

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

NAGLAZYME (galsulfase), enzyme

Progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge de la mucopolysaccharidose de type VI

L'essentiel

- ▶ NAGLAZYME a l'AMM dans le traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI ; déficit en N-acétylgalactosamine 4-sulfatase ; syndrome de Maroteaux-Lamy). C'est la seule enzymothérapie substitutive actuellement disponible dans cette affection.
- ▶ Compte tenu de la faible incidence des MPS VI, les données cliniques reposent sur des études ouvertes, réalisées chez un petit nombre de patients pendant 48 semaines.
- ▶ Au vu des données disponibles, l'amélioration clinique et biologique observée à 48 semaines semble persister à 2 voire 3 ans de suivi.
- ▶ Il n'existe aucune donnée clinique montrant un bénéfice en termes de pronostic à long terme.

Stratégie thérapeutique

- La mucopolysaccharidose de type VI (MPS VI) est une maladie de surcharge lysosomale caractérisée par une atteinte systémique progressive due à un déficit en aryl sulfatase B (ASB) entraînant une accumulation de dermatane sulfate. La transmission se fait sur le mode autosomique récessif. La maladie est due à des mutations du gène ASB, localisé sur le chromosome 5 (5q13-14). La mucopolysaccharidose de type VI se manifeste par de multiples symptômes avec en particulier une dysplasie squelettique qui est responsable d'une petite taille, une dysostose multiple et une arthropathie dégénérative. Le diagnostic repose sur le tableau clinique et une activité de l'ASB inférieure à 10% de la normale dans les fibroblastes, alors qu'une autre enzyme sulfatase (pour éliminer une mucosulfatidose) a une activité normale. L'excrétion urinaire élevée en dermatane sulfate en l'absence d'héparane sulfate est en faveur du diagnostic.
- Avant la mise à disposition de l'enzymothérapie substitutive par la galsulfase (NAGLAZYME), la prise en charge se limitait au traitement préventif et symptomatique des complications et à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Cette transplantation est associée à une morbidité et une mortalité importantes et n'est donc pas recommandée en première ligne de traitement.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

NAGLAZYME est la seule enzymothérapie substitutive actuellement disponible dans cette pathologie.

Données cliniques

- Une étude de phase II non comparative, à dose unique a évalué pendant 48 semaines l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de la galsulfase chez 10 patients âgés d'au moins 5 ans, atteints de MPS VI.
- Après 144 semaines de suivi supplémentaire de ces patients, il a été observé, sur les critères principaux définis à 48 semaines, les résultats suivants :
 - sur le test de marche de 12 minutes, l'amélioration de la distance de marche observée à 48 semaines (212,2 m \pm 151,5) a été poursuivie à 144 semaines : 254,9 m \pm 191,0,
 - sur le test de montée des marches de 3 minutes, le nombre de marches est passé de 50 (\pm 29,5) à l'inclusion à 110,8 (\pm 65,2) à 48 semaines et à 124,4 (\pm 70,9) après 144 semaines supplémentaires, de même,
 - la diminution du taux de glycosaminoglycanes (GAG) urinaires à 48 semaines (76%), a été maintenue après 144 semaines supplémentaires, avec une réduction moyenne de 72,0% (13,44) par rapport à l'inclusion,

- sur l'amplitude du mouvement des épaules, une amélioration cliniquement pertinente (>10°) mais non significative a été observée chez 6 patients à 48 semaines et chez 6 patients après 144 semaines supplémentaires.

- Une étude de phase III a évalué l'efficacité et la tolérance de la galsulfase versus placebo chez 39 patients atteints de MPS VI pendant 24 semaines ; un suivi jusqu'à 48 semaines était prévu.
- Après la fin du suivi il a été observé une amélioration du test de marche de 12 minutes (critère principal) avec, à 24 semaines par rapport à l'inclusion $+109 \pm 26$ mètres dans le groupe galsulfase/galsulfase, $p < 0,001$ et $+25 \pm 24$ mètres dans le groupe placebo/galsulfase, non significatif). Cette amélioration s'est poursuivie à 96 semaines:
 - $+74 \pm 26$ mètres dans le groupe galsulfase/galsulfase, $p < 0,001$,
 - $+117 \pm 25$ mètres dans le groupe placebo/galsulfase, $p < 0,001$.
- Un programme de surveillance clinique a été mis en place afin d'évaluer l'histoire naturelle et la progression de la maladie chez les patients atteints de MPS VI à long terme qu'ils soient traités ou non par NAGLAZYME ou aient subi ou non une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les données recueillies suggèrent une amélioration des taux de GAG urinaire, de la taille, du poids, du test de marche à 6 et 12 minutes chez les patients traités par NAGLAZYME par rapport aux patients naïfs.
- Compte tenu du caractère descriptif de ces données, de l'absence de hiérarchisation de ces critères multiples et du nombre hétérogène de patients pour lesquels ces données sont effectivement disponibles, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Tous les patients traités par NAGLAZYME ont rapporté au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquents ont été : fièvre, éruption, prurit, urticaire, frissons, nausées, céphalées, douleurs abdominales, vomissements et dyspnée. Les événements indésirables sévères comprenaient : œdème laryngé, apnée, fièvre, urticaire, détresse respiratoire, œdème de Quincke, asthme et réaction anaphylactoïde.

Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription médicale restreinte. Le traitement par NAGLAZYME doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de MPS VI ou d'une autre maladie métabolique héréditaire.
- Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par NAGLAZYME est important.
- Compte-tenu de la gravité de la maladie, de l'absence d'alternative thérapeutique médicamenteuse et des nouvelles données disponibles, l'amélioration du service médical rendu** de NAGLAZYME reste modérée (ASMR III) dans la prise en charge de la mucopolysaccharidose de type VI.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 1^{er} octobre 2014 (CT-13567) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »