

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
8 mars 2017***Date d'examen par la Commission : 22 février 2017****laronidase*****ALDURAZYME 100 U/ml, solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon (CIP : 3400956491711)**

Laboratoire GENZYME S.A.S.

Code ATC	A16AB05 (enzyme)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande de la Commission, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« ALDURAZYME est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type I (MPS I ; déficit d'α-L-iduronidase), afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie. »

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les résultats de la phase d'extension de l'étude de phase III et les résultats d'études observationnelles en faveur d'une stabilisation de la fonction respiratoire, de l'endurance, de la qualité du sommeil et de la qualité de vie chez des patients atteints d'une forme intermédiaire ou atténuée de MPS I, • la place d'ALDURAZYME recommandé dès le diagnostic chez tous les patients atteints d'une MPS I éligibles ou non à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, • l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients non éligibles à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, • malgré les limites du traitement, <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de passage de la barrière hémato-encéphalique et donc d'effet neurologique et cognitif, - le peu d'efficacité sur les manifestations ostéo-articulaires, les valvulopathies et les manifestations ophtalmiques de la maladie (opacités cornéennes et rétinopathies), - les contraintes pratiques liées à son administration qui nécessite une ½ journée d'hospitalisation hebdomadaire, • et le faible niveau de preuve méthodologique des données. <p>ALDURAZYME conserve une amélioration du service médical rendu importante de (niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la MPS I.</p>
ISP	Laronidase a un impact sur la santé publique dans cette indication
Recommandations de la Commission	<p>► Demandes de données La Commission souhaite que des données concernant l'évolution clinique des patients traités par ALDURAZYME soient recueillies dans le cadre de la cohorte française RADICO-MPS I.</p> <p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission recommande que tout moyen permettant l'administration d'ALDURAZYME à domicile soit mis en œuvre.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	10 juin 2003 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	A Voies digestives et métabolisme A16 Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16A Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AB Enzymes A16AB05 Laronidase

02 CONTEXTE

ALDURAZYME est une forme recombinante de l'alpha-L-iduronidase humaine ayant obtenu une AMM sous circonstances exceptionnelles en juin 2003 pour le traitement enzymatique substitutif des patients ayant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type I.

Dans son avis d'inscription du 25 février 2004, la commission de la Transparence a considéré que le SMR d'ALDURAZYME était important et qu'il apportait une ASMR importante (II) dans la prise en charge thérapeutique de la MPS I. Elle a également demandé à obtenir les résultats des études complémentaires demandées dans le cadre de l'ampliation d'AMM et souhaité la mise en place d'un suivi à long terme des patients traités par ALDURAZYME.

Le présent avis repose sur l'évaluation de ces données complémentaires.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ALDURAZYME est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type I (MPS I ; déficit d'α-L-iduronidase), afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par ALDURAZYME doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de MPS I ou d'autres maladies métaboliques héréditaires. L'administration d'ALDURAZYME doit être effectuée dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales.

Posologie

Le schéma posologique recommandé pour ALDURAZYME est de 100 U/kg de poids corporel, administrées une fois par semaine.

(...)

Mode d'administration

ALDURAZYME doit être administré par perfusion intraveineuse.

La vitesse de perfusion initiale de 2 U/kg/h peut être progressivement augmentée toutes les quinze minutes, si la perfusion est bien tolérée, jusqu'à un maximum de 43 U/kg/h. Le volume total de l'administration doit être délivré en environ 3 à 4 heures. »

05 BESOIN MEDICAL

La mucopolysaccharidose de type I (MPS I) est une maladie de surcharge lysosomale à transmission autosomique récessive due à un déficit en alpha-L-iduronidase. Le déficit en alpha-L-iduronidase provoque l'accumulation lysosomale progressive de deux glycosaminoglycanes, le dermatane sulfate et l'héparane sulfate, et entraîne des dysfonctionnements tissulaires et organiques multisystémiques.

L'incidence de la MPS I est estimée en France à environ 8 à 10 nouveaux cas par an. En l'absence de donnée épidémiologique précise, le nombre actuel de patients atteints de MPS I en France est estimé entre 100 et 150.

L'expression clinique de la MPS I est extrêmement variable. Historiquement, trois phénotypes étaient classiquement distingués :

- la forme la plus sévère ou maladie de Hurler : débutant avant l'âge de un an et caractérisée par une dysmorphie, une organomégalie, une dysostose multiple, une atteinte cardio-respiratoire, une stagnation puis régression psychomotrice. En l'absence de traitement, le décès survient dans la première décennie ;
- la forme intermédiaire ou maladie de Hurler-Scheie : l'atteinte intellectuelle est modérée, il n'y a pas de régression psychomotrice. Le décès survient avant l'âge de 25 ans ;
- la forme la plus atténuée ou maladie de Scheie : le diagnostic est plus tardif, il n'y a pas d'atteinte intellectuelle. Elle est compatible avec une survie prolongée. Le pronostic vital est conditionné par l'atteinte cardiorespiratoire.

Il existe en fait un continuum entre ces différentes présentations cliniques.

La MPS I nécessite une prise en charge multidisciplinaire et globale adaptée à chaque patient. Il existe actuellement deux traitements spécifiques :

- la transplantation de cellules souches hématopoïétiques qui est un traitement de choix chez les patients atteints d'une forme sévère de MPS I âgés de moins de 2,5 ans ayant un quotient de développement supérieur à 70. La TCSH est à visée curative, elle permet de préserver le développement intellectuel des enfants mais est associée à un risque de morbi-mortalité non négligeable ;
- le traitement enzymatique de substitution par laronidase qui a un effet sur les manifestations somatiques de la maladie.

Le besoin médical n'est que partiellement couvert.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun autre médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement enzymatique substitutif (TES) de la MPS I.

06.2 Compareteurs non médicamenteux

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) est le traitement de choix chez les patients atteints d'une forme sévère de MPS I âgés de moins de 2,5 ans ayant un quotient de développement supérieur à 70.

► Conclusion

La TCSH est le comparateur cliniquement pertinent de laronidase pour les patients éligibles. Pour les patients non éligibles à la TCSH, il n'existe pas d'alternative thérapeutique à laronidase.

07 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION¹

Date de l'avis (motif de la demande)	25 février 2004 (inscription collectivités)
Indication	« ALDURAZYME est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type I (MPS I ; déficit d'α-L-iduronidase), afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie. »
SMR	Important
ASMR (libellé)	ASMR importante (II) dans le cadre de la prise en charge thérapeutique de la MPS I
Recommandations	« L'EMEA a demandé, lors de l'ampliation de l'AMM, qu'une étude évaluant l'efficacité et la tolérance chez les enfants de moins de 5 ans soit réalisée et que l'étude de phase III soit poursuivie afin d'obtenir des données sur une période totale de 4 ans. La Commission souhaite obtenir les résultats de ces études dès qu'ils seront disponibles et souhaite un suivi à long terme des patients chez qui ce produit sera utilisé. »

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Données du précédent avis de transparence (25 février 2004)

L'évaluation de l'inscription au remboursement d'ALDURAZYME a principalement reposé sur les résultats de deux études cliniques :

Une étude de phase III² :

Cette étude ouverte non comparative visait à évaluer la tolérance et l'efficacité de laronidase chez 10 patients atteints de MPS de type I âgés entre 5 et 22 ans. La posologie était de 100 U/kg/semaine, administrées en perfusion IV. Un amendement au protocole a autorisé la prolongation de l'étude à 152 semaines.

Les critères d'évaluation principaux étaient la réduction de l'hépatomégalie à la 104^{ème} semaine et la diminution de l'excrétion urinaire de glycosaminoglycanes (GAG)

A la 104^{ème} semaine, l'ensemble des patients évalués (9/9) avait un volume hépatique normalisé. Une normalisation splénique n'a été notée que chez 1 seul patient. Les excréctions de GAG urinaires ont diminué de plus de 50 % chez l'ensemble des patients.

¹ Haute Autorité de Santé, "Avis de la Commission de la Transparence - ALDURAZYME," 2004.

² E. D. Kakkis, J. Muenzer and et al., "Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I," N Engl J Med, vol. 344, no. 3, pp. 182-8, 2001.

Une étude de phase III³ :

Cette étude randomisée, en double aveugle versus placebo visait à évaluer l'efficacité et la tolérance de laronidase pendant 26 semaines chez 45 patients atteints de MPS de type I âgés de 6 à 43 ans avec un âge moyen de 15,5 ans. Compte-tenu de leur l'âge et de leur tableau clinique, 44 patients étaient considérés comme présentant une forme atténuée (37 Hurler-Scheie et 7 Scheie) et 1 patient une forme sévère Hurler. La posologie a été de 100 U/kg/semaine administrées en perfusion IV. L'étude a été suivie d'une phase d'extension en ouvert de 24 semaines.

Les critères d'évaluation principaux étaient la capacité vitale forcée et la distance de marche parcourue au test de 6 minutes.

Laronidase a été plus efficace que le placebo sur la capacité vitale forcée mais il n'a pas été constaté d'augmentation significative de la distance parcourue pendant le test de marche de six minutes. Laronidase a été associé à une diminution significative du volume hépatique et des taux urinaires de GAG. Les variations de l'index de handicap CHAQ/HAQ⁴ ont été minimales et la différence entre les deux groupes, non significative. Il n'a pas été observé d'amélioration significative de la flexion de l'épaule dans le groupe laronidase.

Tous les patients ont été inclus dans l'étude d'extension réalisée en ouvert pendant 24 semaines avec un traitement unique par la laronidase. Après 50 semaines de traitement, une amélioration statistiquement significative de la fonction pulmonaire et de la capacité déambulatoire ont été observées.

Au cours de l'étude, 32 % des patients ont eu une réaction associée à la perfusion intraveineuse, majoritairement d'intensité modérée. Au total, 24 patients/32 ont développé des anticorps IgG contre laronidase entre la 4^{ème} et la 16^{ème} perfusion.

08.2 Nouvelles données

Les nouvelles données présentées dans cet avis sont :

- une étude de phase II de 52 semaines réalisée chez 20 patients de moins de 5 ans atteints d'une forme sévère de MPS I pour la majorité d'entre eux (16/20) ;
- la phase d'extension de 3,5 ans de l'étude de phase III ;
- les résultats d'une cohorte internationale de suivi de patients atteints de MPS I ;
- une synthèse des principales données bibliographiques publiées depuis 2004.

8.2.1 Etude de phase II chez l'enfant de moins de 5 ans

8.2.1.1 Méthodes

Il s'agit d'une étude de phase II en ouvert visant à évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de laronidase chez des patients atteints de MPS I âgés de moins de 5 ans.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Enfant naïf de tout traitement par laronidase ;
- Age inférieur à 5 ans à l'initiation du traitement ;

³ J. E. Wraith, L. A. Clarke and et al., "Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase)," J Pediatr, vol. 144, no. 5, pp. 581-8, 2004.

⁴ L'index de handicap CHAQ/HAQ, à l'aide d'une échelle de 0 à 3 (0 absence de handicap et 3 un handicap maximum), est utilisé pour mesurer l'indépendance du patient dans les activités de la vie quotidienne. Cet index correspond au cumul de score de 8 catégories : l'habillage/la toilette, se lever, le repas, la marche, l'hygiène, atteindre et attraper un objet, la préhension et les activités quotidiennes.

- Diagnostic de MPS I confirmé par une activité enzymatique leucocytaire ou fibroblastique de l'α-L-iduronidase < 10 % de la valeur normale et confirmation génotypique du diagnostic clinique.

Laronidase a été administré à la dose de 100 U/kg de poids corporel (environ 0,58 mg/kg) par voie intraveineuse (IV) sur une durée approximative de 4 heures hebdomadaires pendant 52 semaines.

L'objectif principal était le recueil des événements indésirables et de données pharmacocinétiques. L'évaluation de l'efficacité de laronidase était un objectif secondaire.

8.2.1.2 Résultats

Population de l'étude :

Au total, 20 patients ont été inclus. La majorité d'entre eux (16/20 ; 80 %) avaient une forme sévère (Hurler) et 20 % (4/20) une forme intermédiaire (Hurler-Scheie). Leur âge médian à l'inclusion était de 3 ans (min. : 0,5 ; max : 5,1).

Sur les 20 patients inclus, 18 (90 %) ont terminé l'étude, 2 patients sont décédés (cause non liée au traitement).

Résultats d'efficacité :

- Sur l'excrétion des GAG urinaires : les taux de GAG urinaires ont diminué de façon importante au cours des premières semaines de traitement pour atteindre un plateau après la 13^{ème} semaine. Le pourcentage moyen de diminution du taux des GAG urinaires était de 61 % chez les patients ayant terminé l'étude (16 patients).
- Sur l'hépatomégalie : une normalisation du volume du foie a été constatée (examen physique par palpation) chez 9/18 (50 %) patients.
- Sur la qualité du sommeil : une évaluation globale des résultats du sommeil (index d'apnée-hypopnée) a montré une amélioration chez 5/15 (33 %) patients, une stabilisation chez 5/15 (33 %) patients et une aggravation chez 5/15 (33 %) patients (aggravation légère pour 3 patients, modérée pour 1 patient et marquée pour 1 patient).
- Sur la fonction cardiaque : à la fin de l'étude, la fraction d'éjection était normale chez 17/18 (94 %) patients et légèrement diminuée chez 1/18 (6 %) patient.
- Sur la croissance : une augmentation du Z-score moyen de la taille par rapport à la taille normale pour l'âge a été observée entre l'inclusion et 1 an de traitement ($-1,6 \pm 1,91$ vs $-2,3 \pm 1,85$).
- Sur le développement cognitif : l'évaluation exploratoire du développement intellectuel a montré des pentes de développement plus fortes chez les 4 patients de moins de 2,5 ans (traités plus précocement). Les pentes étaient similaires à celles observées chez des enfants normaux de même âge. Cela n'était pas le cas chez les patients avec une forme sévère (MPS I H) plus âgés pour lesquels le développement cognitif atteignait déjà un plateau à l'inclusion dans l'étude, maintenu pendant toute la durée de l'étude.
- Aucune modification des examens des tympans et des examens ophtalmiques n'a été observée.
- Aucun patient n'a nécessité une supplémentation en oxygène ou une aide ventilatoire de type CPAP ou BiPAP.
- Selon l'évaluation globale des investigateurs, 17/18 (94 %) des patients ayant terminé l'étude ont présenté une amélioration clinique, modérée pour 6 patients et légère pour 11 patients après un an de traitement par laronidase et un patient n'a montré aucun changement.

