

AVIS DE LA COMMISSION

25 février 2004

ALDURAZYME 100 U/ml, solution à diluer pour perfusion
Boîte de 1 flacon

GENZYME S.A.S

laronidase

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 10 juin 2003

Motif de la demande : Inscription Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

laronidase

1.2. Originalité

L'enzymothérapie substitutive par la laronidase permet de rétablir un niveau d'activité enzymatique suffisant pour hydrolyser et prévenir l'accumulation des substrats à l'origine des signes cliniques de la mucopolysaccharidose de type I.

ALDURAZYME est la première spécialité ayant obtenu l'indication dans le traitement de la MPS de type I.

1.3. 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.

1.4. 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'une autre maladie métabolique héréditaire. L'administration d'ALDURAZYME doit être effectuée dans un cadre clinique approprié disposant du matériel de réanimation nécessaire au traitement des urgences médicales.

Le schéma posologique recommandé pour ALDURAZYME est de 100 U/kg de poids corporel, administrées une fois par semaine par perfusion intraveineuse. La vitesse de perfusion initiale de 2 U/kg/h peut être progressivement augmentée toutes les quinze minutes, si 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.

La tolérance et l'efficacité d'ALDURAZYME n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 5 ans et les patients de plus de 65 ans. Aucun schéma posologique ne peut être recommandé chez ces patients.

La tolérance et l'efficacité d'ALDURAZYME n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Aucun schéma posologique ne peut être recommandé chez ces patients.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'analyse de l'efficacité et de la tolérance a reposé sur deux études cliniques, dont une étude de phase III.

3.1. Efficacité

3.1.1 Etude 1 :

Une étude ouverte de phase I/II a évalué l'efficacité et la tolérance de la laronidase, pendant 26 semaines, chez 10 patients atteints de MPS de type I, âgés de plus de 5 ans. La posologie était de 100 U/kg/semaine, administrées en perfusion IV. L'étude a été prolongée jusqu'à la 152^{ème} semaine.

Les critères de jugement principaux ont été les mesures du volume du foie et de la rate (par IRM) et le dosage des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires.

Les critères secondaires ont été :

- l'obstruction des voies aériennes supérieures évaluée par l'index d'apnée-hypopnée du sommeil mesurée à la 26^{ème} et à la 52^{ème} semaines seulement en cas de valeur de base anormale,
- la mobilité articulaire,
- la fonction cardiaque (score NYHA)
- l'acuité visuelle.

Résultats :

Les patients inclus étaient âgés de 5 à 22 ans avec un âge moyen de 12,3 ans. Sur les 10 patients inclus, 8 étaient du phénotype intermédiaire (maladie de Hürler-Scheie), un était du phénotype modéré (maladie de Scheie) et le dernier était du phénotype sévère (maladie de Hürler).

	A 26 semaines	A 52 semaines	A 104 semaines	A 152 semaines
Nombre de patients présentant une réduction du volume hépatique $\geq 20\%$	8/10	7/10	7/9	ND
Nombre de patients présentant une normalisation du volume hépatique	8/10	9/10	9/9	ND
Nombre de patients présentant une réduction du volume splénique $\geq 20\%$	5/10	6/10	4/9	ND
Nombre de patients présentant une normalisation du volume splénique	ND	2/10	1/9	ND
Nombre de patients présentant une réduction des GAG urinaires $\geq 50\%$	10/10	8/10	9/9	7/7
Sorties d'essai	0	0	1 (décès non lié au traitement)	2 (décès non liés au traitement)

ND : non déterminé

La réduction moyenne du volume hépatique a été de 23% à la 26^{ème} semaine et de 26% à la 52^{ème} semaine.

Une réduction des épisodes d'apnée-hypopnée de 83% à la 26^{ème} semaine et de 45% à la 52^{ème} semaine a été observée.

A la 104^{ème} semaine, une amélioration significative de la mobilité des articulations du genou et du coude a été notée. Une augmentation significative de la flexion-extension de l'épaule a été constatée chez 7 des 8 patients.

A la 52^{ème} semaine, le score de la NYHA (New-York Heart Association) a été augmenté d'au moins une classe chez les 10 patients.

Aucune amélioration des opacités cornéennes n'a été observée chez les patients inclus. Les 3 patients dont l'acuité visuelle était la plus altérée ont eu une amélioration de l'acuité d'au moins un œil.

