6S). L'accumulation de KS est responsable d'une dysplasie osseuse généralisée, d'atteintes valvulaires cardiaques (mitrale et/ou aortique), d'une pneumopathie obstructive, d'une opacification cornéenne avec diminution de l'acuité visuelle, de troubles de l'audition. Les anomalies squelettiques comprennent, dans la forme sévère, une cyphoscoliose, des déformations thoraciques, un genu valgum et une petite taille définitive (en moyenne 1,10 m soit -7DS) associés à une laxité ligamentaire, une instabilité des vertèbres C1-C2 pouvant entraîner une compression médullaire cervicale. Elles sont responsables notamment de douleurs, de compressions médullaires qui peuvent entraîner précocement une myopathie cervicale et une insuffisance respiratoire.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Contrairement à d'autres MPS, les patients atteints de la maladie de Morquio A conservent une intelligence normale. Il existe une importante hétérogénéité dans la progression de la maladie, allant d'une forme sévère et rapidement progressive dont la symptomatologie débute avant l'âge de 1 an à une forme lentement progressive pouvant commencer après 20 ans. L'apparition des symptômes cliniques a généralement lieu vers l'âge de 2 à 3 ans.

L'espérance de vie est actuellement d'une trentaine voire une vingtaine d'années dans les formes sévères qui concernent environ 70% des patients. Dans les formes modérées, l'espérance de vie est plus longue, pouvant aller au-delà de 60 ans. Les principales causes de décès sont l'insuffisance respiratoire (2/3 des décès) qui est d'origine multifactorielle (pneumopathie obstructive, myélopathie cervicale, malformations du thorax) et l'insuffisance cardiaque (10% des décès). Les complications liées aux interventions chirurgicales sont responsables de 10% des décès. Il s'agit d'une maladie extrêmement handicapante à fort impact sur la qualité de vie.

¹ Bouzidi H et al. La mucopolysaccharidose IV A (syndrome de Morquio A) : aspects cliniques biologiques et thérapeutiques. Ann Biol Clin 2007 ; 65 : 5-11

² Lavery C et al. Mortality in patients with Morquio Syndrome A. JIMD Rep 2014 Apr 10.

³ Tomatsu S et al. Mucopolysaccharidosis Type IV A (Morquio A disease): clinical review and Current treatment: a special review. Current pharmaceutical biotechnology 2011; 12: 931-45

Épidémiologie

Selon le site Orphanet, le syndrome de Morquio atteint environ un enfant sur 200 000 à 300 000 naissances.⁴

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la maladie de Morquio A comporte des traitements symptomatiques et des procédures palliatives qui ne modifient pas l'évolution naturelle de la maladie. La prise en charge comprend quasi systématiquement le recours à des interventions chirurgicales itératives (adénoïdectomies, amygdalectomies, pose de drains trans-tympaniques, chirurgie orthopédique lourde, intervention neurochirurgicale de décompression médullaire et d'arthrodèse cervicale, chirurgie cardiaque).

La transplantation de cellules hématopoïétiques n'est pas envisageable en raison de la morbidité de cette option thérapeutique et de son manque d'efficacité sur les atteintes osseuses.

VIMIZIM (elosulfase alpha) est le seul traitement disponible du syndrome de Morquio A à visée substitutive.

2.3 Couverture du besoin médical

Compte tenu de la seule disponibilité de VIMIZIM (elosulfase alpha) qui n'a été initialement évalué que sur le test de marche à 6 minutes dans des études menées à court terme, sans donnée clinique montrant un bénéfice en termes de manifestations cliniques de la maladie et de pronostic à long terme, **le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert**. Il persiste un besoin médical de disposer de médicament efficace, notamment au long terme, et bien toléré dans cette maladie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial de VIMIZIM (elosulfase alpha) en date du 1^{er} octobre 2014 reposait sur 6 études :

- une étude d'efficacité (MOR 004)
- une étude de suivi de l'étude MOR 004 (MOR 005)
- une étude de tolérance (MOR 002)
- 3 études en cours au moment de l'évaluation : une étude de suivi de l'étude MOR 002 (MOR 100), une étude de tolérance à moyen et long terme chez des enfants âgés de moins de 5 ans (MOR 007) et une étude visant à évaluer la tolérance de VIMIZIM (elosulfase alpha) aux doses de 2 mg/kg/semaine et de 4 mg/kg/semaine (posologie hors AMM) (MOR 008).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les résultats à 120 semaines de l'étude de suivi MOR 005, avec une comparaison des résultats de cette étude à l'histoire naturelle de la maladie MorCAP ou MOR-001 ;
- les analyses intermédiaires de suivi jusqu'à 8 ans de l'ensemble des patients du registre MARS, (cohorte globale) avec une comparaison des résultats à l'histoire naturelle de la maladie MorCAP ou MOR-001 (cf. paragraphe 3.4 Données d'utilisation).

⁴ <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MucopolysaccharidoseType4-FRfrPub872v01.pdf> consulté le 03/04/2023

Le laboratoire a fourni les données de suivi de la cohorte française du registre MARS, dont les résultats ne sont pas présentés car portant sur un petit effectif (cf. paragraphe 3.4 Données d'utilisation).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 1^{er} octobre 2014)

Les données d'efficacité de VIMIZIM (elosulfase alpha) dans la maladie de Morquio A (MPS IVA) reposaient essentiellement sur une étude de phase III (MOR 004), randomisée versus placebo, testant 2 doses dont la dose retenue par l'AMM (2 mg/kg/semaine) portant sur 176 patients âgés de 5 ans ou plus (59, 59, 58 patients dans, respectivement, les groupes placebo, 2 mg/kg/2 sem et 2 mg/kg/sem).