8.2.2 Etude d'extension de 3,5 ans de l'étude de phase III (ALID-006-01)⁵

Les 45 patients inclus dans l'étude de phase III en double aveugle ont participé à l'étude d'extension.

⁵ L. Clarke, J. E. Wraith and et al., "Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I," *Pediatrics*, vol. 123, no. 1, pp. 229-40, 2009.

L'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de laronidase à long terme (182 semaines) chez des patients atteints de MPS I ayant été précédemment inclus dans l'étude de phase III en double aveugle versus placebo (ALID-003-99).

Parmi les 45 patients ayant participé à la phase initiale en double aveugle, 40 patients (89 %) ont terminé la phase d'extension et ont reçu au moins 80 % des perfusions prévues.

Pour rappel, à l'inclusion, les patients étaient âgés de 6 à 43 ans avec un âge moyen de 15,5 ans. Compte-tenu de leur âge et de leur tableau clinique, 44 patients étaient considérés comme ayant une forme atténuée (37 Hurler-Scheie et 7 Scheie) et 1 patient une forme sévère Hurler.

Résultats d'efficacité :

- Sur la fonction respiratoire : dans le groupe laronidase/laronidase (LA/LA), l'amélioration de la capacité vitale forcée (CVF) de 36 % (+0,29 L) observée pendant la phase double aveugle a été maintenue pendant la phase d'extension. Dans le groupe placebo/laronidase (P/LA), il a été observé une amélioration de 15 % (+0,16L).
- Sur l'endurance : avant traitement par laronidase, la distance médiane parcourue par les patients lors du test de marche de 6 minutes (TM6M) était de 348 mètres (14 à 591 mètres) dans le groupe LA/LA et 405 mètres (30 à 505 mètres) dans le groupe P/LA ; à l'inclusion dans l'étude 31 % utilisaient un fauteuil roulant ou un déambulateur pendant une partie de la journée. La distance médiane parcourue au TM6M a été de + 53,5 m dans le groupe LA/LA et + 30 m dans le groupe P/LA après 4 ans et 3,5 ans de traitement respectivement. Au total, à la fin de l'étude, 78 % des patients (31/40) avaient une mobilité améliorée ou stabilisée par rapport à l'inclusion.
- Sur l'hépatomégalie : à la fin de l'étude, le volume du foie était normal pour 86 % (19/22) des patients du groupe LA/LA et 65 % (15/23) des patients du groupe P/LA, soit au total 75 % des patients (34/45).
- Sur la qualité du sommeil : chez les 16 patients qui présentaient des apnées nocturnes anormales à l'inclusion et qui ont participé à l'ensemble de la phase d'extension, une amélioration a été observée chez 10 patients, une stabilisation chez 4 patients et une aggravation chez 2 patients.
- Sur la qualité de vie : l'index de handicap CHAQ/HAQ4 a été diminué en moyenne de - 0,43 dans le groupe LA/LA et de - 0,26 dans le groupe P/LA. Au total, 96 % (30/31) avaient un score CHAQ MPS I amélioré ou stabilisé et 1 patient avait un score aggravé.
- Sur la mobilité articulaire : l'amplitude articulaire des épaules (flexion : +13,1° à +18,3 ; extension : +8,6° à +9,2°) et des genoux (flexion : +13,5° à +4,2° ; extension : +7,9° à +4,4°) est restée stable, respectivement dans le groupe LA/LA et P/LA, pendant la phase d'extension.
- Sur l'excrétion des GAG urinaires : l'excrétion des GAG urinaires a été diminuée de 66 % dans le groupe LA/LA et 77 % dans le groupe P/LA, alors qu'une augmentation de 47 % avait été notée dans le groupe placebo pendant la phase double aveugle.
- Sur la fonction cardiaque et l'acuité visuelle : à l'inclusion, tous les patients avaient une fonction cardiaque normale, aucune détérioration significative n'a été observée jusqu'à la fin de l'étude. Il en est de même pour l'acuité visuelle qui n'était pas significativement diminuée à l'inclusion et est restée stable au cours de l'étude.

8.2.3 Etude de cohorte internationale de suivi des patients atteints de MPS I

8.2.3.1 Méthodes

Une étude de cohorte observationnelle de patients atteints de MPS I a été mise en place par le laboratoire à la demande des autorités de santé.

Les objectifs principaux de cette étude sont :

- évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme de laronidase ;
- caractériser et décrire la population des patients atteints de MPS I dans son ensemble, incluant la variabilité, la progression, l'histoire naturelle de la MPS I et son évolution sous les différents traitements ;

- aider la communauté médicale à développer des recommandations pour le suivi des patients et l'optimisation de leur prise en charge.

Tout patient dont le diagnostic de MPS I a été confirmé par la démonstration biochimique d'un déficit de l'activité enzymatique de l'alpha-L-iduronidase ou par l'existence d'une mutation du gène codant pour l'alpha-L-iduronidase pouvait être inclus.

Le premier patient a été inclus en 2003. Cette cohorte est prévue pour une durée minimale de 15 ans. Trente-trois pays dont la France y participent.

Les résultats présentés sont issus du rapport 2015 incluant des données jusqu'en février 2015.

8.2.3.2 Résultats

a) Population incluse

Au total, 1 087 patients ont été inclus par 176 médecins/centres. Le plus grand nombre de patients a été inclus en Europe (45 %) et en Amérique du nord (36 %). En France, 85 patients ont été inclus par 4 centres soit 8 % des patients inclus dans l'étude.

Parmi eux, 654 patients (60 %) ont une forme considérée comme sévère (Hurler), 237 (22 %) une forme intermédiaire (Hurler-Scheie), 128 (12 %) une forme atténuée (Scheie ; la donnée concernant le phénotype n'était pas disponible pour 68 patients). L'âge médian des patients au dernier suivi était de 10 ans (min. : 0,2 ; max 65).

