

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

fosedénoptérine

NULIBRY 9,5 mg,

poudre pour solution injectable

Inscription : primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 1er avril 2026

- Déficit en cofacteur à molybdène de type A.
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson / Nouveau-né
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans « le traitement de patients atteints d'un déficit en cofacteur à molybdène (MoCD) de type A ».****Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

Le déficit en cofacteur à molybdène (MoCD) de type A se caractérise généralement par une apparition rapide des symptômes liés à l'accumulation de sulfites toxiques à l'origine de la neurodégénérescence irréversible et des lésions cérébrales, et une mortalité élevée au cours des deux premières années de vie, avec peu de survivants au-delà de la petite enfance^{1,6}. À ce jour, aucun traitement ne permet de prévenir la neurodégénérescence progressive induite par le MoCD. Les traitements antiépileptiques et les soins de support permettent uniquement une prise en charge symptomatique afin de soulager les symptômes ou répondre aux besoins fondamentaux des patients, notamment par une alimentation par sonde nasogastrique ou une ventilation mécanique. L'accès à la physiothérapie, à l'ergothérapie, aux soins de répit ainsi qu'aux soins palliatifs est également essentiel.

Au regard des données cliniques disponibles avec NULIBRY (fosedénoptérine) issues d'études non comparatives, ayant inclus un effectif total de 15 patients traités par rcPMP (qui est la version précédente de la fosedénoptérine ou fosedénoptérine, ainsi que des données de comparaison indirecte de faible niveau de preuve, et des avis d'experts suggérant un bénéfice potentiel sur la survie globale, NULIBRY (fosedénoptérine) est un traitement de première intention dans le traitement du déficit en cofacteur à molybdène de type A.

Compte tenu des conséquences de la neurodégénérescence irréversible, il est souhaitable d'effectuer le diagnostic de la maladie au plus tôt afin d'instaurer le traitement par NULIBRY (fosedénoptérine) au plus près du diagnostic biochimique et d'arrêter le traitement si le diagnostic de MoCD de type A n'est par la suite pas génétiquement confirmé ; l'efficacité de NULIBRY (fosedénoptérine) sur le déficit en cofacteur à molybdène de type B ou C n'étant pas établie.

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM. La Commission conditionne le maintien du SMR important à sa réévaluation dans un délai maximal de 3 ans, sur la base des données attendues dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles.
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)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu : – des données cliniques disponibles avec NULIBRY (fospénopérine) issues d'études non comparatives, ayant inclus un effectif total de 15 patients traités par rcPMP (qui est la version précédente de la fospénopérine (cPMP)) ou fospénopérine, ainsi que des données de comparaison indirecte de faible niveau de preuve, et des avis d'experts suggérant un bénéfice potentiel sur la survie globale, – d'un profil de tolérance de NULIBRY (fospénopérine) qui apparaît favorable car marqué majoritairement par des infections liées au dispositif d'administration par cathéter central, des infections notamment des voies aériennes supérieures et des vomissements, – des incertitudes sur l'efficacité à long terme de ce médicament, compte tenu du recul variable des patients suivis dans les études, – du besoin médical non couvert dans cette maladie ultra-rare, la Commission de la Transparence considère que NULIBRY 9,5 mg (fospénopérine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle.
Population cible	La population cible est estimée à 1 à 2 patients par an en France. Cependant, selon avis d'expert, un seul patient a été diagnostiqué en France ces dernières années.
Demande de données	Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité à long terme de NULIBRY (fospénopérine) chez les patients atteints d'un déficit en cofacteur à molybdène de type A, la Commission de la Transparence souhaite être destinataire dans un délai maximum de 3 ans des données de suivi demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles. La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.
Recommandations particulières	Sans objet.

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	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude non comparative MCD-501 avec le rcPMP	9
3.2.2 Etude non comparative MCD-201	10
3.2.3 Etude non comparative MCD-202	11
3.2.4 Etude d'histoire naturelle de la maladie MCD-502	12
3.2.5 Etude non comparative de suivi MCD-503	13
3.2.6 Comparaison indirecte à une cohorte d'histoire naturelle de la maladie	13
3.3 Profil de tolérance	14
3.3.1 Données issues des études cliniques	14
3.3.2 Données issues du PGR	15
3.3.3 Données issues du RCP	15
3.4 Synthèse des données d'utilisation	15
3.5 Modification du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	17
5.3 Service Médical Rendu	17
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Avril 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « NULIBRY (fosdénoptérine) est indiqué pour le traitement de patients atteints d'un déficit en cofacteur à molybdène (MoCD) de type A. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	Fosdénoptérine (A16AX19) NULIBRY 9,5 mg, poudre pour solution injectable – 1 flacon(s) en verre de 10 ml (CIP : 34009 303 114 4 8)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LABORATOIRE CEVIDRA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2022 AMM sous circonstances exceptionnelles avec réévaluation annuelle PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) – Statuts particuliers • Médicament orphelin (20/09/2010) • ATU nominative puis accès compassionnel du 04/06/2021 au 22/05/2025
Posologie dans l'indication évaluée	NULIBRY ne doit être administré que si le patient a un diagnostic génétique confirmé ou un diagnostic présumé de MoCD de type A. Les patients avec un diagnostic présumé de MoCD de type A doivent effectuer un test génétique afin de confirmer le diagnostic de MoCD de type A. NULIBRY doit être arrêté si le diagnostic de MoCD de type A n'est pas confirmé par un test génétique. Chez les patients âgés de moins de 1 an, la dose recommandée de NULIBRY est titrée en fonction de l'âge gestationnel. Population pédiatrique âgée de 1 an à moins de 18 ans et adultes : La dose recommandée de NULIBRY est de 0,90 mg/kg (en fonction du poids corporel réel) administré par voie intraveineuse une fois par jour. Si un professionnel de la santé l'estime approprié, NULIBRY peut être administré à domicile par le soignant du patient. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un autre produit lié au tractus digestif et au métabolisme.
Mécanisme d'action	Une thérapie de substitution du substrat par NULIBRY fournit une source exogène de monophosphate de pyranoptérine cyclique (cPMP), qui est converti en molybdoptérine. La molybdoptérine est ensuite convertie en cofacteur à molybdène, nécessaire pour l'activation des enzymes dépendantes du molybdène, comprenant la sulfite oxydase (SOX), une enzyme qui réduit les taux de sulfites neurotoxiques.

Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, l'évaluation en vue de la prise en charge est en cours uniquement en Allemagne, aux Pays-Bas, en Angleterre, en Ecosse et en Norvège. – Aux Etats-Unis, NULIBRY est indiqué pour la « réduction du risque de mortalité chez les patients atteints de MoCD de type A » depuis 2021.
Rappel des évaluations précédentes	NA.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 18 mars 2026. • Date d'adoption : 1^{er} avril 2026 – Contribution de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le déficit en cofacteur à molybdène (MoCD) de type A est un trouble autosomique récessif extrêmement rare. Il se caractérise par un déficit dans la production de cofacteur à molybdène (MoCo) et par l'absence d'activité enzymatique dépendante du molybdène qui en découle^{1,2}. Il existe trois types différents de MoCD : type A, type B et type C. Le type A est la forme la plus fréquente³. Bien que chaque type soit causé par une mutation génétique différente dans la voie de synthèse du MoCo, ils sont impossibles à distinguer d'un point de vue clinique. En effet, leur physiopathologie implique principalement l'accumulation de métabolites toxiques (par exemple, des sulfites)^{3,4}.

Le MoCD de type A résulte spécifiquement de mutations pathogènes du gène MOCS1, chargé de convertir la guanosine triphosphate (GTP) en cPMP⁵. Dans tous les sous-types de MoCD, une diminution de la production de MoCo est observée, entraînant une diminution de l'activité enzymatique dépendante du MoCo. Cette enzyme est appelée sulfite oxydase^{6,7}.

La sulfite oxydase joue un rôle essentiel en prévenant l'accumulation de sulfites toxiques dans l'espace intermembranaire mitochondrial et en les transformant en sulfate non toxiques^{4,6}. Cette accumulation de sulfites toxiques est à l'origine de la neurodégénérescence irréversible et des lésions cérébrales, entraînant dans la plupart des cas un décès prématuré^{1,3,8,9}.

¹ Mechler K, Mountford WK, Hoffmann GF, Ries M. Ultra-orphan diseases: a quantitative analysis of the natural history of molybdenum cofactor deficiency. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2015;17(12):965-70.

² Reiss J, Hahnewald R. Molybdenum cofactor deficiency: Mutations in GPHN, MOCS1, and MOCS2. *Hum Mutat*. 2011;32(1):10-8.

³ Spiegel R, Schwahn BC, Squires L, Confer N. Molybdenum cofactor deficiency: A natural history. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2022;45(3):456-69.

⁴ Mendel RR, Kruse T. Cell biology of molybdenum in plants and humans. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(9):1568-79.

⁵ Schwarz G. Molybdenum cofactor biosynthesis and deficiency. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(23):2792-810.

⁶ Johannes L, Fu C-Y, Schwarz G. Molybdenum Cofactor Deficiency in Humans. *Molecules*. 2022;27(20):6896.

⁷ Reiss J, Johnson JL. Mutations in the molybdenum cofactor biosynthetic genes MOCS1, MOCS2, and GEPH. *Hum Mutat*. 2003;21(6):569-76.

⁸ Atwal PS, Scaglia F. Molybdenum cofactor deficiency. *Mol Genet Metab*. 2016;117(1):1-4.

⁹ Schwarz G, Veldman A. *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases*. Blau N, Duran, M., Gibson, K.M., Dionisi-Vici, C., editor: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014.

Après l'apparition des symptômes, les cas suspectés de MoCD peuvent être diagnostiqués en recherchant des variations au niveau des principaux marqueurs biochimiques, telles qu'une augmentation de la S-sulfocystéine (SSC) urinaire ou plasmatique, la diminution ou l'absence d'acide urique dans l'urine ou le plasma et de faibles taux plasmatiques de cystéine et d'homocystéine^{4,10}. Le sous-type de MoCD est déterminé au moyen de tests génétiques¹.

Deux formes de MoCD sont actuellement reconnues. La forme sévère classique, de survenue précoce ou néonatale, apparaît au cours du premier mois de vie. Ses manifestations cliniques les plus fréquentes sont des convulsions réfractaires, des difficultés à s'alimenter, une tétraplégie et un décès prématuré¹¹. Des caractéristiques dysmorphiques sont également décrites chez la plupart des enfants, les plus notables étant un front bombé, des joues pleines, des yeux fortement écartés, des fentes palpébrales allongées, des lèvres épaisses et un philtrum long.

Chez les patients atteints de MoCD d'apparition tardive, les symptômes apparaissent généralement au cours des deux premières années de vie, bien que le diagnostic soit parfois posé plus tard¹². En général, les manifestations cliniques comprennent un retard de développement, une luxation du cristallin et des symptômes extrapyramidaux et pyramidaux qui apparaissent brutalement après une maladie intercurrente. Les convulsions sont moins fréquentes que dans la forme classique. Le tableau clinique peut être variable avec une prédominance des signes extrapyramidaux ou une détérioration neurologique aiguë. En cas d'évolution clinique légère, des modifications des ganglions de la base et des noyaux dentelés sont souvent observées de manière isolée à l'IRM. En cas d'évolution clinique sévère, les résultats d'IRM sont similaires à ceux des formes précoces (atrophie cérébrale diffuse, gliose, arrêt du développement de la myélinisation et nécrose kystique de la substance blanche cérébrale)¹².

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

Les lésions du SNC entraînent des convulsions réfractaires, des difficultés à s'alimenter, l'impossibilité à atteindre certaines étapes du développement, des anomalies psychomotrices et des déficits neurologiques^{3,10}. Ces lésions cérébrales sont susceptibles d'entraîner des troubles psychomoteurs sévères ainsi qu'une incapacité à effectuer des mouvements coordonnés ou à communiquer avec l'environnement extérieur¹³.

La plupart des patients décèdent prématurément, avec une espérance de vie d'environ 36 mois¹. Ceux qui survivent continuent généralement de s'aggraver sur le plan neurologique, ce qui les empêche d'atteindre certaines étapes du développement et, dans de nombreux cas, les oblige à rester alités^{14,15}.

