



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1 DECEMBRE 2021

laronidase

ALDURAZYME 100 UI/mL, solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le 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.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

- la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) ;
- 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 comité d'évaluation du traitement des mucopolysaccharidoses.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques 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 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.

Place du médicament

Le traitement enzymatique substitutif (TES) par laronidase est recommandé dès le diagnostic chez tous les patients atteints d'une MPS I éligibles ou non à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (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.

Chez les patients en attente de TCSH, à savoir les patients atteints d'une forme Hurler, âgés de moins de 2,5 ans et avant l'aggravation du déficit cognitif, c'est-à-dire avant que le quotient de développement ne soit inférieur à 70, il est 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 à la TCSH. Chez ces patients, il n'y a pas de consensus sur la poursuite de laronidase après la TCSH. Toutefois, le traitement par laronidase sera poursuivi après la TCSH jusqu'à obtention d'une activité enzymatique satisfaisante.

Pour rappel, l'indication de l'AMM est limitée aux manifestations non neurologiques de la maladie, la laronidase ne passant pas la barrière hémato-méningée.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande de la Commission
Indication concernée	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 en α -L-iduronidase), afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie.
SMR	La Commission de la Transparence a considéré que les nouvelles données disponibles issues notamment de la cohorte française des patients MPS I à partir du registre international ne sont pas de nature à modifier son appréciation précédente : le SMR d'ALDURAZYME (laronidase) reste IMPORTANT
ASMR	La Commission de la Transparence a considéré que les nouvelles données disponibles issues notamment de la cohorte française des patients MPS I à partir du registre international ne sont pas de nature à modifier son appréciation précédente : ALDURAZYME (laronidase) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la MPS I.
ISP	ALDURAZYME (laronidase) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Le traitement enzymatique substitutif (TES) par laronidase est recommandé dès le diagnostic chez tous les patients atteints d'une MPS I éligibles ou non à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (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. Chez les patients en attente de TCSH, à savoir les patients atteints d'une forme Hurler, âgés de moins de 2,5 ans et avant l'aggravation du déficit cognitif, c'est-à-dire avant que le quotient de développement ne soit inférieur à 70, il est 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 à la TCSH. Chez ces patients, il n'y a pas de consensus sur la poursuite de laronidase après la TCSH. Toutefois, le traitement par laronidase sera poursuivi après la TCSH jusqu'à obtention d'une activité enzymatique satisfaisante. Pour rappel, l'indication de l'AMM est limitée aux manifestations non neurologiques de la maladie, la laronidase ne passant pas la barrière hémato-méningée.
Population cible	La population cible d'ALDURAZYME (laronidase) reste estimée à environ 100 patients.
Recommandations	<p>► Autres demandes</p> <p>Dans son précédent avis en date du 8 mars 2017, la Commission recommandait que tout moyen permettant l'administration d'ALDURAZYME (laronidase) à domicile soit mis en œuvre. L'évaluation de la modification des conditions de prescription et de délivrance d'ALDURAZYME (laronidase) est en cours par l'ANSM.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) d'ALDURAZYME (laronidase) inscrit sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le 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.

ALDURAZYME (laronidase) a obtenu l'AMM sous circonstances exceptionnelles le 10 juin 2003 puis une AMM centralisée en date du 16 décembre 2015.

ALDURAZYME (laronidase) est une forme recombinante de l'alpha-L-iduronidase humaine.

Dans son avis d'inscription en date du 25 février 2004, la Commission de la Transparence a considéré que le SMR d'ALDURAZYME (laronidase) était important et qu'il apportait une ASMR

importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la MPS I. La Commission 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 (laronidase).

Dans son avis de réévaluation en date du 8 mars 2017, la Commission a considéré que le SMR d'ALDURAZYME (laronidase) était important et qu'il conservait une ASMR importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la MPS I. Dans ce même avis, la Commission souhaitait que des données concernant l'évolution clinique des patients traités par ALDURAZYME (laronidase) soient recueillies dans le cadre de la cohorte française RADICO-MPS I.

La Commission recommandait également que tout moyen permettant l'administration d'ALDURAZYME (laronidase) à domicile soit mis en œuvre.

02 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. »

03 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.

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la population pédiatrique.

Personnes âgées

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

Patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique

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.

04 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.

Selon les données épidémiologiques, la prévalence de la MPS I en Europe est estimée à 0,025 pour 10 000 habitants¹. A fin 2019, selon les données issues du PMSI, 86 patients étaient traités par ALDURAZYME (laronidase) avec en moyenne 9 instaurations de traitement par an.