L'âge de survenue des symptômes, du diagnostic et d'initiation du traitement est très hétérogène d'un patient à l'autre y compris au sein d'un même groupe phénotypique :

- Pour les phénotypes sévères (Hurler) : l'âge médian des premiers symptômes était de 0,6 an (min. : 0 ; max. : 11), l'âge médian du diagnostic, 1 an (min. : 0 ; max. : 24) et l'âge médian d'initiation du traitement 1,5 ans (min. : 0 ; max. : 31).
- Pour les phénotypes intermédiaires (Hurler-Scheie) : l'âge médian des premiers symptômes était de 1,8 an (min. : 0 ; max. : 35), l'âge médian du diagnostic, 4 ans (min. : 0 ; max. : 42) et l'âge médian d'initiation du traitement 7,9 ans (min. : 0 ; max. : 57).
- Pour les phénotypes atténués (Scheie) : l'âge médian des premiers symptômes était de 5,3 ans (min. : 0 ; max. : 34), l'âge médian du diagnostic, 9,4 ans (min. : 0 ; max. : 54) et l'âge médian d'initiation du traitement 16,9 ans (min. : 3 ; max. : 63).

Au dernier suivi, un arrêt de participation a concerné 250 patients dont 242 en raison d'un décès.

b) Traitements reçus

Au total,

- 766 (70 %) patients ont reçu une TES par laronidase (203 [27 %] ont bénéficié d'une TCSH, 563 [73 %] sans TCSH associée),
- 205 (19 %) patients ont bénéficié uniquement de la greffe,
- 116 (11 %) patients n'ont reçu aucun traitement spécifique.

Laronidase a été administré à 59 % des patients avec un phénotype sévère Hurler, 91 % des patients Hurler-Scheie et 89 % des patients Scheie.

ALDURAZYME sans TCSH :

Au total, 504 patients ont été traités par laronidase entre l'inclusion et le dernier suivi avec une médiane de suivi 47,6 mois (4 ans environ). La dose médiane était de 0,58 mg/kg/semaine (100 U/kg) et est restée stable au cours du suivi. Au dernier suivi, 95 % (n = 463) des patients avaient reçu laronidase une fois par semaine et 5 % (n = 23) des patients toutes les deux semaines. Une interruption du traitement a été rapportée chez 86 patients (définie comme une interruption d'au moins un mois avec une reprise par la suite).

TCSH associée au traitement par ALDURAZYME :

Sur les 194 patients ayant reçu laronidase associée à la greffe, la majorité (n = 170 ou 88 %) a reçu laronidase en premier dont 36 % (70/194) entre 3 et 6 mois avant la procédure de greffe, 36 % (69/194) moins de 3 mois avant la greffe et 28 % (31/170) entre 6 mois et 3 ans avant la greffe.

Les autres patients (n = 24 ou 12 %) ont bénéficié d'une greffe avant de recevoir laronidase, 1 % (2/194) dans les 3 à 6 mois post greffe, 2 % (4/194) entre 1 et 3 ans après la greffe, 1 % (2/194) entre 3 et 5 ans après la greffe et 8 % (16/194) 5 ans ou plus après la greffe.

L'âge au premier traitement était compris entre 0,1 et 5 ans.

TCSH seule

Au total, 205 patients ont bénéficié uniquement de la TCSH dont 162 (79 %) avant 2003, année de disponibilité de laronidase.

c) Evolution de la maladie sous ALDURAZYME

L'analyse de l'efficacité définie dans le plan d'analyse statistique repose principalement sur la comparaison des deux populations suivantes :

- la population « laronidase » correspondant aux données des patients traités par laronidase (766 patients) ;
- la population « histoire naturelle » correspondant aux données des patients avant tout traitement spécifique laronidase et/ou TCSP ou jamais traités (1 086 patients). Ainsi, pour un patient traité par laronidase, les éventuelles données disponibles dans l'étude avant l'initiation de laronidase sont incluses dans la population « histoire naturelle » et les données collectées après l'initiation de laronidase sont incluses dans la population « laronidase ».

Ces deux groupes sont extrêmement hétérogènes (niveau de sévérité de la maladie, âge, stade de progression...). Les résultats des comparaisons statistiques sont par conséquent difficilement interprétables et ne permettent pas d'évaluer l'impact du traitement par laronidase sur l'évolution de la maladie.

Les principaux résultats dans la population « laronidase » portant sur des critères d'efficacité sont les suivants :

- Sur la fonction respiratoire : le % de la CVF attendue est resté stable (n = 207 ; pente -0,254 ; IC 95 % [-1,054 ; 0,0547]) ;
- Sur la mobilité : les scores de mobilité évalués à l'aide du questionnaire MPS I HAQ⁶ sont restés stables au cours du temps ;
- Sur l'hépatomégalie : chez les patients pour lesquels les données étaient disponibles (n = 23), le volume moyen hépatique anormalement élevé (3,6 % du poids corporel) à l'inclusion, a significativement diminué jusqu'à une valeur proche de la normale (2,7 % du poids corporel) au dernier suivi (médiane 23 mois) ;
- Sur les événements cardiovasculaires : une comparaison des groupes « laronidase » et « histoire naturelle » montre un allongement du délai de survenue d'une cardiomyopathie et/ou de valvulopathie dans le groupe « laronidase ». Ces résultats ne sont pas interprétables quant à l'effet propre de laronidase ;
- Sur les événements articulaires et squelettiques : une comparaison des deux groupes montre un allongement du délai de survenue d'une scoliose, cyphose, dysplasie de hanche et contracture articulaire dans le groupe « laronidase ». Ces résultats ne sont pas interprétables quant à l'effet propre de laronidase ;
- Sur la survie : aucune différence de survie n'a été observée entre les deux groupes, qui comportaient un nombre important de perdus de vue. Ces résultats ne sont pas interprétables quant à l'effet propre de laronidase.

⁶ Le questionnaire HAQ MPS I vise à évaluer la capacité des patients atteints de MPS I à réaliser les différentes activités de la vie quotidienne. Ce questionnaire comprend cinq domaines dont deux concernent la mobilité : le « Mobility Domain » dont les scores sont compris entre 0 et 10, le score le plus faible indiquant une meilleure réponse et donc moins de difficulté fonctionnelle et le « Mobility Proficiency Domain » dont les scores sont compris entre 0 et 100, le score le plus élevé indique une meilleure réponse (le moins de « incapable de faire ») et donc une meilleure capacité à réaliser des activités.

8.2.4 Autres données

Plusieurs articles concernant l'utilisation de laronidase chez des patients atteints de MPS I ont été publiés depuis 2004 :

- Des séries de cas cliniques dans des fratries ;
- Des séries de cas et études évaluant l'association de laronidase à la TCSH ;
- Des études d'optimisation de doses ;
- Une étude rétrospective visant à évaluer les effets à long terme de laronidase chez des patients ayant une forme atténuée de la maladie.

8.2.4.1 Séries de cas cliniques concernant des fratries

Il existe une grande hétérogénéité allélique avec plus de 100 mutations différentes dans la MPS I⁷. Au sein d'une fratrie, la mutation responsable du déficit de l'alpha-L-iduronidase étant identique, il est attendu une progression comparable de la maladie. Plusieurs publications décrivent l'évolution de la maladie entre des frères et sœurs mis sous traitement simultanément mais à différents stades dans la progression de la maladie du fait de leur différence d'âge permettant d'évaluer l'impact de la précocité du traitement :

Al Sannaa *et al.*⁸ ont publié en 2015 une série de cas cliniques de 20 patients issus de 7 fratries de 2 et de 2 fratries de 3. Les aînés ont été traités après l'apparition de signes cliniques significatifs et les cadets ont été traités pour la plupart avant une symptomatologie significative. L'âge médian au diagnostic dans les fratries était de 5,6 ans (min. : 1 ; max. : 9) pour les aînés (n = 10) et de 0,5 an (min. : 1 ; max. : 6,7) pour les cadets (n = 10). L'âge médian de l'initiation du traitement par laronidase était de 7,9 ans pour les aînés et de 1,9 ans pour les cadets.