Les patients atteints de MoCD sont généralement dans l'incapacité de communiquer de manière efficace ou de se déplacer sans assistance^{1,8}, ce qui se répercute sur leur capacité à participer à des activités normales et impacte fortement la qualité de vie du malade et de son entourage. L'évolution de la maladie demeure défavorable^{6,8} compte tenu de la seule disponibilité de soins de support. Le déficit en cofacteur à molybdène (MoCD) de type A se caractérise généralement par une apparition

¹⁰ Johnson JL, Rajagopalan KV, Wadman SK. Human Molybdenum Cofactor Deficiency. In: Ayling JE, Nair MG, Baugh CM, editors. Chemistry and Biology of Pteridines and Folates. Boston, MA: Springer US; 1993. p. 373-8.

¹¹ Misko A, Mahtani K, Abbott J et al. Molybdenum Cofactor Deficiency. GeneReviews®. 2021

¹² Zaki MS, Selim L, El-Bassyouni HT, Issa MY, Mahmoud I, Ismail S, et al. Molybdenum cofactor and isolated sulphite oxidase deficiencies: Clinical and molecular spectrum among Egyptian patients. European Journal of Paediatric Neurology. 2016;20(5):714-22.

¹³ Schwarz G, Veldman A. Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Inherited Metabolic Diseases. Blau N, Duran, M., Gibson, K.M., Dionisi-Vici, C., editor: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014.

¹⁴ Johnson JL, Waud WR, Rajagopalan KV, Duran M, Beemer FA, Wadman SK. Inborn errors of molybdenum metabolism: combined deficiencies of sulfite oxidase and xanthine dehydrogenase in a patient lacking the molybdenum cofactor. Proc Natl Acad Sci U S A. 1980;77(6):3715-9.

¹⁵ Kikuchi K, Hamano S, Mochizuki H, Ichida K, Ida H. Molybdenum cofactor deficiency mimics cerebral palsy: differentiating factors for diagnosis. Pediatr Neurol. 2012;47(2):147-9.

rapide des symptômes et une mortalité élevée au cours des deux premières années de vie, avec peu de survivants au-delà de la petite enfance^{1,6}.

Épidémiologie

À ce jour, environ 100 cas de MoCD ont été identifiés dans le monde et signalés dans la littérature^{6,12} avec des prévalences plus importantes dans les régions à forte consanguinité^{2,14,16,17}. L'estimation la plus récente, basée sur l'équation de Hardy-Weinberg et sur les fréquences alléliques des mutations représentées, est d'un cas sur 341 690 à 411 187 dans le monde¹⁸.

2.2 Prise en charge actuelle

À ce jour, aucun traitement ne permet de prévenir la neurodégénérescence progressive induite par le MoCD. Les traitements ou soins de support actuellement disponibles permettent uniquement une prise en charge symptomatique et visent à soulager les symptômes ou à répondre aux besoins fondamentaux des patients, notamment par une alimentation par sonde nasogastrique ou une ventilation mécanique^{1,3,19,20}. L'accès à la physiothérapie, à l'ergothérapie, aux soins de répit ainsi qu'aux soins palliatifs est également essentiel²¹.

Les crises convulsives réfractaires, fréquentes chez les enfants atteints de MoCD typique, nécessitent souvent une polymédication²¹. Les antiépileptiques actuellement disponibles permettent de réduire la fréquence et l'intensité des crises, mais leur effet ne porte que sur l'aspect symptomatique et relève du court terme. Ils n'agissent pas sur le processus pathologique sous-jacent^{2,19}. Leurs mécanismes d'action varient : modulation des canaux ioniques voltage-dépendants (sodium, calcium, potassium), inhibition du GABA, modulation de la libération synaptique ou inhibition de l'excitation synaptique²². Ces traitements ne permettent pas de traiter l'accumulation de sulfites, cause principale des symptômes observés dans la dystonie musculo-squelettique et leur efficacité sur la maladie reste limitée.

Bien qu'il n'existe pas d'approche thérapeutique standardisée ou spécifique à la dystonie dans le MoCD, sa prise en charge symptomatique reste un élément central des soins de soutien.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Il n'existe aucun traitement médicamenteux ayant l'AMM dans le traitement de patients atteints d'un déficit en cofacteur à molybdène de type A.

¹⁶ Bayram E, Topcu Y, Karakaya P, Yis U, Cakmakci H, Ichida K, et al. Molybdenum cofactor deficiency: review of 12 cases (MoCD and review). *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(1):1-6.

¹⁷ Hinderhofer K, Mechler K, Hoffmann GF, Lampert A, Mountford WK, Ries M. Critical appraisal of genotype assessment in molybdenum cofactor deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2017;40(6):801-11.

¹⁸ Mayr S, May P, Arjune S, Havarushka N, Lal D, Schwarz G. Forecasting the incidence of rare diseases: An iterative computational and biochemical approach in molybdenum cofactor deficiency type A [Abstract # 567]. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2019

¹⁹ Hansen LK, Wulff K, Dorche C, Christensen E. Molybdenum cofactor deficiency in two siblings: diagnostic difficulties. *Eur J Pediatr*. 1993;152(8):662-4.

²⁰ Hoeser J, Beyer J, Kemmerling D, Oberhollenzer A, Buchal G. Therapieresistente Krämpfe bei zerebraler Atrophie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2010;158(8):732-5.

²¹ Schwahn BC, van Spronsen F, Misko A, Pavaine J, Holmes V, Spiegel R, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of isolated sulfite oxidase deficiency and molybdenum cofactor deficiencies. *Journal of inherited metabolic disease*. 2024.

²² Davies JA. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Seizure*. 1995;4(4):267-71.

→ Traitements non-médicamenteux

La mise en place de stratégies visant à réduire les facteurs déclenchants peut s'avérer bénéfique, mais représente souvent une charge supplémentaire pour les aidants²¹. Des régimes alimentaires pauvres en soufre ont été utilisés dans plusieurs études de cas afin de diminuer les concentrations anormalement élevées de sulfites et de SSC. Toutefois, les bénéfices cliniques restent limités, et ces régimes ne semblent pas modifier l'évolution des formes sévères de MoCD²³. Ces soins de support ne sont pas considérés comme étant des CCP.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement non couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de NULIBRY (fosdénoptérine) repose sur 3 études cliniques non comparatives portant chez des patients atteints de déficit en cofacteur du molybdène de type A :