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 d'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 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, comme en témoigne la contribution de l'association de patients « Vaincre les Maladies Lysosomales ».

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 (TCSH) 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 70². 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 ALDURAZYME (laronidase) qui a un effet sur les manifestations somatiques de la maladie, 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.

Le besoin médical pour le traitement de la MPS I est actuellement partiellement couvert par la transplantation de cellules souches hématopoïétiques pour les patients éligibles et le traitement enzymatique de substitution par laronidase (traitement faisant l'objet de la présente réévaluation) pour les patients éligibles ou non à la TCSH. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces sur l'évolution de la maladie, améliorant la qualité de vie et bien tolérés.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de ALDURAZYME (laronidase) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type I (MPS I ; déficit d' α -L-iduronidase), afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie.

05.1 Médicaments

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

¹ EMA. ALDURAZYME : EPAR - Procedural steps taken before authorisation. (2016)

² Haute Autorité de Santé. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Mucopolysaccharidoses. Juillet 2016.

05.2 Comparateurs 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

Pour les patients éligibles à la TCSH, la TCSH est le comparateur cliniquement pertinent d'ALDURAZYME (laronidase). Pour les patients non éligibles à la TCSH, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité ALDURAZYME (laronidase) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui de l'AMM européenne.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	AMM
Espagne	Oui	AMM
Italie	Oui	AMM

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

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 (libellé)	IMPORTANT
ASMR (libellé)	ALDURAZYME présente, dans la prise en charge thérapeutique de la mucopolysaccharidose de type I, une amélioration du service médical rendu importante (niveau II).
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
Etudes demandées	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.

Date de l'avis (motif de la demande)	8 mars 2017 (réévaluation)
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 (libellé)	IMPORTANT
ASMR (libellé)	<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 (niveau II) dans la prise en charge thérapeutique de la MPS I.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	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.
Etudes demandées	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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans son avis initial en date du 25 février 2004, la Commission avait évalué deux études cliniques, dont une étude de phase III :

- 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. Les critères de jugement principaux étaient les mesures du volume du foie et de la rate (par IRM) et le dosage des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires.
- 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 critères de jugement principaux d'efficacité étaient la variation de la capacité vitale forcée (CVF) et la distance absolue parcourue pendant le test de marche de six minutes. Tous les patients de l'étude ont été inclus dans une étude d'extension réalisée en ouvert pendant 24 semaines avec un traitement unique par la laronidase.

Dans l'avis de réévaluation en date du 8 mars 2017, la Commission avait examiné :

- une étude de phase II de 52 semaines portant sur 20 patients âgés de moins de 5 ans atteints en majorité d'une forme sévère de MPS I (n=16/20),
- la phase d'extension à 3,5 ans de l'étude de phase III versus placebo évaluée lors de l'inscription,
- les résultats d'une cohorte internationale de suivi de patients atteints de MPS I,

- une synthèse des principales données bibliographiques publiées depuis 2004.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de la demande de réévaluation à l'initiative de la CT sont l'actualisation des données de tolérance et les données suivantes :

- une analyse de l'évolution clinique (efficacité) de la cohorte française des patients MPS I à partir du registre international MPS I, multicentrique, longitudinal, observationnel, collectant des données prospectives et rétrospectives sur les patients atteints de MPS I (cf. paragraphe 08.4),
- une analyse longitudinale de la cohorte de patients traités à Lyon (cf. paragraphe 8.5.1),
- une analyse des données du PMSI entre 2014 et 2019 (cf. paragraphe 8.5.2).

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

Dans son avis initial en date du 25 février 2004, la Commission avait évalué 2 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 lors de la phase comparative versus 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 de 24 semaines, le groupe initialement traité par laronidase a conservé une fonction pulmonaire et une endurance supérieures à celles du groupe initialement traité par placebo.

Dans l'avis de réévaluation en date du 8 mars 2017, la Commission avait examiné les données suivantes :

Les résultats de l'étude de phase II de 52 semaines portant sur 20 patients âgés de moins de 5 ans atteints en majorité d'une forme sévère de MPS I (n=16/20) ont montré :

- 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 avaient une amélioration clinique, modérée pour 6 patients, légère pour 11 patients et un patient n'a montré aucun changement.

Les résultats de la phase d'extension en ouvert de l'étude de phase III portant sur l'ensemble des 45 patients ayant participé à la phase double aveugle versus placebo ont montré 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) des patients avaient un score de handicap CHAQ MPS I amélioré ou stabilisé et 1 patient avait un score aggravé.