L'amélioration ou la stabilisation des signes somatiques et des symptômes étaient plus marqués chez les frères et sœurs cadets. L'organomégalie présente à l'initiation du traitement a été améliorée chez la majorité des aînés et des cadets. Globalement, lorsque les signes cardiaques, musculo-squelettiques et cognitifs étaient absents ou légers à l'initiation du traitement par laronidase chez les plus jeunes, ces atteintes ne se développaient pas ou ne progressaient plus. La majorité des aînés avait un Z-score de la taille/longueur supérieur à 2 déviations standard en dessous de la moyenne. En revanche chez les plus jeunes, le Z-score de la taille était plus proche de la moyenne normale pour l'âge et le sexe.

Laraway *et al.*⁹, ont décrit plus en détail une fratrie de 3 frères et sœurs citée dans la publication de Al Sannaa *et al.* 2015, montrant que le nombre, la progression et la sévérité des atteintes étaient d'autant plus faibles que le traitement par laronidase était précoce.

Gabrielli *et al.*^{10,11} ont décrit à travers un autre cas de fratrie atteint d'une forme Hurler-Scheie, les bénéfices après 5 ans et 12 ans de suivi de l'initiation très précoce (5 mois chez le frère cadet et 5 ans chez la sœur aînée) du traitement par laronidase. Après 5 ans de traitement, le jeune frère ne présentait aucun signe de la maladie à l'exception d'une opacité cornéenne légère à partir de l'âge de 12 mois qui était restée stable. Après 12 ans de traitement, d'une intelligence normale (QI 116), il n'a développé qu'une dysostose multiple minime, une limitation légère de la flexion et extension des poignets, des 4ème et 5ème doigts et des chevilles, une insuffisance cardiaque légère

⁷ D. Lacombe and D. P. Germain. "Génétique des mucopolysaccharidoses," Archives de Pédiatrie, vol. 21, pp. S22-26, 2014.

⁸ N. A. Al-Sannaa et al. "Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships," Orphanet J Rare Dis., vol. 10, no. 1, p. 131, 2015.

⁹ S. Laraway et al. "Does early use of enzyme replacement therapy alter the natural history of mucopolysaccharidosis I? Experience in three siblings," *Molecular Genetics and Metabolism*, vol. 109, no. 3, pp. 315-6, 2013.

¹⁰ O. Gabrielli et al. "Enzyme-Replacement Therapy in a 5- Month-Old Boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up," *Pediatrics*, vol. 125, no. 1, pp. e183-7, 2010.

¹¹ O. Gabrielli et al. "12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment.," *BMC Med Genet*, vol. 17, p. 19, 2016.

stabilisée. Son opacité cornéenne est restée stable. Sa qualité de vie était normale. Après 5 ans de traitement, la sœur aînée était de taille normale 138 cm (90ème percentile) et le volume du foie et de la rate était normalisé, sa peau était moins épaisse, la flexion et l'extension des épaules étaient modérément améliorées et la dysostose multiple, la fonction cardiaque et l'opacité cornéenne avec une acuité visuelle normale de 10/10 étaient stabilisées. Après 12 ans de suivi, à l'âge de 17 ans, d'une intelligence dans les limites de la normale (QI 80), sa qualité de vie était considérée bonne. Elle mesurait 154 cm (10ème percentile) et sa dysmorphie faciale était restée modérée. Une progression des limitations articulaires proximales et distales en particulier les coudes, genoux et chevilles et l'apparition des doigts en griffe ont été notés. L'opacité cornéenne est restée inchangée mais des otites moyennes persistantes et récurrentes et une perte auditive étaient apparues depuis l'âge de 16 ans. Aucun trouble respiratoire et du sommeil n'était rapporté.

8.2.4.2 Association d'ALDURAZYME à TCSH

Plusieurs études rétrospectives et séries de cas cliniques ont été publiées concernant l'association de laronidase à la greffe de cellule souches hématopoïétiques chez les enfants atteints d'une forme sévère de MPS I. Ces publications sont résumées en annexe.

Il est désormais recommandé de débiter un traitement par laronidase avant la TCSH (cf. chapitre stratégie thérapeutique).

8.2.4.3 Etudes d'optimisation de dose

Une étude¹² a évalué l'efficacité sur la réduction de la surcharge lysosomale et le volume hépatique de quatre schémas posologiques chez 33 patients.

L'objectif était d'évaluer les quatre schémas posologiques suivants :

- 0,58 mg/kg par semaine (schéma posologique recommandé par l'AMM),
- 1,2 mg/kg par semaine,
- 1,2 mg/kg toutes les 2 semaines,
- 1,8 mg/kg toutes les 2 semaines.

Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les quatre schémas posologiques. Ces résultats ont montré que la posologie de 1,2 mg/kg toutes les 2 semaines pouvait être une alternative acceptable pour les patients ayant des difficultés à recevoir des perfusions hebdomadaires.

Cela a été également observé dans une étude rétrospective¹³ de 20 patients (9 Hurler-Scheie, 8 Scheie et 3 Hurler) suivis sur une durée médiane de 3,67 ans (min. : 1 ; max. : 9) au cours de laquelle la dose de 1,2 mg/kg toutes les deux semaines a été bien tolérée avec une efficacité similaire à celle observée à la dose recommandée par l'AMM.

8.2.4.4 Etude sur les effets à long terme d'ALDURAZYME chez des patients atteints d'une forme atténuée de MPS I

Laraway et al. ont publié en 2016¹⁴ une étude rétrospective portant sur 35 patients atteints de formes atténuées de MPS I (Hurler-Scheie ou Scheie) ayant initié un traitement par laronidase entre 2000 et 2009 et suivis à l'hôpital St-Mary de Manchester (Royaume-Uni).

¹² R. Giugliani *et al.*, A dose optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I., *Mol Genet Metab*, 2009;96(1):13-9

¹³ D. D. G. Horovitz *et al.*, "Alternative laronidase dose regimen for patients with mucopolysaccharidosis I: a multinational, retrospective, chart review case series," *Orphanet J Rare Dis*, vol. 11, no. 1, pp. 51. doi: 10.1186/s13023-016-0437-8., 2016.

¹⁴ Laraway S. *et al.* Outcomes of Long-Term Treatment with Laronidase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr*. 2016 Nov;178:219-226.

L'âge médian des patients à l'inclusion était de 11 ans (min. : 0,5 ; max. : 23,1). L'âge moyen de début des symptômes était de 4 ans (min. : 0,25 ; max. 9). La médiane de suivi des patients était de 6 ans (min. : 1 ; max. : 10). Trois patients sont décédés pendant la période d'étude.