- Une étude, MCD-501, non interventionnelle, rétrospective, multicentrique, qui a inclus 10 patients traités par du rcPMP qui est la version précédente de la fosdénoptérine (cPMP)
- Une étude, MCD-201, de phase II, prospective, multicentrique, qui a inclus 8 patients traités par NULIBRY (fosdénoptérine), dont 6 étaient initialement inclus dans l'étude MCD-501 et avaient reçu du rcPMP.
- Une étude, MCD-202, de phase II/III, prospective, multicentrique qui a inclus 3 patients traités par NULIBRY (fosdénoptérine)

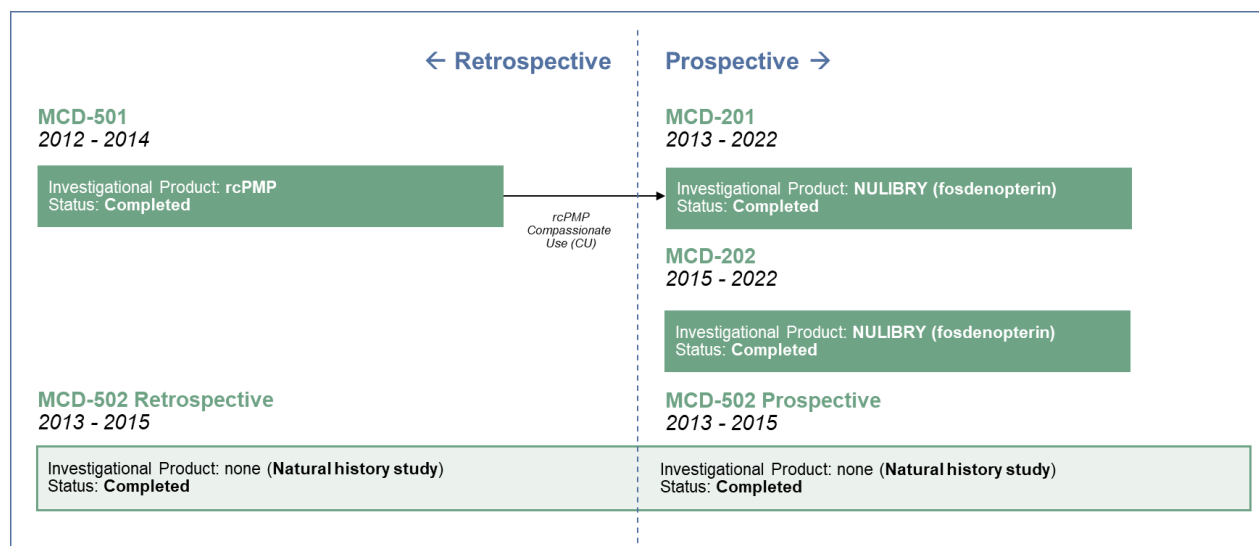
De plus, une étude MCD-502 d'histoire naturelle de la maladie de patients atteints de MoCD de type A, rétrospective et prospective, a inclus 37 patients non traités par NULIBRY (fosdénoptérine) ni rcPMP.

Une comparaison indirecte entre un groupe de 15 patients avec un diagnostic confirmé de MoCD de type A issus des études MCD-501, MCD-201 et MCD-202 traités par NULIBRY (fosdénoptérine) ou rcPMP, a été réalisée versus un groupe de patients constitué à partir de l'étude d'histoire naturelle de la maladie MCD-502, qui a inclus 37 patients témoins, dont 19 ont été appariés par génotype ou mutations aux 15 patients traités par NULIBRY (fosdénoptérine) ou rcPMP.

Une étude MCD-503, rétrospective de suivi à long terme des patients issus de l'étude MCD-501 et MCD-502 a inclus 6 patients.

²³ Boles RG, Ment LR, Meyn MS, Horwich AL, Kratz LE, Rinaldo P. Short-term response to dietary therapy in molybdenum cofactor deficiency. Ann Neurol. 1993;34(5):742-4.

Figure 1 : Schéma des études disponibles pour l'évaluation de NULIBRY (fosdénoptérine)



3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude non comparative MCD-501 avec le rcPMP

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude non interventionnelle, rétrospective, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une administration antérieure de cPMP recombinant d'origine *E. coli* ou rcPMP, qui est la version précédente de la fosdénoptérine (cPMP), chez des nouveau-nés, nourrissons et enfants atteints d'un déficit en cofacteur du molybdène (MoCD) de type A, dans des conditions d'utilisation compassionnelle.

L'étude a débuté le 01/11/2012 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 17/01/2020.

Traitements reçus

Les patients ont reçu du rcPMP. Concernant les traitements concomitants, 8 patients recevaient des traitements antiépileptiques, des anti-inflammatoires, des antirhumatismaux, des psychoanaleptiques ou des psycholeptiques.

Population de l'étude

Sur les 15 patients inclus dans l'étude, 10 patients avaient un MoCD de type A, 4 avaient un MoCD de type B et un patient avait un type indéterminé.

Concernant les 10 patients avec un diagnostic confirmé de MoCD de type A, il y avait autant de filles que de garçons. Les patients étaient diagnostiqués à un âge entre 1 et 5 jours. L'âge médian à la première injection était de 9 jours (min : 1 ; max : 69).

Au total, 8 patients étaient épileptiques, 9 avaient des difficultés à s'alimenter, 8 avaient des cris aigus, 6 patients avaient des sursauts exagérés, 3 patients avaient une acidose métabolique, et 2 patients avaient une hémorragie intracrânienne.

A noter que 6 des 10 patients de l'étude MCD-501 ont ensuite été traités par NULIBRY (fosdénoptérine) dans l'étude MCD-201 (cf. paragraphe ci-après).

Critères de jugement

Les critères, de nature exploratoire, étaient l'évolution des biomarqueurs urinaires, le développement neurologique, la survie ainsi que la tolérance.

Les patients étaient suivis en moyenne pendant 629 jours, et 2 patients sont décédés (1 à 6 jours et 1 à 483 jours).

Parmi les 10 enfants, 6 étaient principalement nourris par sonde nasogastrique à l'inclusion. Lors de la dernière visite pour laquelle des données sur l'alimentation étaient disponibles, 6 étaient principalement nourris par voie orale, tandis que 2 patients (20 %) étaient principalement nourris par sonde gastrique endoscopique percutanée.

Parmi eux, 6 ont eu des crises avant le début du traitement par rcPMP et, après le début du traitement par rcPMP, 7 ont continué à avoir des crises, indépendamment de l'utilisation de médicaments antiépileptiques.