A l'inclusion, les patients avaient une distance de marche au test de marche de 6 minutes (6MWT) d'environ 200 m. Après 24 semaines de traitement à la dose de 2 mg/kg/semaine, le 6MWT a été amélioré de 22,5 m ([4,0 – 40,9], $p=0,017$) par rapport au placebo. Ceci est à mettre au regard de la vitesse de décroissance de ce périmètre en l'absence de traitement qui est d'environ 5 m par an. Cependant, il n'existe aucune corrélation établie à ce jour entre la diminution de la décroissance de ce périmètre et l'évolution de la maladie à long terme.

Les résultats d'efficacité portant sur le test de montée des marches n'étaient pas différents entre les groupes. La diminution des kératanes sulfates urinaires était plus importante dans les groupes traités que dans le groupe placebo. A titre exploratoire, les données de capacité vitale forcée ne montraient pas de différence entre les groupes 2 mg/kg/semaine et placebo.

Dans la première phase de l'étude de suivi (étude MOR 005) des patients de l'étude MOR 004, la variation du 6MWT entre l'inclusion dans l'étude MOR 004 et la 48^{ème} semaine a été de $33,4 \pm 64,9$ m pour les patients recevant l'elosulfase alpha depuis le début de l'étude et de $15,0 \pm 83,8$ m pour ceux ayant précédemment reçu du placebo.

Dans une étude de doses (MOR 002) dont l'objectif principal était d'étudier la tolérance de l'elosulfase alpha, le 6MWT (critère secondaire) s'est amélioré de $13,8 \pm 63,2$ entre les semaines 25 et 36 dans le groupe 2 mg/kg/semaine.

Il n'y avait pas de donnée d'efficacité à plus long terme.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Résultats à 120 semaines de l'étude d'extension MOR 005

L'étude MOR 005 est une étude d'extension de l'étude MOR 004, non comparative, d'une durée maximale de 240 semaines au cours de laquelle tous les patients recevaient l'elosulfase alpha à la dose de 2 mg/kg toutes les semaines.

Compte tenu du caractère ouvert de cette étude, les résultats d'efficacité sont présentés à titre indicatif.

Critères de jugement

Dans l'étude MOR-005, le critère de jugement principal était la variation du résultat du test de marche de 6 minutes (6MWT) entre l'inclusion et la fin de l'étude, dans la population ITT et la population MPP. Les critères de jugement secondaires étaient la variation du test 3MSCT (3-minute stair climbing test), la variation moyenne de kératanes sulfates urinaires (uKS) normalisés, la variation de la fonction

pulmonaire mesurée par la capacité vitale expiratoire forcée (FVC), le volume expiratoire forcé à la 1^{ère} seconde (FEV1) et la ventilation maximale volontaire (MVV).

Population de l'étude

Un total de 173 patients a participé à l'étude MOR 005. Au cours de la phase d'extension, 16 patients ont arrêté l'étude (à 120 semaines), la majorité des abandons étant dus à une transition précoce vers le médicament commercial, et environ la moitié des patients ont arrêté après 72 semaines.

A l'inclusion dans l'étude MOR 005, 79,2 % (n=137/173) des patients n'avaient pas besoin d'aide à la marche pendant le test de marche de 6 minutes, 13,9 % (n=24/173) des patients utilisaient un déambulateur, 4,6 % (n=8/173) avaient besoin de béquilles, et 1,7 % (n=3/173) une canne.

La population per protocole modifiée (MPP) de l'étude MOR 005 excluait les patients ayant subi une chirurgie orthopédique pendant l'étude (N = 38) et/ou ayant montré une non-conformité récurrente au protocole de l'étude (N = 14).

L'étude MOR 001, ou MorCAP qui a étudié l'histoire naturelle de la maladie, a inclus 353 patients suivis pendant 5 ans, de 2011 à 2016.

Résultats

Les résultats à 120 semaines sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1. Résultats de l'étude MOR 005 à 120 semaines par rapport aux valeurs basales observées dans l'étude MOR 004

Critère	Population ITT (n=173)	Population MPP (n=124)
Variation du résultat du test de marche de 6 minutes (6MWT) en mètres ⁵	32 (11,3)	39,9 (10,1)
Fonction respiratoire		
Capacité vitale expiratoire forcée (FVC) (%)	8,6	9,2
Volume expiratoire forcé durant la première seconde (FEV1) (%)	7,7	8,8
Ventilation maximale volontaire (MVV) (%)	11	6,1
Test 3MSCT par rapport à l'inclusion dans l'étude MOR004 en marches/min	4,3 (1,2)	6,8 (1,3)
Variation moyenne (ES) de l'uKS normalisé (en %)	-59,4 (1,8)	-62,3 (1,8)

La fonction respiratoire de la population MPP a été comparée à la population de l'étude MorCAP (cf. tableau 2).

Tableau 2. Résultats de l'étude MOR 005 comparée à l'étude Mor CAP après 2 ans de suivi

Critère	Patients de l'étude MOR 005 – population MPP	Patients issus de l'étude Mor CAP
Capacité vitale expiratoire forcée (FVC) (%)	8,8	2,6
Volume expiratoire forcé durant la première seconde (FEV1) (%)	8,5	-0,6
Ventilation maximale volontaire (MVV) (%)	7,3	-7

⁵ La vitesse de décroissance de ce périmètre en l'absence de traitement est d'environ 5 m par an.

Qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée à l'aide du questionnaire MPS-HAQ (Mucopolysaccharidose Health Assessment Questionnaire). Compte tenu du caractère ouvert de l'étude, et donc de la faible pertinence clinique des résultats sur les différents domaines, les résultats ne sont pas présentés.