Les résultats de l'étude de cohorte internationale MPS I a porté sur 1 087 patients atteints de MPS I (60 % Hurler, 22 % Hurler-Scheie, 12 % Scheie et 6 % de phénotype non connu) 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 reçu uniquement une greffe et 116 (11%) patients n'ont reçu aucun traitement spécifique. Ces données ne permettaient pas d'identifier l'effet propre de la laronidase compte-tenu de la grande hétérogénéité des malades traités et non traités et des données manquantes.

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Il n'a pas été fourni de résultat d'étude clinique dans le cadre de la présente réévaluation.

08.2 Qualité de vie

Il n'a pas été fourni de résultat d'étude clinique dans le cadre de la présente réévaluation.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 25 février 2004 et du 8 mars 2017)

Dans l'avis du 25 février 2004, la Commission relevait que 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.

Dans l'avis du 8 mars 2017, la Commission relevait que 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 (laronidase).

8.3.1.2 Nouvelles données issues des études cliniques

Il n'a pas été fourni de résultat d'étude clinique dans le cadre de la présente réévaluation.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

ALDURAZYME (laronidase) ne fait pas l'objet d'un plan de gestion des risques.

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique annuel (PBRR) couvrant la période du 1^{er} mai 2015 au 30 avril 2018 qui n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

L'ensemble des risques importants identifiés ou potentiels et les informations manquantes pour ALDURAZYME (laronidase) figurant dans le tableau ci-dessous sont listés dans le RCP et sont sous surveillance dans le cadre des activités de pharmacovigilance de routine.

Risques importants identifiés	- Réactions liées à l'injection (réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité)
Risques importants potentiels	- Immunogénicité – formation d'anticorps IgE dirigés contre la laronidase - Immunogénicité – anticorps inhibiteur in vitro dirigés contre la laronidase-
Informations manquantes	- Utilisation de la laronidase chez les femmes enceintes et allaitantes : risque pour la mère, risque pour le fœtus, risque pour le nouveau-né. - Patients ayant des comorbidités d'intérêt

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

La majorité des effets indésirables survenus dans le cadre des essais cliniques ont été des réactions associées à la perfusion (RAP), rapportées chez 53 % des patients participant à l'étude de phase 3 (traités sur une période allant jusqu'à 4 ans) et chez 35 % des patients inclus dans l'étude dédiée aux patients âgés de moins de 5 ans (jusqu'à 1 an de traitement). Certaines d'entre elles étaient d'intensité sévère. Le nombre de ces réactions a diminué au cours du temps. Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient les suivants : céphalées, nausées, douleurs abdominales, éruptions cutanées, arthralgie, mal de dos, douleurs des extrémités, bouffées vasomotrices, pyrexie, réactions au site de perfusion, augmentation de la pression artérielle, diminution de la saturation en oxygène, tachycardie et frissons. Les réactions suivantes associées à la perfusion ont été rapportées après la commercialisation : cyanose, hypoxie, tachypnée, fièvre, vomissements, frissons et érythème, certaines de ces réactions étant d'intensité sévère. »

8.3.5 Autres informations

Sans objet.

08.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

Référence	Etude de la cohorte française du registre international MPS I
Type de l'étude	Analyse de l'évolution clinique (efficacité) de la cohorte française des patients MPS I traités par ALDURAZYME (laronidase) à partir du registre ³ international MPS I, multicentrique, longitudinal, observationnel, collectant des données prospectives et rétrospectives sur les patients atteints de MPS I.
Objectifs de l'étude	Les objectifs étaient de : <ul style="list-style-type: none">- caractériser et décrire la population de patients atteints de MPS I,- évaluer l'efficacité biologique et clinique à long terme d'ALDURAZYME (laronidase).
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none">- Premier patient français inclus : 8 janvier 2004.- Date du dernier gel de la base de données : 6 mars 2020.- 5 centres participants en France (Hôpital Femme Mère Enfant de Bron, Hôpital de la Timone Enfants de Marseille, CHU de Bordeaux, CHU de Brabois et Hôpital Necker-Enfants Malades de Paris) ayant inclus 121 patients.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Tous patients dont le diagnostic de la MPS I a été confirmé par la démonstration biochimique d'un déficit de l'activité enzymatique de l'IDUA ou confirmation de l'existence d'une mutation du gène codant pour l'IDUA.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Aucun critère de non-inclusion.
Traitements étudiés	ALDURAZYME (laronidase) à la posologie recommandée par son AMM de 100 unités de laronidase/kg de poids corporel (~ 0,58 mg/kg) hebdomadaire.
Critères de jugement	Variation entre l'instauration du traitement et le dernier suivi de : <ul style="list-style-type: none">- pourcentage de variation du taux de GAGu ($\mu\text{g}/\text{mg}$ créatinine) ;- manifestations respiratoires :<ul style="list-style-type: none">o recours à une assistance respiratoire (nombre de patients nécessitant une assistance respiratoire, répartition par type d'assistance respiratoire, âge au premier recours à une assistance respiratoire) ;o tests de la fonction pulmonaire (âge au premier test/examen rapporté, âge du premier test/examen anormal rapporté, nombre de patients avec test/examen normal ou anormal) ;- manifestations musculosquelettiques :