Sur les 10 patients pour lesquels des données EEG étaient disponibles, 7 avaient des résultats cliniquement significatifs à l'EEG, dont 6 des signes d'activité épileptique lors d'au moins une évaluation EEG.

3.2.2 Etude non comparative MCD-201

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2, prospective, non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et la sécurité de la fosedénoptérine chez 8 patients pédiatriques atteints de déficit en cofacteur du molybdène (MoCD) de type A, préalablement traités par rcPMP pour 6 d'entre eux.

La phase initiale d'évaluation de la tolérance correspondait à une période de 6 mois, avec une escalade des doses intra-patient, suivie d'une période d'extension avec poursuite du traitement à la dose finale tolérée, période poursuivie jusqu'à la commercialisation du fosedénoptérine.

L'étude a débuté le 02/04/2014 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 03/08/2022.

Traitements reçus

Un total de 8 patients a été inclus pour recevoir du fosedénoptérine, dont 6 étaient initialement inclus dans l'étude MCD-501 et avaient reçu du rcPMP.

Les traitements concomitants incluaient notamment des anti-infectieux, des antipyrétiques, des traitements de support, et, pour 4 patients, des antiépileptiques (benzodiazépines, lévétiracétam, valproate).

Population de l'étude

L'âge au moment de l'apparition des premiers signes ou symptômes du MoCD variait de 1 à 44 jours, avec un âge médian de 1 jour. L'âge au moment du diagnostic génétique (N = 7) variait de -128 à 132 jours, avec une médiane de 49 jours. L'âge moyen des patients à la première injection du fosedénoptérine était de 45,2 mois (min : 8, max : 75 mois) ; 5 patients étaient des filles.

Les signes et symptômes du déficit en cofacteur molybdène variaient d'un patient à l'autre. Les plus courants étaient les convulsions et autres symptômes (c'est-à-dire postures anormales, irritabilité, agitation, acrocyanose, lésions cérébrales intra-utérines résultant d'une MoCD, difficultés respiratoires et hypoglycémie) (5 patients chacun), des difficultés d'alimentation et des cris aigus (4 patients chacun), une réponse de sursaut exagérée, une hypertonie et une encéphalopathie (3 patients chacun), ainsi

qu'une acidose métabolique et une hypotonie (2 patients chacun). Aucun patient n'a eu d'hémorragie intracrânienne.

Au total, 5 patients avaient des convulsions, 4 avaient des difficultés à s'alimenter, 4 avaient des pleurs aigus, 3 des réactions de sursaut exagéré, d'hypertonie ou d'encéphalopathie, et 2 une acidose métabolique ou hypotonie.

Tous les patients inclus dans cette étude avaient reçu un traitement par rcPMP dès la naissance.

Critères de jugement

La durée médiane de suivi des patients dans cette étude a été de 86 mois (7,2 ans). Tous les patients avaient complété au moins la visite au 30ème mois et ont consenti à rejoindre la période d'extension ; 3 patients ont eu un suivi de 90 mois.

Le critère de jugement principal était la tolérance, et les critères secondaires étaient le taux de SSC, les examens neurologiques, l'évaluation motrice et cognitive, le taux de convulsions, les données de neuroimagerie, les paramètres de croissance et habitudes alimentaires.

Le SSC urinaire normalisé par rapport à la créatinine était inférieur au niveau pathologique de 50 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ chez tous les patients (fourchette : 7 à 46 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$). Après 6 mois d'augmentation progressive des doses de fosedénoptérine, une amélioration de la SSC urinaire normalisée par rapport à la créatinine a été observée chez tous les patients, avec un pourcentage de variation médian par rapport à la valeur initiale de -61,6 % (intervalle : -85 %, -20 %). Par la suite, les niveaux médians de SSC urinaire normalisée par rapport à la créatinine sont restés généralement stables au cours du traitement jusqu'à la dernière évaluation. Des résultats similaires ont été observés pour la SSC plasmatique. Tous les patients de cette étude ont pris du poids, ont grandi et ont connu une légère augmentation de la circonférence crânienne. Les 4 patients qui étaient ambulatoires, sans convulsions et sans traitement antiépileptique, et dont le développement était plus proche de leur âge au début de l'étude, ont généralement eu des changements de croissance conformes à ceux attendus chez les enfants de leur âge. Les scores équivalents à l'âge pour les sous-tests Bayley-III et WPPSI-IV se sont améliorés de manière constante chez les 4 patients dont le fonctionnement était plus proche de leur niveau d'âge au début de l'étude ; les 4 patients dont le fonctionnement était inférieur à celui attendu pour leur âge au début de l'étude ont obtenu des scores équivalents à l'âge qui sont restés globalement stables.

Cinq patients étaient capables de s'alimenter par voie orale au début de l'étude et quatre d'entre eux ont continué à le faire lors de la dernière visite enregistrée ; les trois autres patients ont dû être alimentés par sonde tout au long de l'étude. À tous les moments de l'étude, les 4 patients dont les fonctions étaient plus proches de celles attendues pour leur âge au début de l'étude ont pu marcher sans limitation et les 4 patients dont les fonctions étaient inférieures à celles attendues pour leur âge devaient se déplacer en fauteuil roulant.

Quatre des patients ont intégré l'étude sous traitement antiépileptique, principalement à base de dérivés de benzodiazépine, et ont continué à recevoir ces médicaments tout au long de l'étude, et les 4 patients qui ne prenaient pas de médicaments antiépileptiques auparavant ou en concomitance n'ont pas eu de crises tout au long de l'étude.

3.2.3 Etude non comparative MCD-202

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II/III, prospective, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la fosedénoptérine chez 2 nouveau-nés et 1 enfant de 33 mois, atteints de déficit en cofacteur du molybdène (MoCD) de type A.

La durée de l'étude était de 12 mois avec une possibilité de prolongation du traitement jusqu'à 36 mois. L'étude a débuté le 20/06/2014 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 11/04/2023.

Traitements reçus

Les patients pouvaient être naïfs de traitement ou avoir déjà reçu de la fosdénoptérine dans le cadre d'une utilisation compassionnelle. Les patients ont reçu le traitement dès le diagnostic.

Les 3 patients ont été exposés à la fosdénoptérine pendant 72 mois, 17 mois et 9 jours respectivement.