Les principaux résultats étaient les suivants :

- Il a été observé une diminution des GAG urinaires 6 mois après l'initiation du traitement ($p < 0,001$). Cette diminution s'est maintenue tout au long de l'étude.
- La fonction pulmonaire (CVF), l'endurance (TM6M) et la croissance sont restés stables pendant l'ensemble du suivi.
- La fonction valvulaire mitrale est restée stable chez 65 % (22/34) des patients, s'est détériorée chez 32 % (11/34) des patients et améliorée chez 1 patient.
- La fonction valvulaire aortique est restée stable chez 65 % (22/34) des patients, s'est détériorée chez 29 % (10/34) des patients et s'est améliorée chez 2 patients.
- L'opacification cornéenne présente à l'inclusion chez l'ensemble des patients pour lesquels l'information était disponible, est restée stable chez 78 % (18/23) des patients, s'est détériorée chez 17 % (4/23) et améliorée chez 1 patient.
- L'acuité visuelle est restée stable chez 33 % (8/24) des patients et s'est améliorée chez 42 % (10/24) des patients.
- Les patients plus jeunes (<10 ans au début du traitement par laronidase) ont eu une fonction pulmonaire (CVF), une endurance et une croissance plus proche des normes de leur âge que les patients ayant débuté le traitement par laronidase plus tardivement (≥ 10 ans).

08.3 Effets indésirables

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données issues des études cliniques de phase I/II et III

Les principaux risques identifiés pendant le développement clinique de laronidase étaient des réactions associées à la perfusion et le développement d'anticorps IgG contre laronidase.

Au cours de l'étude de phase III, les réactions associées à la perfusion d'intensité légère à modérée ont été rapportées chez 53 % des patients. Dans la phase d'extension de l'étude, un patient a eu une réaction à la perfusion sévère qui a nécessité une trachéotomie.

Près de 97 % des patients traités pendant l'étude de phase III ont développé des anticorps IgG contre laronidase. La majorité des patients a présenté une séroconversion dans les trois mois après le début du traitement. A la fin de l'étude (ou au moment d'un retrait prématuré de l'étude), 13/45 patients ne présentaient aucun anticorps décelable par un test de radio-immunoprécipitation (RIP), dont 3 patients qui n'avaient jamais eu de séroconversion.

Au total, 60 patients inclus dans les études de phase 2 et 3 ont été soumis à des tests in vitro de recherche d'effets neutralisants. Quatre patients (trois dans l'étude de Phase 3 et un dans l'étude de Phase 2) ont présenté in vitro une inhibition marginale à légère de l'activité enzymatique de la laronidase, qui n'a pas semblé avoir d'impact sur l'efficacité clinique et/ou sur la réduction des GAGs urinaires.

8.3.1.2 Données issues de l'étude chez l'enfant de moins de 5 ans

Les événements considérés comme liés au traitement ont concerné 8/20 patients (40 %). Il s'agissait essentiellement de réactions associées à la perfusion. Globalement les réactions associées à la perfusion étaient d'intensité légère et ont pu être gérées par une réduction du débit de perfusion, une interruption temporaire de la perfusion ou l'administration d'antihistaminiques et/ou d'antipyrétiques.

8.3.2 Données post-commercialisation

Entre le début de la commercialisation (30 avril 2003) et le 30 avril 2015, environ 1 200 patients ont été traités par laronidase dans le monde.

Les principaux risques associés à laronidase restent les réactions associées à la perfusion et le risque d'immunogénicité déjà identifiés au cours du développement clinique. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'est intervenu depuis la commercialisation d'ALDURAZYME.

8.3.3 Immunogénicité et effet potentiel de la formation d'anticorps

D'après les données de la cohorte internationale MPS I, le taux de séroconversion a été de 87 % (313/360 patients) après une durée médiane de 131 jours ce qui est similaire à ce qui a observé lors des études cliniques. Au total, 40 % des patients avec un titre > 800 ont présenté une baisse d'anticorps (n = 113), 33 % une augmentation (n = 93) et 13 % une stabilisation (n = 36).

Une inhibition de l'activité enzymatique a été détectée chez 10/31 patients pour lesquels le test a été demandé.

L'analyse sur 213 patients n'a pas mis en évidence de relation entre le pourcentage de réduction des GAG urinaires et le titre en anticorps IgG.

08.4 Résumé & discussion

8.4.1 Efficacité de laronidase

En 2004, l'évaluation initiale d'ALDURAZYME dans le traitement de la MPS I reposait sur deux études :

- une étude de phase I/II portant sur 10 patients âgés entre 5 et 22 ans prolongée pendant 152 semaines ;
- une étude de phase III versus placebo portant sur 45 patients âgés entre 6 et 43 ans d'une durée de 26 semaines prolongée d'une phase d'extension en ouvert de 24 semaines.

La majorité des patients avaient une forme modérée (Hurler-Scheie, n = 45) ou atténuée (Scheie, n = 8) de MPS I.

Les principaux résultats observés au cours de l'étude de phase III comparativement au placebo ont été une amélioration de la fonction pulmonaire, une diminution des GAG urinaires et une normalisation du volume hépatique. Pendant la phase d'extension, le groupe initialement traité par laronidase a conservé une fonction pulmonaire et une endurance supérieures à celles du groupe initialement traité par placebo.

Les nouvelles données disponibles pour cet avis sont principalement :

- une étude de phase II de 52 semaines réalisée chez 20 patients de moins de 5 ans atteints d'une forme sévère de MPS I pour la majorité d'entre eux (16/20) ;
- la phase d'extension de 3,5 ans de l'étude de phase III ;
- les résultats d'une cohorte internationale de suivi de patients atteints de MPS I ;
- les données bibliographiques publiées depuis 2004.

Etude de phase II chez l'enfant de moins de 5 ans :

Les principaux résultats observés au cours des 52 semaines de l'étude ont été notamment :

- une diminution des GAG urinaires,
- une normalisation de l'hépatomégalie chez 9/18 (50 %) patients,
- une amélioration ou une stabilisation de la qualité du sommeil chez 10/15 (66 %) patients,
- une amélioration du z-score de la taille.

Selon l'évaluation globale des investigateurs, 17/18 (94 %) patients ayant terminé l'étude ont présenté une amélioration clinique, modérée pour 6 patients et légère pour 11 patients et un patient n'a montré aucun changement.

Phase d'extension de l'étude de phase III :

L'ensemble des 45 patients ayant participé à la phase double aveugle a été inclus dans l'étude d'extension en ouvert. Globalement, il a été observé un maintien des réponses observées pendant la phase double aveugle avec une stabilisation de la fonction pulmonaire, une amélioration ou une stabilisation de l'endurance et du syndrome d'apnée obstructive du sommeil et un maintien de l'amplitude articulaire des épaules et des genoux. Au total, 96 % (30/31) avaient un score de handicap CHAQ MPS I amélioré ou stabilisé et 1 patient avait un score aggravé.

