

**INDICATION AMM**

- Traitement de la mucopolysaccharidose<sup>1</sup> de type IV A (syndrome de Morquio A, MPS IV A) chez les patients de tous âges. (A)

<b>AMM</b>	■ 28/04/2014
<b>HAS / Avis CT</b>	■ <a href="#">01/10/2014</a>
<b>Agrément aux collectivités</b>	■ <a href="#">24/03/2015</a>
<b>Inscription liste en sus</b>	■ <a href="#">24/03/2015</a>

**SMR important / ASMR III modérée.** Traitement à visée substitutive et de première intention. Rapport efficacité/effets indésirables important. Pas d'alternative thérapeutique. Les données disponibles des essais cliniques, notamment une amélioration clinique en termes de périmètre de marche, et biologique, observées à 24 semaines **ne permettent toutefois pas de quantifier l'impact** de cette spécialité en termes de **morbidité et de qualité de vie** par rapport à la prise en charge habituelle sur les atteintes ostéo-articulaires, cardiaques et pulmonaires.

**La CT** pose la question du **dépistage néonatal** de la maladie de Morquio qui bien que très rare, nécessite probablement une instauration précoce du traitement substitutif, ce qui serait facilité par le dépistage.

**Pertinence scientifique :**

Les **essais cliniques (n=235/6 essais cliniques ; phase 1/2 MOR-002, extension MOR- 100 ; phase 3 MOR-004 extension MOR-005)** ont porté sur l'évaluation de l'impact du traitement sur les manifestations systémiques de la MPS IV A dans plusieurs domaines, tels que **l'endurance, la fonction respiratoire, la rapidité de la croissance et la mobilité ainsi que le taux d'excrétion urinaire du KS.**

► **La sécurité d'emploi et l'efficacité** ont été évaluées dans une étude de **phase III (MOR-004/ NTC01275066 (Hendriksz 2014) (n=176)** (randomisé, en double aveugle et contrôlé vs placebo).

Le critère d'évaluation principal était la variation, par rapport à la valeur de référence, de la distance parcourue à **l'épreuve de marche de 6 minutes** comparé au placebo à la semaine 24. L'effet initial (semaine 24) sur **l'amélioration de l'endurance et la diminution durable du taux d'excrétion urinaire de KS s'est maintenu jusqu'à 156 semaines.**

**NB : Il est important d'instaurer le traitement le plus tôt possible chez l'enfant.** Le traitement peut être initié chez les enfants de < 5 ans, bien que cette population n'ait pas été incluse dans l'étude pivot.

► **Juillet 2016 : [PNDS concernant les mucopolysaccharidoses élaboré par les Filières de Santé Maladies Rares G2M](#)**

**Références**

FDA. Vimizim (elosulfase alfa) for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio A syndrome). BRIEFING DOCUMENT FOR THE ENDOCRINOLOGIC AND METABOLIC DRUGS ADVISORY COMMITTEE. 19/11/2013.

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM375127.pdf>

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

Harmatz, P, Giugliani, R, Schwartz, IV, Guffon, N *et al.* Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Mol Genet Metab 94[4], 469-475. 2008.

Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V *et al.* The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. Mol Genet Metab 109[1], 45-61. 2013.

Hendriksz, CJ, Al-Jawad, M, Berger, KI, Hawley, SM *et al.* Clinical overview and treatment options for nonskeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. J Inherit Metab Dis 36[2], 309-322. 2013.

Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR *et al.* Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. J Inherit Metab Dis. 2014 Nov; 37(6):979-90.

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

Montano, AM, Sukegawa, K, Kato, Z, Carozzo, R *et al.* Effect of 'attenuated' mutations in mucopolysaccharidosis IVA on molecular phenotypes of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. J Inherit Metab Dis 30[5], 758-767. 2007a.

Montano, AM, Tomatsu, S, Brusius, A, Smith, M *et al.* Growth charts for patients affected with Morquio A disease. Am J Med Genet A 146[10], 1286-1295. 2008.

Montano, AM, Tomatsu, S, Gottesman, GS, Smith, M *et al.* International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. J Inherit Metab Dis 30[2], 165-174. 2007b.

National MPS Society. A guide to understanding Morquio Syndrome Mucopolysaccharidosis (MPS) IV. 2008

Tomatsu, S, Montano, AM, Oikawa, H, Smith, M *et al.* Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. Curr Pharm Biotechnol 12[6], 931-945. 2011.

<sup>1</sup> Les **mucopolysaccharidoses** comprennent un ensemble de troubles du stockage lysosomal causés par un déficit en enzymes lysosomales spécifiques, nécessaires au catabolisme des glycosaminoglycanes (GAG). La MPS IV A se caractérise par l'absence ou une réduction marquée de l'activité N-acétylgalactosamine-6- sulfatase. La réduction ou l'absence d'activité sulfatase se traduit par l'accumulation de substrats de GAG, de **Kéراتane sulfate (KS)** et de **chondroïtine 6 sulfate (C6S)**, dans le compartiment lysosomal des cellules dans tout le corps. L'accumulation provoque des troubles cellulaires, tissulaires et organiques importants