Population de l'étude

Au total, 5 patients ont été inclus dans cette étude, mais seuls 3 avaient un diagnostic confirmé de MoCD de type A : 2 nouveau-nés et 1 enfant âgé de 33 mois au moment de la première injection de fosdénoptérine. Parmi eux, 2 patients avaient des premières convulsions in utéro, 1 avait des convulsions et 1 avait des difficultés à s'alimenter.

Les traitements concomitants étaient des antiépileptiques et des antibiotiques.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie globale.

Les critères de jugement secondaires exploratoires étaient les biomarqueurs, l'évolution motrice, cognitive et développementale, les paramètres de croissance et habitudes alimentaires.

Les deux patients exposés respectivement pendant 72 mois et 17 mois ont complété l'étude et étaient vivants à la fin du suivi. À la fin de l'étude, les deux patients n'avaient plus de convulsions, s'alimentaient par voie orale et se déplaçaient de manière autonome.

Le patient exposé pendant 9 jours a arrêté prématurément l'étude mais était vivant à la dernière visite à J38.

3.2.4 Etude d'histoire naturelle de la maladie MCD-502

Il s'agit d'une étude d'histoire naturelle de la maladie chez des patients atteints de MoCD ou de déficit isolé en SOX (sulfite oxydase). Cette étude était à la fois rétrospective et prospective, non interventionnelle.

Le premier patient a été inclus le 24 septembre 2013 et le dernier le 11 décembre 2015. L'analyse a été faite le 30 août 2017.

Les patients ayant participé à l'étude MCD-501 étaient exclus de l'étude.

Certains patients ont été inclus dans l'étude postérieurement à leur décès. L'étude comprenait donc deux cohortes en fonction de l'état du patient au moment de son inclusion : une cohorte de patients décédés et une cohorte de patients vivants. Les antécédents médicaux complets jusqu'au moment de l'inclusion ont été recueillis rétrospectivement pour tous les patients, quelle que soit la cohorte, sur la base des dossiers médicaux. De plus, pour les patients de la cohorte vivante, les données ont été recueillies de manière prospective pendant 12 mois, y compris les données de survie. La fin de l'étude a été définie comme la dernière visite du dernier patient inscrit dans le volet prospectif de l'étude.

Au total, 65 patients ont été inclus dans cette étude, dont 37 avaient un diagnostic de MoCD de type A ; parmi ces patients, 20 patients étaient inclus dans la cohorte de patients décédés et 17 ont été inclus dans la cohorte de patients vivants, dont 14 ont été inclus dans la période prospective et 13 ont

terminé la période de collecte de données. L'étude incluait 14 patients issus de fratries, regroupés en paires de frères et sœurs.

L'âge médian des patients lors du diagnostic était de 2 jours (min : 1 ; max : 927). Les symptômes les plus fréquents de la maladie étaient les convulsions, les difficultés d'alimentation, des cris aigus, ainsi que des hémorragies intracrâniennes. Les traitements concomitants les plus fréquents étaient les antiépileptiques, pour 93 % des patients.

Le critère de jugement principal de cette étude était la survie des patients après 1 an de suivi ; 3 patients de la cohorte de patients vivants sont décédés à cause d'événements indésirables ; 1 patient est décédé avant la fin de la période de suivi.

L'estimation de Kaplan-Meier de la probabilité de survie à l'âge d'un an pour les 37 patients atteints de MoCD de type A était de 0,72 (IC : 0,535-0,845), avec une durée médiane de survie de 3,98 ans.

3.2.5 Etude non comparative de suivi MCD-503

Il s'agit d'une étude rétrospective, non comparative dont l'objectif était d'évaluer la survie des patients précédemment inclus dans les études MCD-501 et MCD-502. L'étude a débuté le 15 novembre 2019 et s'est terminée le 29 décembre 2020.

Au total 6 patients ont été inclus, dont 3 étaient encore en vie à la date de fin de l'étude (entre novembre 2019 et décembre 2020). Les causes de décès étaient des pneumonies ou infections.

3.2.6 Comparaison indirecte à une cohorte d'histoire naturelle de la maladie

Les résultats d'efficacité sont présentés dans la population FAS qui comprend tous les patients atteints de MoCD de type A (patients traités et non traités). Des analyses complémentaires ont été réalisées dans la population PFAS, qui comprenait tous les patients atteints de MoCD de type A suivis de manière prospective dans le cadre des études MCD-502, MCD-201 et MCD-202, et la population GMAS qui comprenait tous les patients atteints de MoCD de type A appariés à un patient traité selon un ratio m:n (où m est le nombre de patients traités et n le nombre de témoins de l'étude d'histoire naturelle dans un appariement donné). L'appariement individuel (sur le génotype ou les mutations) a été appliqué pour la seule population GMAS en vue de garantir la comparabilité entre les patients traités et les témoins de l'étude d'histoire naturelle.

Dans l'analyse primaire (FAS), les patients traités n'étaient pas appariés aux témoins suivant leur évolution naturelle.

Les résultats de cette comparaison indirecte suggèrent une amélioration de la survie chez les patients traités par rcPMP ou fosedénoptérine versus des patients non traités issus de l'étude d'histoire naturelle de la maladie.

Cette comparaison indirecte comporte des limites méthodologiques qui atténuent la portée de ses résultats. En effet, l'analyse principale de la survie globale a reposé sur les données non appariées, sans contrôle des biais de confusion, ni des biais liés à la nature tronquée des données et au biais d'immortalité (les délais de survie et les groupes comparés étant définis depuis la naissance, ce qui n'a pas été le cas pour tous les patients inclus) ; les analyses sur les critères secondaires sont de plus multiples, non hiérarchisées, sans contrôle du risque alpha.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études MCD-501, MC-201, MCD-202 et MCD-502 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

La tolérance a été évaluée dans les études non comparatives MCD-501 avec le rcPMP, MCD-201 et MCD-202 avec la fosdénopérine.

La durée médiane totale du traitement par cPMP était de 5,4 ans et s'échelonnait de 6 jours à 13,4 ans. À la date limite de recueil des données pour la mise à jour de sécurité (31 octobre 2021), 10 patients étaient traités par NULIBRY (fosdénopérine) : 8 dans l'étude MCD-201 et 2 dans l'étude MCD-202.

Au total, 9 patients sur 10 de l'étude MCD-501, et tous les patients des études MCD-201 (n=8) et MC-202 (n=3) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Des EI graves (EIG) ont été rapportés chez 8 patients de l'étude MCD-501, 7 patients de l'étude MCD-201 et 2 patients de l'étude MCD-202 ; 2 patients de l'étude MCD-501 sont décédés.