Etude de cohorte internationale MPS I :

Au total, 1 087 patients atteints de MPS I (60 % Hurler, 22 % Hurler-Scheie, 12 % Scheie et 6 % de phénotype non connu) ont été inclus dans la cohorte et suivis en médiane 4 ans. Un total de 766 (70 %) patients a reçu un traitement par laronidase associé ou non à une TCSH, 205 (19 %) patients ont bénéficié uniquement de la greffe et 116 (11 %) patients n'ont reçu aucun traitement spécifique.

Il s'agit d'une source importante d'informations descriptives concernant les patients atteints de MPS I et leur prise en charge. Cependant, ces données ne permettent pas d'identifier l'effet propre de laronidase compte-tenu de la grande hétérogénéité des malades traités et non traités et des données manquantes.

8.4.2 Effets indésirables

Les principaux risques identifiés au cours du développement clinique de laronidase étaient des réactions associées à la perfusion et le développement d'anticorps IgG contre laronidase. Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'est intervenu depuis la commercialisation d'ALDURAZYME.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Deux recommandations principales existent concernant la prise en charge de la MPS I :

- un consensus international publié en 2009¹⁵,
- un consensus européen publié en 2011¹⁶.

En France, un protocole national de diagnostic et de soins concernant les mucopolysaccharidoses a également été publié en 2016¹⁷.

Actuellement, deux thérapeutiques spécifiques sont disponibles pour la MPS I :

- la transplantation de cellules souches hématopoïétiques ;
- le traitement enzymatique de substitution par laronidase.

Le choix du traitement est une décision multifactorielle qui doit être prise en concertation avec les familles par une équipe multidisciplinaire au sein des centres de référence ou de compétence dédiés aux maladies héréditaires du métabolisme ou lysosomales et éventuellement après avis du centre d'évaluation du traitement des mucopolysaccharidoses.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) :

La TCSH est à visée curative et permet en particulier de stabiliser l'atteinte neurologique des patients. Cependant, la mortalité et la morbidité ne sont pas négligeables même avec la technique actuellement recommandée de greffe de sang de cordon.

Actuellement, la TCSH est principalement indiquée chez les patients de moins de 2,5 ans avec une forme sévère de MPS I (signes cliniques et symptômes compatibles avec le phénotype Hurler et/ ou mutations génétiques exclusivement associées à un phénotype sévère). L'âge limite de 2,5

¹⁵ Muenzer, J. Wraith JE et al. Mucopolysaccharidosis and international consensus panel on the management and treatment of mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines *Pediatrics* 2009; 123:19-29.

¹⁶ de Ru MH, J. et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure, *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:55.

¹⁷ Haute Autorité de Santé. Mucopolysaccharidoses. *Protocole National de Diagnostic et de Soins*. 2016.

ans est basé sur la recommandation d'un consensus d'experts qui a considéré que jusqu'à cet âge une préservation des fonctions cognitives pouvait encore être possible en cas de succès de la greffe. Elle doit être réalisée dès que les conditions somatiques le permettent. Il est considéré que les enfants ayant déjà des manifestations cognitives (un quotient de développement < 70), ne tireront pas autant de bénéfice de la TCSH.

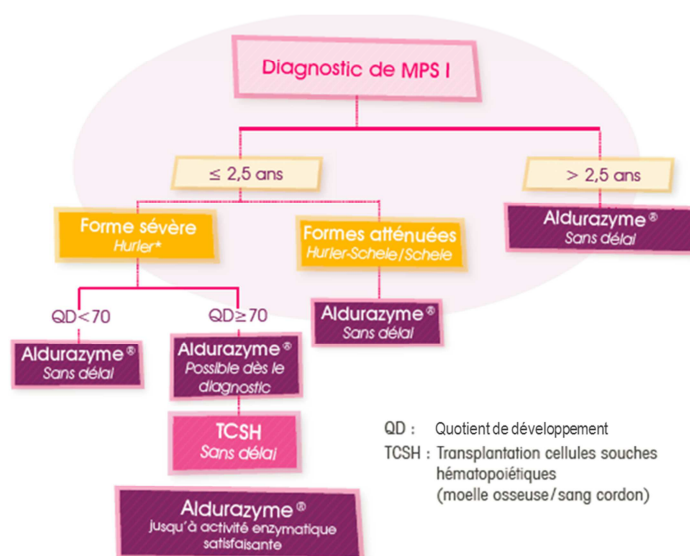
Le traitement enzymatique substitutif (TES) par laronidase :

Le TES par laronidase est recommandé dès le diagnostic chez tous les patients atteints d'une MPS I éligibles ou non à la TCSH. Il s'agit d'un traitement à vie. La posologie recommandée est de 100 UI/kg administrée sous forme d'une perfusion intraveineuse hebdomadaire.

L'association laronidase + TCSH :

Chez les patients en attente de TCSH, il est désormais recommandé de proposer un traitement par laronidase qui permettrait d'améliorer l'état clinique des patients et de réduire les risques de morbi-mortalité liés la TCSH. Chez ces patients, il n'y a pas de consensus sur la poursuite de laronidase après la TCSH.

Figure 1 : Algorithme de traitement des patients atteints de MPS I ; schéma adapté d'après le consensus européen de De Ru et al (2011)¹⁶ et le PNDS (2016)¹⁷



* Sévérité sur la base du tableau clinique et en particulier du développement cognitif

Place d'ALDURAZYME dans la stratégie thérapeutique :

Le TES par laronidase est recommandé dès le diagnostic chez tous les patients atteints d'une MPS I éligibles ou non à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Chez les patients éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, il n'y a pas de consensus sur la poursuite de laronidase après la transplantation.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La mucopolysaccharidose de type I (MPS I) est une maladie génétique multisystémique évolutive qui engage le pronostic vital à court terme dans les formes les plus sévères et dans tous les cas, est à l'origine de handicaps multiples qui affectent la vie quotidienne et la qualité de vie.
- ▶ Le traitement enzymatique substitutif par ALDURAZYME vise à substituer l'enzyme déficiente, l'alpha-L-iduronidase responsable de la MPS I.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'ALDURAZYME est important.
- ▶ ALDURAZYME est le seul traitement médicamenteux disponible dans la MPS I et la seule alternative thérapeutique chez les patients non éligibles à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ ALDURAZYME est recommandé en première intention dès le diagnostic chez tous les patients atteints d'une MPS I éligibles ou non à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

▶ Intérêt de santé publique :

Considérant :