3.3 Profil de tolérance

Le profil de tolérance observé dans l'étude d'extension était cohérent avec celui observé dans l'étude MOR 004 et au profil de tolérance de VIMIZIM (elosulfase alpha) connu à ce jour. Il y a été rapporté 2 événements indésirables graves liés à l'elosulfase alfa qui sont survenus chez 2 patients différents : anaphylaxie (grade 4) et hématurie (grade 2). Un décès non lié l'elosulfase alpha est survenu en raison de complications postopératoires.

Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de VIMIZIM (elosulfase alpha) (version du 23 mars 2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Réactions liées à la perfusion (y compris les réactions anaphylactiques et réactions allergiques sévères)
Risques importants potentiels	Immunogénicité Compression de la moelle épinière/cervicale (y compris laxité et révélation des symptômes myélopathiques) Erreurs médicamenteuses
Informations manquantes	Sécurité et tolérance à long terme Tolérance chez les patients insuffisants hépatiques, insuffisants rénaux, insuffisants cardiaques, chez la femme enceinte et allaitante

Données du RCP

« La majorité des effets indésirables observés lors des études cliniques étaient des RAP, qui sont définies comme étant des réactions survenant après le début de la perfusion jusqu'à la fin du jour suivant la perfusion. Des RAP graves ont été observées lors d'études cliniques et comprenaient : anaphylaxie, hypersensibilité et vomissements. Les symptômes de RAP les plus fréquents (survenant chez ≥ 10 % des patients traités par Vimizim et chez ≥ 5 % de plus comparé au placebo) étaient : céphalées, nausées, vomissements, fièvre, frissons et douleur abdominale. L'intensité des RAP était généralement légère ou modérée, et leur fréquence, plus élevée au cours des 12 premières semaines du traitement, avait tendance à diminuer avec le temps. »

3.4 Données d'utilisation

Lors de son évaluation en octobre 2014, la Commission avait souhaité disposer des données de suivi de l'efficacité de l'elosulfase alpha à plus long terme pour l'ensemble des patients ayant un syndrome de Morquio A, traités en France. En effet, l'EMA a demandé que le laboratoire constitue un registre de la maladie de Morquio A afin d'étudier la tolérance à long terme et l'efficacité de VIMIZIM (elosulfase alpha), car :

- Le nombre de sujets inclus dans les études est limité et des effets indésirables rares peuvent ne pas avoir été détectés, notamment ceux liés à une exposition prolongée au traitement, ayant une longue latence d'apparition ou liés à un effet cumulatif.
- Etant donné l'utilisation potentiellement à vie du traitement par elosulfase alpha et le temps nécessaire pour observer des différences sur des résultats cliniquement pertinents, des données supplémentaires d'efficacité à long terme sont nécessaires (par exemple augmentation du délai avant dépendance au fauteuil roulant, avant nécessité d'une assistance respiratoire, diminution de la nécessité d'interventions chirurgicales orthopédiques, amélioration d'autres paramètres ayant un impact sur la qualité de vie, la durée de vie).

Le registre Morquio A Registry Study (MARS) est une étude observationnelle mise en place par le laboratoire, afin d'améliorer les connaissances sur l'histoire naturelle de la MPS IVA et d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement à long terme par l'elosulfase alfa. Le recrutement des patients dans le registre a commencé en septembre 2014 (premier sujet recruté le 26 septembre 2014) et s'est terminé en février 2022 pour le rapport actuel (dernier sujet recruté le 21 février 2022). Le registre se poursuivra jusqu'en septembre 2024 et le rapport annuel mondial final sera disponible en 2025.

S'agissant d'un registre maladie, les patients inclus ne sont pas nécessairement traités par elosulfase alpha.

La taille de l'échantillon de l'étude n'a pas été déterminée car aucune hypothèse statistique n'a été posée.

Les patients qui ont abandonné prématurément n'ont pas été remplacés et ont été censurés dans l'analyse au moment de l'abandon. Si un patient avait un 6MWT manquant parce qu'il était physiquement incapable d'effectuer le test, une valeur de 0 a été imputée. Aucune autre imputation n'a été effectuée pour les mesures de résultats autres que l'endurance.

Les groupes de traitement étaient divisés entre :

- Les patients « non traités par enzymothérapie de substitution (ERT) » n'ayant jamais reçu d'ERT avant ou après l'inclusion dans le registre.
- Les patients traités par ERT ayant reçu au moins une dose d'ERT, soit avant l'inclusion dans le registre, soit à l'inclusion dans le registre.

Les observations après l'arrêt du traitement par un patient étaient exclues des analyses.

Les résultats fournis par le laboratoire sont issus du rapport annuel fourni à l'EMA qui couvrait la période du 14 février 2021 au 13 février 2022.

3.4.1 Caractéristiques des patients inclus

En février 2022, 425 patients avaient été recrutés au sein de 71 sites situés dans 17 pays. Sur ces 425 patients qui constituaient la population FAS (Full Analysis Set), 346 patients avaient reçu au moins une dose d'elosulfase alpha (ERT) avant ou après leur inclusion dans le registre et 79 n'avaient jamais reçu d'ERT à leur inclusion dans MARS et n'ont pas été traités par ERT postérieurement à l'inclusion.

Sur ces 346 patients ayant été traités par elosulfase alpha, 281 (81 %) ont commencé le traitement avant l'inclusion dans le registre et 65 (19 %) ont commencé le traitement par ERT après l'inclusion dans le registre.

Au moment de la clôture des données pour ce rapport annuel, 314 patients traités par ERT et 71 patients naïfs d'ERT étaient toujours inscrits dans le registre. L'exposition au médicament allait de 6,0 à 13,0 ans.

