

INDICATION AMM

- Traitement à long terme des patients atteints du syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II, MPS II) (A)
Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les femmes hétérozygotes

AMM européenne

■ 08/01/2007

Avis de la transparence

■ 14/03/2007 ; 01/07/2015

Agrément aux collectivités

■ 29/06/2007

Liste en sus

■ 29/06/2007

SMR important à court terme. Traitement à visée substitutive. Traitement de première intention. Il n'existe pas d'alternative thérapeutique médicamenteuse. Le rapport efficacité/effets indésirables à moyen et long terme n'est pas établi.

Réévaluation 2015 : ASMR IV (mineure) compte-tenu de l'absence de données de qualité permettant de justifier de l'efficacité du traitement **au-delà de la première année** (ASMR II en 2007). « La Commission **regrette la piètre qualité des données du registre** (qui n'en est pas un) HOS et de l'étude ancillaire de l'étude HOS qui lui ont été soumises. Elle souhaite disposer de données, actualisées **dans un délai maximal de 2 ans** permettant d'évaluer l'intérêt thérapeutique d'Elaprase® **après un an de traitement**. Dans cette évaluation, elle sera très attentive à la qualité et à l'exhaustivité du recueil des données, en particulier pour les données d'efficacité cliniques et biologiques et de l'évolution de la prise en charge des patients. La Commission insiste pour que l'ensemble de ces données soient complètes et de qualité. »

Dans une **revue Cochrane** (da Silva et al. 2016, actualisation des revues conduites en 2011 et 2014) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'Elaprase® comparativement à d'autres types de prise en charge, une seule étude (Muenzer J et al, 2006 ; n=96) répondant aux critères a été retrouvée comparant le traitement par idursulfase au placebo. L'idursulfase s'est révélé **supérieur au placebo** sur les paramètres de capacité fonctionnelle, les volumes du foie et de la rate et l'excrétion urinaire des glycosaminoglycans, mais aucune donnée ne permet d'évaluer les effets sur la croissance, l'apnée du sommeil, la fonction cardiaque, la qualité de vie et la mortalité. Les auteurs soulignent que le traitement est plutôt bien toléré mais que des réactions liées à la perfusion ne sont pas à exclure : ils concluent que des études supplémentaires sont nécessaires.

Nouvelles données cliniques en 2015 = données de suivi à long terme (3 ans) de l'étude pivot TKT0243 ; étude HGT-ELA-038 (objectif principal = évaluer la tolérance chez les enfants de 5 ans et moins, l'évaluation de l'efficacité étant un critère secondaire) ; analyse post-hoc d'immunogénicité issue des études TKT024 et TKT-024EXT ; dernières données issues des PSUR.

Certaines données fournies par le laboratoire **n'ont pas pu être prises en compte par la HAS** du fait de leur méthodologie : registre observationnel HOS (rapport à 8 ans cumulés), étude ancillaire française de ce registre (rapport à 1 an) et analyses rétrospectives (Jones 2013 et Muenzer 2011) ; analyse rétrospective des dossiers médicaux de 22 cas de patients (Lampe 2014).

EMA/PRAC/383579/20/02/2014 - Les enfants dont le génotype comporte une **délétion totale/un grand réarrangement** ont une forte probabilité de développer des **anticorps, y compris des anticorps neutralisants**. Comparés aux patients présentant une mutation faux-sens, les patients ayant un tel **profil génotypique** ont une probabilité de **réactions liées à la perfusion plus élevée et une tendance à présenter une réponse atténuée, telle qu'évaluée par une diminution des glycosaminoglycans urinaires et des volumes hépatique et splénique**. La prise en charge des patients doit être décidée au cas par cas.

Juillet 2016 : publication d'un nouveau **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)** concernant les mucopolysaccharidoses élaboré par les Filiales de Santé Maladies Rares G2M: l'efficacité de l'Idursulfase a été montrée sur le test de marche de 6 minutes, la réduction du volume de la rate et du foie, la fréquence des infections respiratoires et la diminution de l'excrétion urinaire des GAGs. Par contre, il n'y a pas de passage de l'enzyme à travers la barrière hémato-méningée, empêchant son action au niveau neurologique avec aggravation progressive des troubles neurologiques, du handicap mental et des troubles du comportement qui sont souvent sévères

Pertinence scientifique : Guffon et al, 2009 ; Muenzer et al, 2006, 2011 ; Jones SA et al 2013; Scarpa M et al, 2011; Lampe et al, 2014 ; da Silva et al, 2016.

Références bibliographiques

da Silva EMK, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD008185.

Dr Nathalie Guffon, Dr Agnès Bloch-Zuppan, La mucopolysaccharidose de type II - Maladie de Hunter, Octobre 2009. www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MucopolysaccharidoseType2-FRfrPub131v01.pdf

Jones SA, Parini R, Harmatz P et al ; HOS Natural History Working Group on behalf of HOS Investigators. The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab*. 2013 May;109(1):41-8.

Lampe C, Bosserhoff AK, Burton BK et al, Long-term experience with enzyme replacement therapy (ERT) in MPS II patients with a severe phenotype: an international case series. *J Inher Metab Dis*. 2014 Sep;37(5):823-9.

Muenzer J, Wraith JE, Beck M et al, A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006 Aug;8(8):465-73.

Muenzer J, Beck M, Giugliani R et al, Idursulfase treatment of Hunter syndrome in children younger than 6 years: results from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med*. 2011 Feb;13(2):102-9.

Scarpa M, Almássy Z, Beck M et al ; Hunter Syndrome Europea Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 7;6:72.