- la gravité des MPS I qui peuvent engager le pronostic vital,
 - la rareté de cette maladie,
 - la persistance d'un besoin de santé publique, actuellement encore très partiellement couvert,
 - les données attendues, en particulier celles portant sur la cohorte internationale MPS I, malgré un nombre important de données manquantes et l'hétérogénéité de cette maladie qui rend difficile l'interprétation des résultats, notamment la comparaison entre les patients traités par ALDURAZYME et ceux n'ayant pas été traités (biais d'indication potentiel, les patients recevant ALDURAZYME étant plus sévèrement atteint que ceux ne l'ayant pas reçu),
 - l'impact modéré d'ALDURAZYME sur la morbidité de l'ensemble des patients, leur qualité de vie, sans impact statistiquement significatif retrouvé pour les patients traités par la laronidase en termes de mortalité,
 - pour des raisons méthodologiques (biais potentiel d'indication et de sélection notamment), la transposabilité de ces résultats à la pratique courante n'est pas totalement garantie,
 - l'absence d'étude de l'impact sur l'organisation des soins,
 - la réponse partielle apportée par ALDURAZYME au besoin de santé publique et au besoin thérapeutique, relatifs à cette maladie,
- ALDURAZYME a un impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALDURAZYME reste important.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les résultats de la phase d'extension de l'étude de phase III et les résultats d'études observationnelles en faveur d'une stabilisation de la fonction respiratoire, de l'endurance, de la qualité du sommeil et de la qualité de vie chez des patients atteints d'une forme intermédiaire ou atténuée de MPS I,
- la place d'ALDURAZYME recommandée dès le diagnostic chez tous les patients atteints d'une MPS I éligibles ou non à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques,

- l'absence d'alternative thérapeutique chez les patients non éligibles à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques,
- malgré les limites du traitement,
 - l'absence de passage de la barrière hématoencéphalique et donc d'effet neurologique et cognitif,
 - le peu d'efficacité sur les manifestations ostéo-articulaires, les valvulopathies et les manifestations ophtalmiques de la maladie (opacités cornéennes et rétinopathies),
 - les contraintes pratiques liées à son administration qui nécessite une ½ journée d'hospitalisation hebdomadaire,
- et le faible niveau de preuve méthodologique des données,

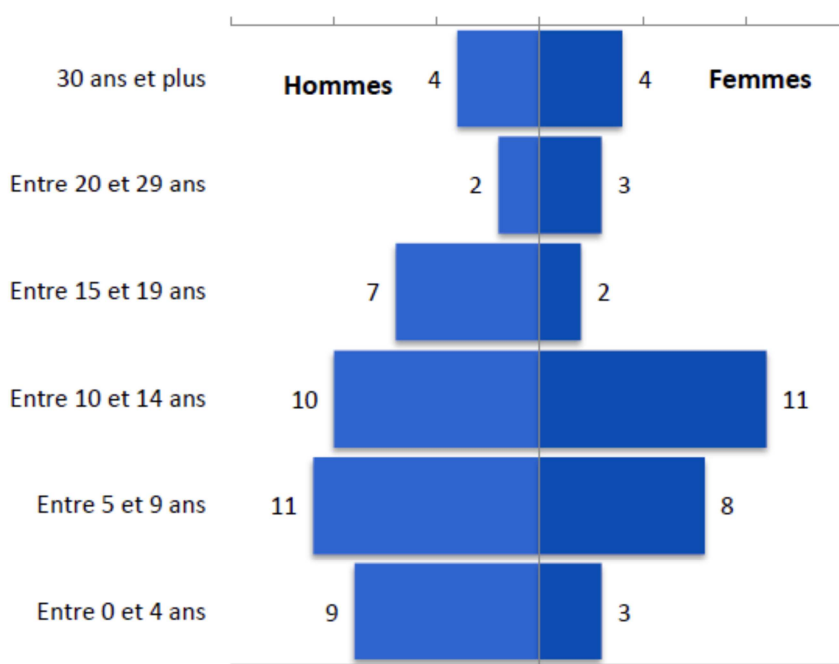
ALDURAZYME conserve une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la MPS I.

010.3 Population cible

En 2014, d'après les données du PMSI-MCO, 74 patients étaient traités par ALDURAZYME en France parmi 154 patients identifiés comme ayant une MPS I¹⁸. Les patients traités étaient majoritairement des enfants âgés de moins de 14 ans (cf. figure 1).

Sur la période 2009-2014, il a été observé en moyenne 9 à 10 initiations de traitement par an.

Figure 1 : Pyramide des âges des patients traités par ALDURAZYME en 2014.



Source : Données PMSI 2009-2014 – Analyse PKCS

Le nombre prévalent de patients susceptibles de bénéficier d'un traitement par ALDURAZYME est actuellement estimé à moins de 100 patients. Il y aurait chaque année entre 9 et 10 initiations de traitement.

¹⁸ Analyse du laboratoire.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite que des données concernant l'évolution clinique des patients traités par ALDURAZYME soient recueillies dans le cadre de la cohorte française RADICO-MPS I.

► **Demandes particulières inhérentes à la prise en charge**

La Commission recommande que tout moyen permettant l'administration d'ALDURAZYME à domicile soit mis en œuvre.

Tableau 1 : Résumé des différentes études non comparatives chez des patients ayant bénéficié de l'association Iarondase et TCSH

Etude (Nb centres)	Nb patients	Age médian à la TCSH (mois) [min-max]	Durée TES avant TCSH (semaines) [min-max]	Durée TES après TCSH (semaine) [min-max]	Suivi médian (mois) [min-max]	% Survie OS – EFS	Vivant et prise de greffe	GVHD Aigue (a) Chronique (c)
Grewal et al., 2005	12 (?)	12 [8-18]	12 [4-28]	7 [3-20]	3 [1-7]	92%	67%	GVHDa : 17%
Cox-Brinkman et al., 2006	22 (2003-2005)	18 [2-39]	12 [7-24]	12 [0-12]	8,5 [3-18]	90%	59% 1 ^{ère} greffe 82% 2 ^{ème} greffe 86% 3 ^{ème} greffe	GVHDa 9 % GVHDc 7,5%
Tolar et al., 2007	7 (2004-2007)	18 [8-23]	12 [11-14]	8 [8-8]	13 [6-28,5]	100%	100%	GVHDa 29% GVHD c 0%
Wynn et al., 2009	18 (2004-2008)	12 [7-24]	≥ 12	Prise de greffe	≥ 6	OS 89%	89% 83% condit réduit 93% condit myéloablatif	GVHDa 5% GVHDc 5%
Boelens et al. 2009	93 (1995-2007) + TES 23/93 patients	13 [0,5 - 5]	Non précisé	Non précisé		A 3 ans OS : 77% EFS : 70% + TES : EFS = 83% vs 63% (NS)		GVHDa : 31% GVHDc : 36% +TES : GVHD = 19% vs 35% (NS)
Aldenhoven et al., 2015	62 (2004-2014)	12 [3-36]	> 6 semaines	Conditionnement Ou Prise de greffe	36 [1-93]	OS 95% EFS 90%	95%	GVHDa 13% GVHDc 15%
Gosh et al., 2016	81 (2004-2014)	13.1 [3,9-34,5]	13 [3-57]	Jusqu'à prise de greffe (UK) Ou 8 semaines (USA)	46 [3-124]	A 46 mois OS 88 % A 5 ans OS 86% EFS 80%	76%	GVHDa 17% GVHDc 11%

TCSH : Transplantation de cellules souches hématopoïétiques ; OS : Survie globale, EFS : Survie sans événement, GVHD : réaction greffon contre l'hôte, NS : non significatif