Au total, 40 (9%) patients ont arrêté de participer au registre :

- 32 traités par ERT (11 sont décédés pour des causes non liées à l'ERT, 6 ont été retirés par l'investigateur, 5 ont été perdus de vue, 3 ont retiré leur consentement et 7 pour d'autres raisons dont un diagnostic de MPS IVA),
- 8 non traités par ERT (1 patient est décédé, 4 ont été perdus de vue et 3 pour d'autres raisons dont un diagnostic de MPS IVB).

Aucun des arrêts n'était dû à un EI, et n'a été considéré comme étant lié à l'ERT.

L'âge médian au moment de l'inclusion au registre était de 13,9 ans. La proportion de femmes était de 46,6% et 52,7% étaient des hommes. A l'inclusion, le score 6MWT moyen des patients était de 215,9 m, le taux de keratane sulfate moyen normalisé était de 15,7 µg/mg, le FEV1 moyen était de 1,2l et la FVC moyenne était de 1,4l.

La durée moyenne de suivi dans le registre était de 4 ans.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3. Caractéristiques des patients inclus dans le registre

Caractéristiques	Traités par ERT avant l'inclusion (N=281)	Traités par ERT après l'inclusion (N=65)	Total de patients traités par ERT (N=346)	Non traités par ERT (N=79)	Total (N=425)
Age à l'inclusion (Années)					
n	281	65	346	76	422
Moyenne (ES)	16,5 (12,98)	15,6 (14,83)	16,3 (13,33)	20,0 (12,33)	17,0 (13,21)
Médiane	13,3	10,0	12,6	18,9	13,9
Groupe d'âge à l'inclusion dans le registre (Années), n (%)					
<5	46 (16,37)	19 (29,23)	65 (18,79)	7 (8,86)	72 (16,94)
5 to <12	84 (29,89)	18 (27,69)	102 (29,48)	15 (18,99)	117 (27,53)
12 to <19	64 (22,78)	5 (7,69)	69 (19,94)	17 (21,52)	86 (20,24)
19 ou plus	87 (30,96)	23 (35,38)	110 (31,79)	37 (46,84)	147 (34,59)
Manquant	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,80)	3 (0,71)
Sexe, n (%)					
Homme	146 (51,96)	31 (47,69)	177 (51,16)	47 (59,49)	224 (52,71)
Femme	135 (48,04)	34 (52,31)	169 (48,84)	29 (36,71)	198 (46,59)
Manquant	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,80)	3 (0,71)
Age au diagnostic MPS IVA (Années)					
n	281	65	346	71	417
Moyenne (ES)	5,7 (7,95)	9,7 (12,36)	6,5 (9,06)	7,1 (7,25)	6,6 (8,77)
Médiane	3,3	4,7	3,4	5,4	3,6
Age au premier traitement ERT (Années)					
n	281	65	346	0	346
Moyenne (ES)	13,6 (12,84)	15,9 (14,80)	14,0 (13,24)	0,0 (0,00)	14,0 (13,24)
Médiane	9,0	10,0	9,6	0,0	9,6
Groupe d'âge au premier traitement ERT (Années), n (%)					
<5	74 (26,33)	18 (27,69)	92 (26,59)	0 (0)	92 (21,65)

5 to <12	94 (33,45)	17 (26,15)	111 (32,08)	0 (0)	111 (26,12)
12 to <19	47 (16,73)	7 (10,77)	54 (15,61)	0 (0)	54 (12,71)
19 ou plus	66 (23,49)	23 (35,38)	89 (25,72)	0 (0)	89 (20,94)

Durée du registre (Années)

n	281	65	346	79	425
Moyenne (ES)	4,5 (1,61)	3,6 (1,82)	4,4 (1,69)	2,7 (2,06)	4,0(1,87)
Médiane	4,7	3,6	4,6	2,9	4,3

Méthode du diagnostic MPS IVA, n (%)

Réduction de l'activité enzymatique des fibroblastes	50 (17,79)	6 (9,23)	56 (16,18)	9 (11,39)	65 (15,29)
Activité enzymatique GALNS des leucocytes	207 (73,67)	50 (76,92)	257 (74,28)	46 (58,23)	303 (71,29)
Test moléculaire	134 (47,69)	32 (49,23)	166 (47,98)	39 (49,37)	205 (48,24)
Autre	22 (7,83)	3 (4,62)	25 (7,23)	4 (5,06)	29 (6,82)

6MWT (m)

n	166	41	207	33	240
Moyenne (ES)	231,1 (173,58)	200,2 (144,21)	225,0 (168,30)	159,3 (181,59)	215,9 (171,30)
Médiane	240,0	198,4	239,0	0,0	223,4

uKS normalisée (ug/mg)

n	110	32	142	15	157
Moyenne (ES)	14,9 (12,02)	20,7 (19,38)	16,2 (14,15)	10,8 (11,11)	15,7 (13,95)
Médiane	13,8	13,9	13,9	5,7	12,9

FEV1 (L)

n	121	24	145	17	162
Moyenne (ES)	1,1 (0,82)	1,3 (1,10)	1,1 (0,87)	1,5 (1,07)	1,2 (0,89)
Médiane	0,8	0,9	0,8	1,2	0,8

FVC (L)

n	122	25	147	17	164
Moyenne (ES)	1,3 (0,98)	1,7 (1,53)	1,4 (1,09)	1,8 (1,31)	1,4 (1,12)
Médiane	0,9	1,1	0,9	1,3	1,0

Des analyses sur le sous-groupe des patients français (n=38), dont 32 avaient reçu un traitement ERT avant l'inscription au registre MARS et 6 patients ont reçu le traitement ERT postérieurement à l'inclusion dans le registre, ont été réalisées par le laboratoire. Les résultats d'efficacité et de tolérance sur ce sous-groupe de faible effectif ne sont pas présentés.