³ Le registre a été créé en 2003. Il s'agit d'un registre collectant prospectivement et rétrospectivement des données sur les patients atteints de MPS I.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ imagerie de la colonne vertébrale (IRM, CT-Scan) (âge au premier test/examen rapporté, âge du premier test/examen anormal rapporté, nombre de patients avec test/examen normal ou anormal, répartition par type d'anomalie spinale) ; ○ croissance physique (Z-scores de la taille, du poids et de la circonférence crânienne) ; ○ opérations chirurgicales (dont chirurgies orthopédiques) : <ul style="list-style-type: none"> ○ au dernier suivi (nombre de patients ayant eu au moins une opération chirurgicale, nombre d'opérations chirurgicales, nombre d'opérations chirurgicales par patients, âge à la première opération chirurgicale) ; ○ pré- et post-traitement (nombre de patients ayant eu au moins une opération chirurgicale, nombre d'opérations chirurgicales, nombre d'opérations chirurgicales par patient, âge à la première opération chirurgicale, répartition par type d'opération chirurgicale) ; - manifestations cardiovasculaires (échographie, électrocardiogramme) (âge au premier test/examen rapporté, âge au premier test/examen anormal rapporté, nombre de patients avec test/examen normal ou anormal, nombre de patients ayant présenté une valvulopathie, Z-scores de la LPWT [épaisseur de la paroi postérieure gauche], de l'épaisseur de la paroi interventriculaire, de la L-Ved [dimension télédiastolique ventriculaire gauche] et de la L-Ves [dimension télésystolique ventriculaire gauche], fraction d'éjection et fraction de raccourcissement); - déficit auditif : audiométrie (uniquement âge à l'examen normal/anormal) et prothèse auditive (âge) ; - MPS I HAQ pour les patients ≥ 5 ans (moyenne des scores des domaines Autonomie, Mobilité, Assistance d'un aidant, et, des capacités Autonomie et Mobilité) ; - déficit cognitif (uniquement nombre de patients et âge au diagnostic du déficit) ; - décès (nombre de patients décédés, âge au décès, délai entre l'âge au premier traitement et l'âge au décès, inclusion <i>post-mortem</i>).
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>L'objectif était d'inclure le maximum de patients. Aucun calcul de la taille de l'échantillon n'était requis.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Les analyses ont porté sur les données cumulées depuis l'inclusion du premier patient en France le 8 janvier 2004 jusqu'au dernier gel de base le 6 mars 2020. L'étude de la cohorte française du registre porte sur 121 patients. Les patients ont été catégorisés en sous-groupes en fonction de leur phénotype et du traitement reçu. Trois sous-groupes (totalisant 90 patients) ont été constitués pour l'analyse définis comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ population avec un phénotype sévère et traitée uniquement par ALDURAZYME (laronidase) (Sévères – ALDURAZYME (laronidase)) ; ○ population avec un phénotype sévère et traitée uniquement par la greffe (Sévères – TCSH) ; ○ population avec un phénotype atténué et traitée uniquement par ALDURAZYME (laronidase) (Atténués – ALDURAZYME (laronidase)). <p>Les autres sous-groupes (totalisant 31 patients) étaient définis comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ population avec un phénotype sévère et traitée par ALDURAZYME (laronidase) en péri-greffe (i.e. dans l'année de la greffe) ; ○ population avec un phénotype sévère et traitée par ALDURAZYME (laronidase) plus d'un an après la greffe ; ○ population avec un phénotype atténué et traitée uniquement par greffe ; ○ population avec un phénotype atténué et traitée par ALDURAZYME (laronidase) en péri-greffe (i.e. dans l'année de la greffe), et ; ○ population avec un phénotype atténué et traitée par ALDURAZYME (laronidase) plus d'un an après la greffe. <p>Analyse des critères de jugement Pour <u>les variables catégorielles</u>, le nombre, la fréquence et le pourcentage sont présentés. A noter que les pourcentages sont calculés sur la base du nombre de patients ayant fourni une réponse pour un paramètre donné, sauf indication contraire. Pour <u>les variables continues</u>, le nombre (n), la moyenne, l'écart-type (ET), l'écart interquartile ([Q1 ; Q3]), la médiane, le minimum (Min) et le maximum (Max) sont fournis à des fins de de statistiques descriptives.</p>

Les analyses tabulées sont basées sur le nombre de réponses rapportées, pouvant être « Oui », « Non » ou « Inconnu ». A noter que la réponse « Inconnu » signifie que la réponse à la question est réellement inconnue, tandis que la mention « Manquant » indique qu'aucune réponse n'a été donnée.

