

# Maladie de Hunter (MPS II) : une nouvelle enzymothérapie

jeudi 17 octobre 2013, par [Denis LE BASTARD](#)

La maladie de Hunter (MPS II ou Mucopolysaccharidose de type II) est due au déficit d'une enzyme lysosomale appelée iduronate-2-sulfatase (IDS). Comme la plupart des maladies lysosomales, les atteintes sont multiples et la sévérité de la maladie très variable implique ou non des troubles neurologiques graves. Plus d'informations en cliquant sur [maladie de Hunter](#).

## Un traitement actuellement disponible

Cette maladie bénéficie actuellement d'une enzymothérapie substitutive, traitement spécifique consistant à perfuser par voie intraveineuse l'enzyme qui fait défaut. L'enzyme (iduronate-2-sulfatase (IDS)) est produite industriellement grâce à des cellules en culture dans lesquelles le gène correspondant à l'enzyme a été introduit. Ces cellules sécrètent l'enzyme dite recombinante qui est extraite et purifiée du milieu de culture pour être ensuite administrée aux malades (idursulfase, nom commercial : Elaprase® du laboratoire Shire).

En Corée, le laboratoire Green Cross Corp. a choisi de développer une seconde enzyme recombinante pour la maladie de Hunter, l'idursulfase beta dont le nom commercial est Hunterase®. Le but annoncé est de pouvoir proposer une seconde alternative aux malades.

Disposer de deux traitements présentent pour les patients plusieurs intérêts. meilleure acceptation de l'un ou l'autre, assurance en cas de problème sur la production d'un traitement de disposer d'une solution de rechange ...

## Pour comprendre, rappel sur la réglementation des médicaments orphelins

Dans les années 1980 à 2000, afin d'inciter les laboratoires pharmaceutiques à investir dans le développement de thérapies pour des maladies rares, les autorités de Santé Publique ont progressivement mis en place une législation spécifique pour les médicaments dits orphelins (médicaments développés pour des maladies rares). Les Etats-Unis ont été les pionniers avec la signature en 1983, de l'Orphan Drug Act'. Parmi les mesures spécifiques accordées, une période d'exclusivité de commercialisation (permettant un retour sur investissement), plus ou moins importante selon les pays, est garantie dans une maladie donnée pour un type de traitement. Pour les Etats-Unis la période d'exclusivité est de 7 ans après l'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ; en Australie elle est de 5 ans et en Europe de 10 ans.

Bénéficiant de la fin de l'exclusivité, le laboratoire Green Cross Corp. a choisi de développer une seconde enzyme recombinante pour la maladie de Hunter, l'idursulfase beta dont le nom commercial est Hunterase®.

Ce basant sur les résultats d'un essai clinique de phase I/II (voir plus bas), les autorités coréennes ont donné un accord de commercialisation pour leur pays au début de l'année dernière.

L'exclusivité de 7 ans accordée en juillet 2006 par la FDA (Agence américaine du médicament) à Shire pour l'Elaprase® vient donc de prendre fin pour les Etats-Unis. Le laboratoire coréen, après avoir obtenu en février de cette année par la FDA, une désignation de médicament orphelin pour leur produit, souhaite désormais mener aux USA un essai clinique de phase III afin de confirmer l'efficacité de leur traitement et ainsi soumettre une demande d'AMM.

En Europe, Shire qui a obtenu l'AMM pour Elaprase® en janvier 2007, garde une exclusivité jusqu'en

2017.

### **Hunterase® ; Résultats de l'essai clinique de phase I/II**

Cette étude, menée à Séoul en Corée du Sud, avait pour but de montrer l'innocuité et l'efficacité de l'idursulfase beta (Hunterase®). L'ensemble des malades qui ont participé à cet essai, avait au préalable reçu un traitement par Elaprase® d'environ 15 mois suivi d'une interruption de 15 jours avant de débiter l'essai.

Trente et un malades âgés entre 6 et 35 ans ont été répartis en 3 groupes ; ceux du premier groupe recevaient un traitement par Elaprase® à la dose de 0,5 mg/kg/semaine (dosage correspondant à l'AMM), ceux du second groupe recevaient l'idursulfase beta (Hunterase®) à la dose de 0,5mg/kg/semaine et ceux du troisième groupe recevaient l'idursulfase beta à la dose de 1 mg/kg/semaine. L'étude a duré 24 semaines à l'issue de laquelle, l'ensemble des malades reprenait le traitement par Elaprase® (seul traitement autorisé à cette époque).

Le critère premier d'évaluation était la réduction des GAGs urinaires (Glycosaminoglycanes en surcharge dans les mucopolysaccharidoses). Une réduction a été observée pour l'ensemble des trois groupes avec un taux dès la 4ème semaine relativement identique et proche de la normale pour les 2 premiers groupes et normalisé pour le troisième groupe (1 mg/kg/semaine de traitement). Le laboratoire coréen soulignait une efficacité plus grande pour leur traitement en se basant sur un pourcentage plus important de réduction. Cependant, cette analyse est critiquable de par le fait que les groupes n'avaient pas tous le même niveau de taux de GAGs urinaires en début d'étude.

Les critères secondaires reposaient sur l'évaluation de l'endurance, des fonctions cardiaques et des mobilités articulaires. Là encore les résultats sont présentés en % de variation par rapport aux valeurs obtenues en début d'essai. Les groupes n'étant pas toujours homogènes, il est difficile de pouvoir réellement les comparer entre eux et d'indiquer si cette nouvelle enzymothérapie apporte un plus à court terme.

Cependant cette étude démontre des bénéfices dans les différents groupes traités ce qui a conduit les autorités de santé coréenne à accorder une autorisation de commercialisation pour Hunterase®. Le laboratoire a exprimé le souhait de poursuivre avec des essais cliniques de phase III, afin de renforcer ses résultats d'efficacité.

Delphine Genevaz  
Responsable scientifique VML