3.4.2 Résultats d'efficacité

→ KS urinaire

Dans le sous-groupe des patients traités par ERT, la variation moyenne (IC 95 %) en pourcentage de l'uKS entre le début de l'étude et le dernier suivi était de -53,1 % (-58,6, -47,5) observée sur une durée moyenne de 6,0 ans.

Tableau 4. Variation moyenne de l'uKS par rapport à l'inclusion

Évaluation	Statistiques	Traité par ERT (n = 90)
Valeurs initiales uKS (µg/mg)	Moyenne (ES)	27,2 (2,30)
Dernier suivi uKS (µg/mg)	Moyenne (ES)	11,4 (1,05)
Temps (années)	Moyenne (ES)	6,0 (0,31)
Différence moyenne en % uKS	Moyenne (ES)	-53,1 (2,80)
	IC à 95 %	(-58,6 ; -47,5)

➔ Endurance mesurée par le test 6MWT

Cette donnée était disponible pour 197 patients à l'inclusion dont 164 traités avec l'elosulfase alfa et 33 non traités par ERT. Dans le sous-groupe des patients traités par ERT, la variation moyenne (IC 95 %) en mètres entre le début de l'étude et le dernier suivi était de -0,2 (-21,5, 21,1) observée sur une durée moyenne de 6,2 ans.

Tableau 5. Niveaux moyens (ES) du 6MWT par âge à l'inclusion

Âge en années au moment de l'évaluation	Traité par ERT (N=164)		Non traités par ERT (N=33)		Total (N=197)	
	n	Moyenne (ES), m	n	Moyenne (ES), m	n	Moyenne (ES), m
<5	9	222.8 (89.69)	1	294,7 (NA.)	10	230,0 (87,56)
5-11	73	276.0 (96.16)	5	244,8 (155,08)	78	274,0 (99,78)
12-18	34	195.8 (127.58)	7	138,8 (237,46)	41	186,1 (149,52)
19+	48	174.7 (154.46)	20	138,3 (170,77)	68	164,0 (159,01)

Tableau 6. Variation moyenne du 6MWT par rapport à l'inclusion

Évaluation	Statistiques	Traité ERT (n=136)
Base de référence 6MWT (m)	Moyenne (ES)	227,4 (10,81)
Dernier suivi 6MWT (m)	Moyenne (ES)	227,2 (13,70)
Temps (années)	Moyenne (ES)	6,2 (0,25)
Différence moyenne 6MWT (m)	Moyenne (ES)	-0,2 (10,77)
	IC à 95 %	(-21,5 ; 21,1)

➔ Fonction pulmonaire

La majorité des épreuves fonctionnelles respiratoires ont été réalisées chez des patients âgés de plus de 5 ans. Certains patients n'étaient pas en mesure d'effectuer les tests en raison d'une maturité de développement insuffisante ou le médecin a jugé que le test n'était pas médicalement nécessaire.

Les valeurs moyennes du FEV1 et de la FCV chez tous les patients en fonction de l'âge au moment de l'évaluation figurent dans le tableau ci-après.

Tableau 7. Niveaux moyens (ES) de la FVC et du FEV1 par âge à l'inclusion

Âge en années au moment de l'évaluation	Traité par ERT (N=346)		Non traités par ERT (N=79)		Total (N=425)	
	n	Moyenne (ES)	n	Moyenne (ES)	n	Moyenne (ES)
FEV1 (L)						
<5	3	0,5 (0,22)	0		3	0,5 (0,22)
5-11	63	0,9 (0,46)	0		63	0,9 (0,46)
12-18	34	1,0 (0,86)	3	1,2 (1,25)	37	1,1 (0,87)
19+	46	1,2 (1,00)	14	1,5 (1,07)	60	1,3 (1,02)
FVC (L)						
<5	3	0,5 (0,20)	0		3	0,5 (0,20)
5-11	63	1,1 (0,60)	0		63	1,1 (0,60)
12-18	34	1,2 (1,00)	3	1,4 (1,37)	37	1,2 (1,02)
19+	47	1,5 (1,31)	14	1,9 (1,33)	61	1,6 (1,32)

Tableau 8. Variation moyenne de la FVC et du FEV1 par rapport à l'inclusion

Évaluation	VEMS1				CVF			
	Sujets <18 ans (N=87)		Sujets ≥18 ans (N=40)		Sujets <18 ans (N=87)		Sujets ≥18 ans (N=40)	
	Statistiques	Traitement ERE						
Base de référence (L)	Moyenne (ES)	1,0 (0,07)	Moyenne (ES)	1,1 (0,16)	Moyenne (ES)	1,1 (0,08)	Moyenne (ES)	1,4 (0,21)
Dernier suivi (L)	Moyenne (ES)	1,2 (0,10)	Moyenne (ES)	1,1 (0,16)	Moyenne (ES)	1,5 (0,12)	Moyenne (ES)	1,4 (0,20)
Temps (années)	Moyenne (ES)	6,4 (0,30)	Moyenne (ES)	5,3 (0,46)	Moyenne (ES)	6,4 (0,30)	Moyenne (ES)	5,3 (0,46)
Différence moyenne (L)	Moyenne (ES)	0,3 (0,05)	Moyenne (ES)	0,0 (0,02)	Moyenne (ES)	0,4 (0,05)	Moyenne (ES)	0,0 (0,03)
	IC à 95 %	(0,2 ; 0,4)	IC à 95 %	(-0,0 ; 0,1)	IC à 95 %	(0,3 ; 0,5)	IC à 95 %	(-0,0 ; 0,1)

➔ Aide à la marche

Patients traités

A l'inclusion, 51/346 (14,7 %) patients n'utilisaient aucune aide à la marche, 16/346 (4,6 %) utilisaient un fauteuil roulant et 6/346 (1,7 %) utilisaient une aide à la marche. Il est à noter un nombre élevé de données manquantes relatives à l'utilisation d'une aide à la marche à l'inclusion concernant une majorité des patients 270/346 (78,0 %) limitant l'interprétation des résultats qui ne sont, de ce fait, pas présentés.