En raison de la nature volontaire et non interventionnelle de la participation au registre MPS I, un patient peut avoir été évalué à un moment donné sans être évalué à un autre moment. Par conséquent, certains tableaux ou figures peuvent représenter des sous-ensembles de patients différents à des moments différents (par exemple, un patient peut avoir des données au dernier suivi mais pas avant l'instauration du traitement). Dans la mesure du possible, les résultats pour le sous-ensemble de patients disposant à la fois de données avant traitement et au dernier suivi sont présentés.

Compte tenu de la complexité de la maladie, du nombre d'organes touchés et des paramètres à suivre, de la capacité des patients à effectuer un test particulier ou de la non nécessité d'un examen, ces derniers ne sont pas systématiquement effectués à chaque visite. Par conséquent, les données « manquantes » incluent également les tests et examens non réalisés quelle qu'en soit la raison. Aussi, les pourcentages sont calculés par rapport au nombre de patients pour lesquels des données sont disponibles.

Définition des valeurs

La valeur « à l'instauration du traitement » a été définie comme la valeur à la date se situant dans une fenêtre de -3 mois / +1 semaine de la date de la première administration d'ALDURAZYME (laronidase) ou de la première TCSH. Dans les cas où plusieurs évaluations sont disponibles dans cette fenêtre de temps, la valeur disponible à la date la plus proche de l'instauration du traitement est prise en considération.

La valeur « au dernier suivi » a été définie comme la valeur à la date de la dernière mesure après le traitement par ALDURAZYME (laronidase) ou de la TCSH.

Critères de jugements :

Les variations entre les valeurs « à l'instauration du traitement » et « au dernier suivi » ont été calculées, lorsque les deux valeurs étaient disponibles. Elles étaient exprimées en pourcentages (ex. GAGu), en moyennes (ex. Z-score) ou en fréquence des complications (ex. dysfonctionnement valvulaire).

Les Z-scores de la croissance staturopondérale (i.e. taille et poids) ont été calculés jusqu'à l'âge de 20 ans, à partir des références de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et des *Centers for Disease Control* (CDC). Les Z-scores du périmètre crânien ont été calculés chez les patients âgés de ≤ 36 mois, à partir des références des CDC. Pour les mesures d'échocardiogramme (i.e. LPWT, l'épaisseur de la paroi interventriculaire, L-Ved et L-Ves), les Z-scores ont été calculés par rapport à la surface corporelle, selon les équations de Pettersen⁴.

■ Résultats

Au total 121 patients ont été inclus dans la cohorte française du registre MPS I, dont 22 patients (18,2%) sont décédés après une durée moyenne de traitement de 8,2 (DS 5,8) ans. Un total de 90 patients (74,4%) a été réparti dans 3 sous-groupes d'analyse d'intérêt. Parmi ces 90 patients, 15 patients (16,7%) sont décédés. Il convient de rappeler que la population cible d'ALDURAZYME (laronidase) a été estimée à environ 100 patients (cf. paragraphe 010.3).

⁴ Pettersen et al. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. J. Am. Soc. Echocardiogr. Off. Publ. Am. Soc. Echocardiogr. 21, 922-934 (2008).

Tableau 1 : Disposition des patients inclus – Cohorte française du registre international MPS I

Disposition des patients de la cohorte française	Effectifs, n (%)
Patients inclus dans la cohorte française du registre MPS I	121 (100,0%)
Sous-groupes d'analyse	90 (74,3%)
<i>Patients Sévères – ALDURAZYME</i>	32 (26,4%)
<i>Patients Sévères – TCSH</i>	24 (19,8%)
<i>Patients Atténués – ALDURAZYME</i>	34 (28,1%)
Sous-groupes descriptifs	28 (23,1%)
<i>Patients avec un phénotype sévère traités par TCSH et par ALDURAZYME dans l'année</i>	13 (10,7%)
<i>Patients avec un phénotype sévère traités par TCSH et par ALDURAZYME depuis > 1 an</i>	8 (6,6%)
<i>Patients avec un phénotype atténué traités par TCSH seule</i>	4 (3,3%)
<i>Patients avec un phénotype atténué traités par TCSH et par ALDURAZYME dans l'année</i>	2 (1,7%)
<i>Patients avec un phénotype atténué traités par TCSH et par ALDURAZYME depuis > 1 an</i>	1 (0,8%)
Traitement non renseigné	1 (0,8%)
Phénotype de la MPS I (atténué, sévère) non renseigné	2 (1,7%)

► Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Les patients atteints d'un phénotype sévère étaient diagnostiqués et recevaient un traitement à un âge plus précoce que les patients atteints d'un phénotype atténué. La durée médiane de suivi après l'instauration du traitement était, respectivement de 8,4 ans et 9,7 ans. Cette différence de durée médiane de suivi entre les groupes ALDURAZYME (Iaronidase) et le groupe TCSH avec une durée médiane de suivi de 18,8 ans était attendue car avant 2004, la TCSH était le seul traitement disponible.

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Caractéristiques démographiques et cliniques	Sévères – ALDURAZYME	Sévères – TCSH	Atténués ^a – ALDURAZYME
Sexe, n (%)	32	24	34
Masculin	19 (59,4%)	10 (41,7%)	11 (32,4%)
Féminin	13 (40,6%)	14 (58,3%)	23 (67, %)
<i>Antécédents de grossesse</i>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Age au diagnostic (année)^b, n	29	23	30
<i>Moyenne (±ET)</i>	1,8 (± 1,6)	1,2 (± 0,8)	7,9 (± 8,8)
<i>Médiane</i>	1,6	0,9	5,3
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[0,7 ; 2,2]	[0,7 ; 1,3]	[3,1 ; 9,4]
<i>Min ; Max</i>	0,0 ; 8,6	0,1 ; 3,3	0,8 ; 39,7
Age au 1^{er} traitement (année)^b, n	32	24	34
<i>Moyenne (±ET)</i>	2,1 (± 1,7)	1,9 (± 0,9)	11,8 (± 11,6)
<i>Médiane</i>	1,7	1,6	6,6
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[0,95 ; 2,5]	[1,2 ; 2,1]	[3,3 ; 14,7]
<i>Min ; Max</i>	0,0 ; 8,9	1,0 ; 4,1	1,2 ; 41,3

Caractéristiques démographiques et cliniques	Sévères – ALDURAZYME	Sévères – TCSH	Atténués ^a – ALDURAZYME
Age au dernier suivi (année)^b, n	32	24	34
Moyenne (\pm ET)	10,4 (\pm 4,8)	19,3 (\pm 7,5)	21,5 (\pm 13,9)
Médiane	10,8	20,3	17,9
[Q1 ; Q3]	[7,9 ; 14,7]	[13,6 ; 23,8]	[11,2 ; 23,3]
Min ; Max	1,1 ; 19,1	3,9 ; 34,6	2,3 ; 51,0
Durée de suivi par patient (années)^c, n	32	24	34
Moyenne (\pm ET)	8,3 (\pm 4,6)	17,4 (\pm 7,6)	9,7 (\pm 4,8)
Médiane	8,4	18,8	9,7
[Q1 ; Q3]	[5,7 ; 12,2]	[11,3 ; 21,7]	[6,9 ; 13,3]
Min ; Max	0,3 ; 16,6	0,1 ; 33,4	0,3 ; 17,9
Symptômes de la MPS I à l'inclusion, n	32	24	34
Oui, n (%)	32 (100,0%)	24 (100,0%)	34 (100,0%)
Non, n (%)	0	0	0

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b Valeur de 0 sélectionnée pour les âges calculés à < 0.

^c Délai entre le 1^{er} traitement et la date de décès ou la dernière date de suivi.

Légende : ET : Ecart-Type ; Max : maximum ; Min : minimum ; Q1 : 1^{er} quartile ; Q3 : 3^{ème} quartile.

► Caractéristiques du traitement par ALDURAZYME (Iaronidase)

Les résultats présentés ci-après concernent le sous-groupe d'analyse de phénotype sévère dénommé « Sévères – ALDURAZYME (Iaronidase) » ou « Sévères » ci-après et le sous-groupe d'analyse de phénotype atténué dénommé « Atténués – ALDURAZYME (Iaronidase) », nommé « Atténués » ci-après.

