

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **ALDURAZYME** (aronidase), enzyme de substitution

#### **Progrès thérapeutique important dans la mucopolysaccharidose de type I**

##### **L'essentiel**

- ▶ ALDURAZYME a l'AMM dans le traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients atteints de mucopolysaccharidose de type I (MPS I), afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie
- ▶ C'est la seule enzymothérapie substitutive et l'unique possibilité thérapeutique pour les patients non éligibles à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- ▶ Les résultats des études cliniques sont 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.
- ▶ ALDURAZYME n'a pas d'effet sur les manifestations neurologiques de la MPS I et peu d'efficacité sur les manifestations ostéo-articulaires, ophtalmiques et les valvulopathies.

### **Stratégie thérapeutique**

Deux thérapeutiques spécifiques de la MPS I sont disponibles :

- la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) 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) ;
- le traitement enzymatique substitutif par ALDURAZYME.

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.

#### ■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

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

### **Données cliniques**

- En 2004, l'évaluation 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 suivis pendant 152 semaines et une étude de phase III versus placebo portant sur 45 patients âgés entre 6 et 43 ans d'une durée de 26 semaines suivie 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 comparativement au placebo ont été une amélioration de la fonction pulmonaire, une diminution des glycosaminoglycanes 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 ayant initialement reçu le placebo.
- Les nouvelles données disponibles sont principalement :
  - Une étude de phase II de 52 semaines sur 20 patients âgés de moins de 5 ans atteints d'une forme sévère de MPS I pour la majorité d'entre eux (16/20) a montré une diminution des glycosaminoglycanes 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.

- La phase d'extension en ouvert de 3,5 ans de l'étude de phase III a inclus 45 patients qui avaient participé à la phase double aveugle. 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. Une étude de cohorte internationale MPS I a inclus 1 087 patients atteints de MPS I (60 % Hurler, 22 % Hurler-Scheie, 12 % Scheie et 6 % de phénotype non connu) suivis durant 4 ans en médiane. Une majorité de patients (n=766, 70 %) 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. Les résultats d'efficacité descriptifs sur cette cohorte de patients 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.

- 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 tolérance n'a été identifié depuis la mise à disposition d'ALDURAZYME.

## Conditions particulières de prescription

- Réservé à l'usage hospitalier

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ALDURAZYME est important.
- 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.
- Avis favorable à 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 8 mars 2017 (CT-15423) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* 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 »