➔ Qualité de vie

La qualité de vie a été mesurée à l'aide du questionnaire EQ5D. Compte tenu de la faible pertinence clinique de ces résultats, ceux-ci ne seront pas décrits.

3.4.3 Tolérance

L'exposition moyenne (ES) des patients à l'ERT, avant ou après l'entrée dans le registre, était de 6,0 ans. Aucun nouveau signal de tolérance et aucun EI inattendu lié au médicament n'ont été identifiés pendant cette période.

Au total, 163 (48,8%) patients ont rapporté un total de 407 événements indésirables (EI). Les EI les plus fréquemment signalés ont été des complications connues de la MPS IVA sous-jacente.

Les troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif ont été identifiés chez 51 patients (15,3%) qui ont rapporté 71 événements, suivis des infections, pour lesquelles 44 (13,2%) patients ont rapporté 61 événements. Les principaux EI étaient la déformation du genou (n=21 ; 6,3%), l'hypersensibilité (n=13 ; 3,9%) et la pyrexie (n=13 ; 3,9%). Des EI de type " compression médullaire " (comprenant non seulement l'EI de " compression médullaire " mais aussi d'autres EI connexes) ont été signalés chez 40 (12,0%) patients traités par ERT.

Au total, 32 (9,6%) patients ont rapporté des EI de grade 1, 30 (9,0%) des EI de grade 2, 80 (24,0%) des EI de grade 3, 9 (2,7%) des EI de grade 4 et 12 (3,6 %) des EI de grade 5. Les EI les plus fréquents par grade étaient une déformation du genou de grade 3 (n=19 ; 5,5 %) et une hypersensibilité et une compression de la moelle épinière (toutes deux pour n=7 ; 2,0 %). Tous les autres cas sont survenus chez < 2 % des patients traités par l'ERT.

Au total, 46 (13,8%) patients ont rapporté des EI liés à l'ERT (tous de grade 1 à 3, aucun événement de grade 4 ou 5) ; les EI liés à l'ERT les plus fréquents étaient l'hypersensibilité (12 patients, 3,6%), la réaction liée à l'injection (9 patients, 2,7%) et la pyrexie (8 patients, 2,4%).

Au total, 123 patients (36,8%) ont rapporté des EI graves (EIG). L'EIG le plus fréquent était une déformation du genou (n=21 ; 6,3%), suivie d'une compression de la moelle cervicale (n=8 ; 2,4%), d'une compression de la moelle épinière (n=8 ; 2,4%), d'une dysplasie de la hanche (n=6 ; 1,8%), d'une déformation des membres et d'une insuffisance respiratoire (pour les deux n=6 ; 1,8%).

Un total de 5 (1,5%) patients ont rapporté un total de 7 EIG qui ont été considérés comme liés à l'ERT par les investigateurs. Il s'agissait de : 1 réaction allergique (grade 2), 1 réaction anaphylactique (grade 2), 1 réaction semblable au mal de mer après la perfusion (grade 2), 2 réactions liées à la perfusion (grade 2 et grade 3) chez un patient, et 1 EIG non répertorié.

Pour 7 patients (9,3%), le traitement a été interrompu temporairement mais pas en raison d'un ou plusieurs EI. Un total de 2 (0,6%) patients ont rapporté un EI qui a conduit à l'arrêt définitif de l'ERT.

Au total, 1 patient est décédé de cause inconnue pendant la période de déclaration courant de mai 2022 à mai 2022.

Le titre moyen d'anticorps totaux (TAb) augmente après le début de l'ERT et reste détectable dans le temps. Tous les patients traités par ERT qui ont fait l'objet d'une évaluation des TAb étaient positifs pour les TAb après 6 mois de traitement. Les anticorps neutralisants ont été évalués uniquement lorsque les patients étaient positifs aux TAb. Parmi les patients positifs aux TAb (100 %), 38,6 % ont été testés positifs aux NAb au moins une fois.

Une hypersensibilité a été rapportée chez 13/163 (3,9%) patients traités par ERT.

3.4.4 Analyses exploratoires comparatives des patients du registre MARS avec les données d'histoire naturelle de la maladie de l'étude MorCAP

Le laboratoire a également présenté des analyses exploratoires comparant des patients du registre MARS avec les données de l'histoire naturelle de la maladie. Il s'agit d'une étude cas-témoin. Compte tenu de la nature exploratoire de ces analyses, elles sont présentées à titre indicatif.

Deux analyses exploratoires comparant l'endurance et la fonction respiratoire par sous-groupe d'âge ont été réalisées :

- L'une comparant les patients de la population globale de MARS traités par l'ERT avec les données regroupées des patients non traités issus de l'étude d'histoire naturelle de la maladie, MorCAP et,
- L'une comparant le sous-groupe des patients du registre MARS traités en France aux patients non traités issus du registre MARS et de MorCAP (dont les résultats ne sont pas présentés).

Dans tous les sous-groupes d'âge, les patients traités par ERT et les patients non traités avaient un âge, une taille et un poids moyens similaires. Le sexe était également réparti et comparable entre les groupes (à l'exception du sous-groupe d'âge de 9 à < 11 ans, dans lequel la cohorte traitée ne comptait que 34 % de femmes).