Dans les sous-groupes d'analyse Sévères et Atténués, les données sur les modalités du traitement étaient disponibles à l'instauration et au dernier suivi pour respectivement 30 et 31 patients. La médiane de suivi, pour ces patients, était respectivement de 75 mois (~6,3 ans) et 106 mois (~8,8 ans).

► Critères de jugement principaux

Les données cliniques présentées ci-dessous concernent les patients des sous-groupes Sévères (n=30) et Atténués (n=31) traités par ALDURAZYME (Iaronidase).

Mesures du taux de GAG urinaires (GAGu)

Le taux des GAGu à l'instauration du traitement et au dernier suivi, dans les sous-groupes Sévères et Atténués, étaient disponibles pour 19 et 16 patients respectivement. La durée médiane de suivi était respectivement de 83 mois (~6,9 ans) et 103 mois (~8,5 ans). Une diminution du taux des GAGu après l'instauration du traitement par ALDURAZYME (Iaronidase) a été observée avec une variation moyenne du taux des GAGu, entre l'instauration du traitement et le dernier suivi, respectivement de -68,6 % et de -71,2 %.

Tableau 3 : Pourcentage de variation du taux de GAGu après l'instauration du traitement par ALDURAZYME – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Mesures du taux de GAGu	Sévères – ALDURAZYME	Atténués ^a – ALDURAZYME
Nombre total de patients dans le registre, N	32	34
Nombre de patients ayant au moins une mesure du taux de GAGu, n (%)	23 (71,9)	25 (73,5)
Nombre de patients ayant des mesures du taux de GAGu à l'instauration de traitement <u>ET</u> au dernier suivi, n (%)	19 (59,4)	16 (47,1)

Mesures du taux de GAGu	Sévères – ALDURAZYME	Atténués ^a – ALDURAZYME
Variation (%) du taux de GAGu depuis l'inclusion ^{b,c} , n	19	16
Moyenne (\pm ET)	-68,6 (\pm 43,7)	-71,2 (\pm 22,7)
Médiane	-87,4	-78,6
[Q1 ; Q3]	[-94,0 ; -57,8]	[-87,3 ; -61,8]
Min ; Max	-98,3 ; 81,3	-94,8 ; -13,0

Note : Les données incluent uniquement les valeurs rapportées en μ g/mg de créatinine et mg/g de créatinine.

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b Inclus seulement les patients avec des mesures du taux de GAGu tant à l'instauration de traitement qu'au suivi.

^c La mesure à l'instauration du traitement est l'évaluation la plus proche effectuée dans une fenêtre de -1 an/+1 semaine autour de la date de la 1^{ère} injection d'ALDURAZYME.

Tableau 4 : Différence des taux des GAGu mesurés entre l'instauration du traitement par ALDURAZYME et le dernier suivi – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Taux de GAGu mesurés	Sévères – ALDURAZYME (N = 32)		Atténués ^a -ALDURAZYME (N = 34)	
	A l'instauration du traitement ^b	Au dernier suivi	A l'instauration du traitement ^b	Au dernier suivi
Nombre de patients ayant au moins une mesure du taux de GAGu, n (%)	19 (59,4)	23 (71,9)	18 (52,9)	23 (67,6)
Nombre de patients ayant des mesures du taux de GAGu à l'inclusion ET au dernier suivi, n (%)	19 (59,4)	19 (59,4)	16 (47,1)	16 (47,1)
Taux de GAGu mesuré (μ g/mg de créatinine), n	19	19	16	16
Moyenne (ET)	204,15 (136,9)	48,65 (71,4)	64,70 (38,5)	15,13 (10,4)
Médiane [p-value] ^c	165,1	24,2 [0,0003]	59,5	13,0 [$<$ 0,0001]
[Q1 ; Q3]	[118,7 ; 194,2]	[13,6 ; 50,0]	[34,2 ; 84,1]	[7,8 ; 21,1]
Min ; Max	27,4 ; 552,6	1,7 ; 304,6	14,6 ; 164,5	3,1 ; 35,4

Note : Les données incluent uniquement les valeurs rapportées en μ g/mg de créatinine et mg/g de créatinine.

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b La mesure à l'instauration du traitement est l'évaluation la plus proche effectuée dans une fenêtre de -1 an/+1 semaine autour de la date de la 1^{ère} injection d'ALDURAZYME.

^c P-value basée sur le test de Wilcoxon Signed-Rank avec SAS 9.4.