A noter que 6 des 10 patients de l'étude MCD-501 ont été traités par NULIBRY (fosdénopérine) dans l'étude MCD-201.

Données issues de l'étude MCD-501 avec le rcPMP

Au total, les 10 patients inclus ont été suivis pendant 629 jours en moyenne.

Les principaux EI rapportés par les patients ont été des troubles généraux et des infections chez 8 patients ; les infections ont été majoritairement des infections liées au dispositif, une pneumonie et une infection du tractus supérieur chez 3 patients ; 5 patients ont rapporté des troubles respiratoires et des troubles cutanés.

Au total, 8 patients ont rapporté des EIG, avec notamment une infection liée au dispositif chez 3 patients, une pyrexie et une septicémie chez 2 patients.

Données issues de l'étude MCD-201

Au total, les 8 patients inclus ont été suivis en médiane 86 mois. Le nombre de perfusions administrées au cours de l'étude variait de 891 à 2 883 (29,3 à 94,7 mois), avec une médiane de 2 616,5 perfusions. Quatre patients ont fait l'objet d'une réduction de dose dont 2 patients ont bénéficié d'une réduction de dose à la demande des parents afin de faciliter l'administration et un patient a subi une nouvelle réduction de dose. Les demandes de réduction de la dose n'étaient pas motivées par des questions de tolérance.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été des troubles généraux et des affections au site d'administration, ainsi que des infections et infestations, principalement des cas de pyrexie chez 7 patients, des complications associées au dispositif (cathéter central) et des vomissements chez 6 patients, des infections virales chez 5 patients, et la grippe, la pneumonie et la toux chez 4 patients.

Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été la pyrexie chez 7 patients, les complications associées au dispositif (cathéter central) et les vomissements chez 6 patients, une infection virale chez 5 patients, la grippe, la pneumonie et la toux chez 4 patients. Trois patients ont rapporté des EIG liés au médicament à l'étude : une inflammation du site de cathéter évaluée comme étant modérée et un déplacement du dispositif (cathéter central) évalué comme étant grave. Trois patients avec des antécédents de convulsions ont rapporté une convulsion identifiée comme EIG. Aucun patient n'est décédé pendant l'étude.

Données issues de l'étude MCD-202

Bien que seuls 3 patients aient eu un diagnostic confirmé de déficit en cofacteur du molybdène, 5 patients ont reçu au moins une dose de fosdénoptérine, parmi lesquels 4 ont rapporté au moins un EI. Les EI étaient une hypoglycémie, une hypocalcémie, une infection au niveau du cathéter et des vomissements pour 2 patients. Les EI graves ont été une complication liée au dispositif, une cathétérisation de la voie veineuse centrale, une gastroentérite, une infection, une pneumonie, une amygdalite virale, une gastroentérite virale. Aucun patient n'est décédé pendant l'étude, et aucun EI n'a conduit à l'arrêt du traitement.

3.3.2 Données issues du PGR

Le résumé des risques du PGR de NULIBRY (fosdénoptérine) (version 0.7, 19/072022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Erreur d'administration à domicile
Informations manquantes	Utilisation au cours de la grossesse ou de l'allaitement Tolérance à long terme.

3.3.3 Données issues du RCP

Les effets indésirables du médicament décrits dans cette section ont été évalués chez 11 patients atteints de MoCD de type A. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) observés au cours des études cliniques étaient des complications associées au dispositif, qui ont été attribuées au cathéter et non à NULIBRY. Aucun patient n'a dû interrompre son traitement en raison d'effets indésirables.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

En juin 2021, une ATU nominative a été délivrée puis maintenue sous le dispositif d'accès compassionnel (AAC) concernant un patient, sans collecte de données cliniques prévue.

3.5 Modification du parcours de soins

NULIBRY (fosdénoptérine) s'administre par voie IV quotidienne ; avec administration possible à domicile par le soignant du patient si le professionnel de santé l'estime approprié.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
NI-PASS	Afin de décrire davantage la sécurité et l'efficacité à long terme de NULIBRY, le titulaire de l'AMM est tenu de mener une étude observationnelle prospective auprès des patients atteints de MoCD de type A traités par NULIBRY et d'en soumettre les résultats.	Annuellement

4. Discussion

Au total, 15 patients ont été traités par rcPMP dans l'étude non comparative MCD-501 (n=4) ou fosdénoptérine dans les études non comparatives MCD-201 (n=8, dont 6 issus de l'étude MCD-501) et MCD-202 (n=3), dont les résultats groupés ont été comparés à ceux de patients non traités par fosdénoptérine issus d'une cohorte de l'étude MCD-502 de l'histoire naturelle de la maladie. Les critères évalués ont été la survie globale et les paramètres biologiques caractéristiques de la maladie. Les patients ont été diagnostiqués majoritairement en anténatal dans les études 501 et 201, et à 171,7 jours en moyenne pour les patients de l'étude 202. Les durées de suivi dans les différentes études étaient très hétérogènes, allant de quelques jours à plusieurs mois (75 mois).

Les données cliniques disponibles avec NULIBRY (fosdénoptérine) issues d'études non comparatives, ayant inclus un effectif total de 15 patients traités par rcPMP (qui est la version précédente de la fosdénoptérine (cPMP)) ou fosdénoptérine, ainsi que des données de comparaison indirecte de faible niveau de preuve, et des avis d'experts, suggèrent un bénéfice potentiel sur la survie globale.

Les résultats concernant les différents biomarqueurs caractéristiques de la maladie semblent également être en faveur d'une normalisation des taux, et les patients qui pouvaient s'alimenter par voie orale au début de l'étude le pouvaient en majorité encore à la fin des études.

Les convulsions semblent également avoir diminué. Toutefois, les résultats sur la réduction du nombre de crises épileptiques ou leur stabilisation ne sont pas suffisamment robustes pour affirmer l'efficacité du fosdénoptérine sur cet événement clinique caractéristique de la maladie.

Le profil de tolérance du fosdénoptérine semble acceptable avec majoritairement des infections liées au dispositif d'administration par cathéter, des infections notamment des voies aériennes supérieures et des vomissements.