Un total de 72 enfants âgés de moins de 5 ans ont été inclus, dont 65 traités et 7 non traités ; 117 étaient âgés de 5 à 12 ans, dont 102 traités et 15 non traités ; 86 étaient âgés de 12 à 19 ans dont 69 traités et 17 non traités, 147 patients étaient âgés de plus de 19 ans, dont 110 traités et 37 non traités.

Compte tenu de la nature exploratoire de l'étude, les résultats ne sont pas décrits.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

En l'absence de données étayant une éventuelle amélioration du parcours de soins et compte tenu de son mode d'administration en perfusion intraveineuse sur un minimum de 4 heures une fois par semaine, par un professionnel de la santé dûment formé et disposant du matériel nécessaire à la prise en charge des urgences médicales, VIMIZIM (elosulfase alpha) n'est pas susceptible d'améliorer la commodité d'emploi et le parcours de soins. La Commission recommande que, comme le préconisé dans le RCP, dans la mesure du possible, ce médicament puisse être administré au domicile du patient afin de faciliter le parcours de soins, notamment pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions. Par ailleurs, les données cliniques fournies dans le cadre de cette réévaluation ne renseignent pas sur l'impact du traitement par VIMIZIM (elosulfase alpha) sur un éventuel moindre recours à la chirurgie.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Le rapport final du registre MARS sera disponible en 2025.

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Dans son avis d'inscription du 1/10/2014, la Commission avait relevé que :

- l'efficacité de cette spécialité n'a été évaluée que sur le test de marche à 6 minutes dans des études réalisées à court terme,
- il n'existait aucune donnée clinique montrant un bénéfice en termes de manifestations cliniques de la maladie et de pronostic à long terme.

La Commission mentionnait que le registre pourrait répondre aux questions sur l'efficacité à long terme de VIMIZIM (elosulfase alpha).

Afin de répondre à la demande de la Commission, le laboratoire a fourni :

- les résultats à 120 semaines de l'étude de suivi MOR 005, avec une comparaison des résultats de cette étude à l'histoire naturelle de la maladie MorCAP,
- les analyses intermédiaires de suivi jusqu'à 8 ans de l'ensemble des patients du registre MARS (cohorte globale) avec une comparaison des résultats à l'histoire naturelle de la maladie MorCAP.

Données à 120 semaines de l'étude d'extension MOR 005

Au total, 176 patients ont été inclus dans l'étude de suivi non comparative.

Les résultats disponibles à 120 semaines, exploratoires, ont montré une diminution moyenne d'uKS, une variation de FVC, de FEV1. La variation par rapport à l'inclusion dans l'étude MOR 004 du test 6MWT a été d'un peu plus de 30 mètres.

La comparaison des données des patients de l'étude MOR 005 à celles de l'évolution naturelle de la maladie de l'étude MorCAP, sans ajustement, est exploratoire.

Il est à noter que l'étude initiale MOR 004 n'a inclus que des patients pouvant marcher, leur distance de marche au test de marche de 6 minutes (6MWT) était d'environ 200 m. Les patients inclus dans l'étude MOR 005 avaient une forme peu sévère de la maladie. En effet, une majorité des patients (79,2 %, n=137/173) ne nécessitaient pas d'aide à la marche au cours du test de marche de 6 minutes à l'inclusion dans l'étude MOR 005. Dans ce contexte de maladie lentement progressive, la durée du traitement de 120 semaines, soit un peu plus de 2 ans, dans l'étude d'extension, apparaît courte.

Le critère de jugement biologique évalué, à savoir le taux de KS urinaire, n'est pas pertinent car ne reflète pas le taux de KS intracellulaire.

La Commission regrette que la taille, critère de jugement cliniquement pertinent étant donné l'impact important de la maladie sur ce critère, n'ait pas été évaluée dans cette étude.

On ne dispose pas de donnée sur un éventuel impact favorable de VIMIZIM (elosulfase alpha) sur l'atteinte cardiaque.

Données du registre MARS

En février 2022, 425 patients avaient été inclus dans le registre, dont 346 patients avaient reçu au moins une dose d'elosulfase alpha (ERT) avant ou après leur inclusion dans le registre et 79 n'avaient jamais reçu d'ERT à leur inclusion dans MARS et n'ont pas été traités par ERT postérieurement à l'inclusion.

La variation moyenne entre la valeur à l'inclusion et la dernière mesure de suivi du test 6MWT, était de -0,2 m (IC 95% : -21,5 ; 21,1) sur une durée moyenne de traitement de 6,2 ans, chez les patients pour lesquels cette donnée était disponible soit 197 patients à l'inclusion dont 164 traités avec l'elosulfase alfa et 33 non traités par ERT.

Le registre fournit également des informations sur la fonction pulmonaire.

La comparaison des résultats des patients traités inclus dans le registre à ceux de l'étude MorCAP de l'évolution naturelle de la maladie, réalisée sans ajustement, est exploratoire.

Dans l'étude MOR 005 ou dans l'analyse du registre, les résultats en termes de qualité de vie exploratoires ne permettent pas d'étayer l'impact éventuel de VIMIZIM (élosulfase alpha) sur la qualité de vie ; alors que l'impact de cette maladie sur la qualité de vie est notable.

On dispose de peu de données sur l'existence ou non d'anticorps anti élosulfase neutralisants. Or, une analyse détaillée aurait pu aider à mieux comprendre pourquoi certains patients traités montrent un bénéfice très modeste du traitement par élosulfase alpha.