Conclusion :

Chez tous les patients évalués à la 104^{ème} semaine, une normalisation du volume hépatique a été observée. Une normalisation splénique n'a été notée que chez 1 seul patient. Les excrétions de GAG dans les urines ont diminué ($\geq 50\%$) chez l'ensemble des patients.

3.1.2 Etude 2 :

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo, a évalué l'efficacité et la tolérance de la laronidase, pendant 26 semaines, chez 45 patients atteints de MPS de type I, âgés de plus de 5 ans.

Les patients ont été répartis en deux groupes :

- groupe placebo, N=23
- groupe laronidase, N=22.

La posologie a été de 100 U/kg/semaine administrées en perfusion IV.

Les critères de jugement principaux d'efficacité ont été la variation de la capacité vitale forcée (CVF) et la distance absolue parcourue pendant le test de marche de six minutes.

Les critères secondaires ont été :

- l'index d'apnée-hypopnée,
- la mesure de l'hépatomégalie,
- l'évaluation de l'handicap selon l'index CHAQ/HAQ¹ (Childhood Health Assessment Questionnaire/ Health Assessment Questionnaire),
- la flexion de l'épaule.

Le dosage des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires a été classé parmi les critères tertiaires d'efficacité.

Résultats :

Les 45 patients inclus étaient âgés de 6 à 43 ans avec un âge moyen de 15,5 ans.

La majorité des patients inclus (82%) étaient du phénotype intermédiaire (maladie de Hürler-Scheie), 16% du phénotype modéré (maladie de Scheie) et 2% du phénotype sévère (maladie de Hürler).

Evolution de la CVF et de la distance de marche en 6 minutes, après 26 semaines de traitement

	Placebo			Laronidase			Différence laronidase - placebo
	Valeur moyenne à l'inclusion	Valeur moyenne à la 26 ^{ème} semaine	Variation	Valeur moyenne à l'inclusion	Valeur moyenne à la 26 ^{ème} semaine	Variation	
CVF en %	54,2	53,5	-0,7	48,4	53,3	4,9	5,6 (p=0,009)
Distance de marche en 6 minutes en m	366,7	348,3	-18,4	319,1	338,8	19,7	38,1 (p=0,066)

1 L'index CHAQ/HAQ utilise une échelle d'évaluation du handicap de 0 à 3, où 3 est le score le plus mauvais.

Dans le groupe laronidase, une amélioration significative de la capacité vitale forcée (CVF) a été observée. Il n'a pas été constaté d'augmentation significative de la distance parcourue pendant le test de marche de six minutes.

Evolution du nombre d'épisodes d'apnée-hypopnée et du volume hépatique, après 26 semaines de traitement

	Placebo			Laronidase			Différence laronidase - placebo
	Valeur moyenne à l'inclusion	Valeur moyenne à la 26 ^{ème} semaine	Variation	Valeur moyenne à l'inclusion	Valeur moyenne à la 26 ^{ème} semaine	Variation	
Episodes d'apnée-hypopnée	14,7	15,5	0,4	20,5	17,6	-2,9	-3,6 (p=0,145)
Volume hépatique	1368,1	1366,5	1,3	1212,2	979,8	-18,9	-20,0 (p=0,001)

Une diminution significative du volume hépatique a été observée à la 26^{ème} semaine, dans le groupe laronidase.

Les variations de l'index CHAQ/HAQ ont été minimales et non significatives entre les deux groupes.

Il n'a pas été observé d'amélioration significative de la flexion de l'épaule dans le groupe laronidase.

Les taux urinaires de GAG ont diminué en moyenne de 54,1% dans le groupe laronidase et ont augmenté de 47,3% dans le groupe placebo (p<0,001).

3.1.3 Extension de l'étude 2 :

Tous les patients de l'étude précédente ont été inclus dans cette extension réalisée en ouvert pendant 24 semaines avec un traitement unique par la laronidase.

Résultats :

Lors de cette phase d'extension, le groupe placebo-laronidase a montré une diminution (0,6%) non significative de la CVF moyenne (p=0,596) et une amélioration moyenne non significative de la capacité de marche de 23,8 m (p=0,073).

Le groupe laronidase-laronidase a montré une faible augmentation (0,6%) non significative de la CVF moyenne (p=0,732) et une amélioration moyenne significative de la capacité de marche de 23,2 m (p=0,015).