Cependant, la portée des résultats est limitée par le fait que les patients avaient des profils cliniques très variables à l'inclusion (formes sévères versus formes moins sévères, différences majeures de développement neurologique), ce qui complique l'interprétation globale des données et limite la généralisation des résultats. Les données provenant de deux patients atteints d'une forme tardive traités par fosdénoptérine suggèrent un bénéfice clinique et un profil de tolérance favorable du traitement. Cependant, en raison du très petit nombre de patients atteints d'une forme tardive, l'efficacité clinique chez ces patients reste incertaine. Néanmoins, étant donné la cohérence des effets dans différents domaines, cela ne constitue pas une préoccupation majeure.

Bien que le suivi puisse être prolongé chez certains patients, la durée d'exposition reste très hétérogène, ce qui complique l'analyse consolidée de la tolérance à long terme. Cette hétérogénéité est également liée aux caractéristiques de la pathologie, qui se décline en trois formes selon l'âge de début des symptômes : une forme à début néonatal, la plus fréquente et concernant environ 80 % des patients, une forme à début in utero, et une forme à début plus tardif. La sévérité de la maladie est étroitement corrélée à la précocité de son apparition, les formes les plus précoces étant associées aux manifestations cliniques les plus graves, tandis que les formes plus tardives évoluent généralement vers des tableaux moins sévères.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, et des limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de NULIBRY (fosdénoptérine) sur la morbi-mortalité. Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de NULIBRY (fosdénoptérine) sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Le déficit en cofacteur à molybdène (MoCD) de type A se caractérise généralement par une apparition rapide des symptômes liés à l'accumulation de sulfites toxiques à l'origine de la neurodégénérescence irréversible et des lésions cérébrales, et une mortalité élevée au cours des deux premières années de vie, avec peu de survivants au-delà de la petite enfance^{1,6}. À ce jour, aucun traitement ne permet de prévenir la neurodégénérescence progressive induite par le MoCD. Les traitements antiépileptiques et les soins de support permettent uniquement une prise en charge symptomatique afin de soulager les symptômes ou répondre aux besoins fondamentaux des patients, notamment par une alimentation par sonde nasogastrique ou une ventilation mécanique. L'accès à la physiothérapie, à l'ergothérapie, aux soins de répit ainsi qu'aux soins palliatifs est également essentiel.

Au regard des données cliniques disponibles avec NULIBRY (fosdénoptérine) issues d'études non comparatives, ayant inclus un effectif total de 15 patients traités par rcPMP (qui est la version précédente de la fosdénoptérine ou fosdénoptérine), ainsi que des données de comparaison indirecte de faible niveau de preuve, et des avis d'experts suggérant un bénéfice potentiel sur la survie globale, NULIBRY (fosdénoptérine) est un traitement de première intention dans le traitement du déficit en cofacteur à molybdène de type A.

Compte tenu des conséquences de la neurodégénérescence irréversible, il est souhaitable d'effectuer le diagnostic de la maladie au plus tôt afin d'instaurer le traitement par NULIBRY (fosdénoptérine) au plus près du diagnostic biochimique et d'arrêter le traitement si le diagnostic de MoCD de type A n'est par la suite pas génétiquement confirmé ; l'efficacité de NULIBRY (fosdénoptérine) sur le déficit en cofacteur à molybdène de type B ou C n'étant pas établie.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

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 le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le déficit en cofacteur à molybdène de type A est caractérisé par une neurodégénérescence irréversible. Ses manifestations cliniques comprennent des convulsions réfractaires, une encéphalopathie, des difficultés à s'alimenter, des étapes développementales non atteintes et une espérance de vie réduite à 36 mois.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée substitutive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention en l'absence de thérapie disponible.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical actuellement non couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire attendu mais non démontré sur la morbi-mortalité compte tenu de la nature substitutive du traitement et des résultats en termes de survie observés dans des études non comparatives avec une comparaison indirecte à une cohorte de patients non traités de qualité méthodologique peu robuste, ce qui en atténue les résultats,
 - d'un impact supplémentaire attendu bien que non démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et de vie pour le patient ou son entourage,

NULIBRY (fosedénoptérine) 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 NULIBRY 9,5 mg (fosedénoptérine), poudre pour solution injectable, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de NULIBRY 9,5 mg (fosedénoptérine), poudre pour solution injectable, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

La Commission conditionne le maintien du SMR important à sa réévaluation dans un délai maximal de 3 ans, sur la base des données attendues dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données cliniques disponibles avec NULIBRY (fosedénoptérine) issues d'études non comparatives, ayant inclus un effectif total de 15 patients traités par rcPMP (qui est la version précédente de la fosedénoptérine (cPMP)) ou fosedénoptérine, ainsi que des données de comparaison indirecte de faible niveau de preuve, et des avis d'experts suggérant un bénéfice potentiel sur la survie globale,
- d'un profil de tolérance de NULIBRY (fosedénoptérine) qui apparaît favorable car marqué majoritairement par des infections liées au dispositif d'administration par cathéter central, des infections notamment des voies aériennes supérieures et des vomissements,
- des incertitudes sur l'efficacité à long terme de ce médicament, compte tenu du recul variable des patients suivis dans les études,
- du besoin médical non couvert dans cette maladie ultra-rare,

la Commission de la Transparence considère que NULIBRY 9,5 mg (fosedénoptérine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

5.5 Population cible

La population cible de NULIBRY (fosdénoptérine) correspond aux patients atteints d'un déficit en cofacteur à molybdène de type A.

Compte tenu de sa rareté, l'incidence réelle du MoCD de type A n'est pas connue, elle est toutefois estimée à 1/ 1 000 000 de patients selon Orphanet²⁴. Sur la base des 686 564 naissances enregistrées en France en 2022²⁵, cela représenterait entre 1,6 cas de MoCD de type A chaque année.

La population cible est estimée à 1 à 2 patients par an en France.

Cependant, selon avis d'expert, un seul patient a été diagnostiqué en France ces dernières années.

5.6 Demande de données

Compte tenu des incertitudes sur l'efficacité à long terme de NULIBRY (fosdénoptérine) chez les patients atteints d'un déficit en cofacteur à molybdène de type A, la Commission de la Transparence souhaite être destinataire dans un délai maximum de 3 ans des données de suivi demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal de 3 ans à compter de la date de cet avis.

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.

²⁴ Orphanet: Déficit en sulfite oxydase dû à un déficit en cofacteurs du molybdène type A

²⁵ Demography - Number of live births per month - Metropolitan France