Au total, les données d'efficacité disponibles qui portent sur des patients peu sévèrement atteints, car en capacité de marcher dans l'étude MOR 004 et son extension MOR 005, suggèrent un effet modeste de VIMIZIM (elosulfase alpha) sur la maladie. On ne dispose pas d'analyse de l'efficacité de VIMIZIM (elosulfase alpha) chez des patients sévèrement atteints, notamment ceux ayant perdu la capacité de marche. Dans ce contexte, la pertinence de l'instauration de ce traitement chez les patients sévèrement atteints, en particulier les patients ayant perdu l'usage de la marche, est discutable. Les données disponibles ne renseignent pas sur l'impact du traitement par VIMIZIM (elosulfase alpha) sur un éventuel moindre recours à la chirurgie, laquelle est source de complications parfois létales. Compte tenu de ces éléments, la question du dépistage néonatal de la maladie de Morquio, posée dans l'avis initial du 1 octobre 2014 par la Commission, n'apparaît pas justifié.

Par ailleurs, les données cliniques fournies dans le cadre de cette réévaluation ne renseignent pas sur l'impact du traitement par VIMIZIM (elosulfase alpha) sur un éventuel moindre recours à la chirurgie.

Données de tolérance

Les nouvelles données de l'étude clinique d'extension et issues de l'analyse du registre ne mettent pas en évidence de signal particulier de tolérance. Le profil de tolérance était cohérent avec celui connu, à ce jour, dans le cadre de la post-commercialisation.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, de l'absence de données portant sur les patients sévèrement atteints, il est attendu un impact modeste sur la morbidité sans impact démontré sur la mortalité de VIMIZIM (elosulfase alpha) sur la morbimortalité.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

L'objectif recherché d'une thérapie enzymatique substitutive permettant la correction du déficit enzymatique responsable de la maladie est de modifier la morbidité et la mortalité des patients.

VIMIZIM (elosulfase alpha) est le seul traitement de la maladie de Morquio A à visée substitutive disponible. Il doit être instauré en première intention et le plus précocement possible, avec une évaluation régulière de son efficacité et de sa tolérance.

Compte tenu des données cliniques disponibles et du recul d'utilisation, son impact sur la morbi-mortalité de la maladie de Morquio A apparaît modeste. La pertinence de l'instauration de ce traitement chez les patients sévèrement atteints, en particulier les patients avec une capacité de marche réduite ou ayant perdu l'usage de la marche, est discutable.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication faisant l'objet de la réévaluation.

5.3 Service Médical Rendu

- La maladie de MORQUIO A est une maladie multisystémique, génétique rare de surcharge lysosomale autosomique récessive due à un déficit en N-acétylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS). Il existe une importante hétérogénéité dans la progression de la maladie. La durée de vie est réduite à une trentaine voire une vingtaine d'années dans les formes sévères qui concernent environ 70 % des patients. Dans les formes modérées, l'espérance de vie est plus longue, pouvant aller au-delà de 60 ans. Les principales causes de décès sont l'insuffisance respiratoire d'origine multifactorielle et l'insuffisance cardiaque.
- Il s'agit d'un médicament à visée substitutive.
- Compte tenu des nouvelles données cliniques disponibles et du recul d'utilisation, le rapport efficacité/effets indésirables est modéré
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

→ Intérêt de santé publique

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'intérêt de santé publique, VIMIZIM (elosulfase alpha) 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 VIMIZIM (elosulfase alpha) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de VIMIZIM (elosulfase alpha) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données initiales évaluées par la Commission qui avaient montré une efficacité de VIMIZIM (elosulfase alpha) uniquement sur le test de marche à 6 minutes dans des études réalisées à court terme (48 semaines), sans bénéfice démontré en termes de manifestations cliniques de la maladie et de pronostic à long terme,
- des nouvelles données cliniques avec un recul plus important (120 semaines) mais restant néanmoins limité compte tenu de l'évolution lente de cette maladie,
- des limites de ces données portant uniquement sur des patients peu sévèrement atteints car en capacité de marcher, de l'absence d'information sur l'impact de VIMIZIM (elosulfase alpha) sur l'évolution de la taille, critère de jugement cliniquement pertinent dans cette maladie,
- de l'analyse des données du registre qui ne permet pas de lever les incertitudes sur l'efficacité de VIMIZIM (elosulfase alpha) relevées dans les études cliniques,
- de l'absence d'information sur l'impact du traitement par VIMIZIM (elosulfase alpha) sur un éventuel moindre recours à la chirurgie, laquelle est source de complications parfois létales,
- de l'absence de résultat exploitable sur l'impact du traitement par VIMIZIM (elosulfase alpha) sur la qualité de vie dans cette maladie à impact notable sur celle-ci,

- d'une efficacité de VIMIZIM (elosulfase alpha) qui apparait globalement modeste,
- de son profil de tolérance qui apparait globalement favorable, malgré la possibilité de survenue de réactions graves à la perfusion,

mais prenant compte :

- la gravité de la maladie,
- le besoin médical partiellement couvert,

la Commission considère que VIMIZIM (elosulfase alpha) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend uniquement des soins de support à visée symptomatique, sans autre médicament autorisé.

5.5 Population cible

La population cible de VIMIZIM (elosulfase alpha) correspond aux patients atteints du syndrome de Morquio A.

Selon le site Orphanet, le syndrome de Morquio atteint environ un enfant sur 200 000 à 300 000 naissances.⁶

La population cible est estimée entre 80 et 100 patients.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite réévaluer VIMIZIM (elosulfase alpha) dans un délai de 3 ans à compter de cet avis sur la base des données finales du registre MARS ainsi que de toutes autres données pertinentes, incluant les données des patients français inclus dans la cohorte Radico-MPS.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Autres demandes

La Commission recommande que, dans la mesure du possible, ce médicament puisse être administré au domicile du patient afin de faciliter le parcours de soins, notamment pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions.

⁶ <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MucopolysaccharidoseType4-FRfrPub872v01.pdf> consulté le 03/04/2023