Après 50 semaines de traitement, le groupe laronidase-laronidase a montré une augmentation de 5,9% (p=0,003) de la CVF moyenne et de 42,9 m (p=0,005) de la capacité de marche par rapport aux valeurs à l'inclusion.

L'index d'apnée-hypopnée n'a pas montré d'amélioration statistiquement significative. Une réduction moyenne de 21,7% du volume hépatique ainsi qu'une amélioration de la flexion de l'épaule ont été constatées. Les variations de l'index CHAQ/HAQ ont été minimales. Une réduction moyenne de 64,8% des GAG urinaires a été observée.

Conclusion :

ALDURAZYME a permis, après 50 semaines de traitement, une amélioration statistiquement significative de la fonction pulmonaire et de la capacité déambulatoire.

3.2. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables rapportés pendant l'étude de phase III (étude 2) ont été :

- des troubles vasculaires : bouffées vasomotrices (13%)
- des troubles musculosquelettiques : arthropathie (11%), arthralgie (9%)
- des troubles cutanés et tégumentaires : rash (9%)
- des troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale (7%)
- des troubles généraux : douleur dorsale (7%)
- des troubles du système nerveux : céphalées (7%)

Ces effets ont presque tous été de sévérité légère à modérée.

La formation d'anticorps IgG contre la laronidase a été constatée chez tous les patients de la première étude et chez la grande majorité des patients dans la deuxième étude.

L'influence de la formation d'anticorps sur la tolérance et l'efficacité n'est actuellement pas connue.

3.3. Conclusion de l'analyse des études

Les critères d'analyse de l'efficacité du produit sont le reflet du retentissement fonctionnel de la maladie et permettent d'évaluer de façon pertinente le bénéfice du traitement et son efficacité objective.

La quantité d'effet est limitée et les données à long terme ne sont pas disponibles.

Le traitement n'est pas efficace sur les manifestations neurologiques.

La tolérance des perfusions est acceptable et les effets indésirables sont mineurs par rapport à la gravité des manifestations fonctionnelles de la maladie et à l'amélioration de la qualité de vie des patients.

La greffe de moelle osseuse est la seule alternative à ce traitement. Elle est d'une efficacité certaine sur les atteintes non osseuses de la maladie et peut être sur l'atteinte neurologique avant 2 ans. La mortalité et la morbidité de cette technique sont lourdes.

ALDURAZYME est un traitement efficace pour les manifestations non neurologiques de la maladie et est plus facile d'administration et moins iatrogène que la greffe de moelle osseuse.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La mucopolysaccharidose de type I est une pathologie rare et grave entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en cause le pronostic vital ;
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement visant à substituer l'enzyme déficiente responsable de la maladie ;
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important ;
Cette spécialité est un traitement de première intention ;
La seule alternative est non médicamenteuse et consiste en une greffe de moelle osseuse ;

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ALDURAZYME présente, dans la prise en charge thérapeutique de la mucopolysaccharidose de type I, une amélioration du service médical rendu importante (niveau II).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

En dehors des traitements symptomatiques, le seul traitement de la MPS de type I est l'allogreffe de moelle osseuse. Elle doit être réalisée à un stade précoce de la maladie. Les meilleurs résultats en terme de survie et de développement intellectuel ont été observés chez les enfants de moins de 2 ans avec un quotient intellectuel (QI) supérieur à 70.

Il est à noter que l'allogreffe ne traite pas toutes les manifestations cliniques de la pathologie. Elle n'a notamment pas d'effet sur les atteintes osseuses.

Chez des patients, présentant un diagnostic confirmé de MPS de type I, ALDURAZYME est un traitement enzymatique substitutif à long terme traitant les manifestations non neurologiques de la maladie.

4.4. Population cible

La prévalence de cette pathologie, dans l'Union Européenne, serait d'environ 0,025 pour 10 000 habitants (EPAR) soit, en extrapolant à la population française, environ 150 patients. Les quatre laboratoires français qui réalisent les diagnostics auraient recensés au total 100 patients.

En conséquence, le nombre de patients atteints de cette pathologie et susceptibles de bénéficier de ce traitement serait de l'ordre 100 à 150.

L'incidence de la mucopolysaccharidose de type I est d'environ 1/80 000 naissances. (Orphanet) soit environ 10 nouveaux-nés atteints de cette maladie chaque année.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

L'EMA 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.