Fonction respiratoire

Seule une minorité de patients (Sévères : 15,6% et Atténués : 17,6%) ont eu recours à une assistance respiratoire au cours de la période de suivi (respectivement après une durée médiane de 5 ans et 12 ans après l'instauration). L'exploration de la fonction pulmonaire montrait une atteinte modérée de celle-ci (respectivement CVF et VEM1 moyennes : 63 % et 69 %, et 65 % et 65 %). A noter qu'au dernier suivi, environ 25 % des patients avaient une CVF et VEM1 normale dans chaque sous-groupe. En raison du faible nombre de patients disposant de mesures dans chaque sous-groupe ces résultats sont à interpréter avec prudence.

Tableau 5 : Résumé du recours à une aide respiratoire – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Recours à une assistance respiratoire	Sévères – ALDURAZYME	Atténués ^a -ALDURAZYME
Nombre total de patients dans le registre, N	32	34
Nombre total de patients ayant eu recours à une assistance respiratoire, n (%)	5 (15,6)	6 (17,6)
Type d'assistance respiratoire, n (%)		
<i>Ventilation à pression positive continue (CPAP)</i>	3 (25,0)	6 (50,0)
<i>Ventilation à pression positive bi-niveaux (BiPAP)/Ventilation à pression positive non invasive (NIPPV)/Ventilation à ajustement neuronal (NAV)</i>	1 (8,3)	0 (0,0)
<i>Inconnu</i>	1 (8,3)	0 (0,0)
Nombre de patients ayant eu recours à une CPAP avant l'initialisation du traitement, n (%)	0 (0,0)	1 (8,3)
Age au moment du premier recours à une assistance respiratoire (années), n	5	6
<i>Moyenne (±ET)</i>	6,0 (± 3)	17,6 (± 14)
<i>Médiane</i>	6,7	18,1
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[4,6 ; 8,1]	[3,4 ; 27,9]
<i>Min ; Max</i>	1,6 ; 9,1	0,0 ; 38,1

^a Inklus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

Le test de fonction pulmonaire (TFP⁵, mesurant la capacité vitale forcée [CVF] et le volume expiratoire maximum à la première seconde d'expiration forcée [VEM1]) ne peut généralement pas être effectué chez les enfants sains de moins de 5 ans. Peu de patients (10/32) disposaient de mesure avant l'instauration du traitement, en particulier dans le sous-groupe Sévères.

Tableau 6 : Résumé des tests de la fonction pulmonaire – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

⁵ Une valeur de TFP est considérée comme anormale si le volume expiratoire forcé en 1 seconde (VEM1, %) ou la capacité vitale forcée (CVF, %) est < 80% de la valeur de TFP ou CVF attendue. La sévérité de l'obstruction pulmonaire peut être évaluée, en utilisant le VEM1 (%) mesuré, comme suit : léger (> 70%), modéré (60-69%), modérément sévère (50-59%), sévère (35-49%) et très sévère (< 35%).

Tests de fonction pulmonaire	Sévères – ALDURAZYME	Atténués ^a - ALDURAZYME
Nombre total de patients dans le registre, N	32	34
Nombre total de patients avec des mesures de test de la fonction pulmonaire (TFP), n (%)	10 (31,3)	27 (79,4)
Age au moment du premier TFP (années)^b, n	10	27
<i>Moyenne (±ET)</i>	8,0 (± 2,9)	15,16 (± 11,4)
<i>Médiane</i>	7,2	11,1
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[6,6 ; 8,1]	[6,7 ; 22,1]
<i>Min ; Max</i>	5,9 ; 15,8	[4,2 ; 41,3]
Age au moment du premier TFP anormal (années)^{b,c}, n	9	21
<i>Moyenne (±ET)</i>	8,10 (± 3,0)	16,98 (± 12,0)
<i>Médiane</i>	7,0	11,4
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[6,6 ; 8,1]	[7,7 ; 23,3]
<i>Min ; Max</i>	5,9 ; 15,8	5,3 ; 41,3
Capacité vitale forcée (CVF) – (%) de la valeur normale prévue à l'inclusion, n	0	9
<i>Moyenne (±ET)</i>		66,7 (± 24,9)
<i>Médiane</i>		76,0
<i>[Q1 ; Q3]</i>		[51,0 ; 88,0]
<i>Min ; Max</i>		30,0 ; 94,0
CVF – (%) de la valeur normale prévue au moment du dernier suivi, n	10	25
<i>Moyenne (±ET)</i>	63,2 (± 24,9)	65,0 (± 25,2)
<i>Médiane</i>	59,4	66,5
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[55,0 ; 82,8]	[45,7 ; 85,0]
<i>Min ; Max</i>	25,0 ; 102,7	1,8 ; 98,6
Volume expiratoire maximum à la première seconde d'expiration forcée (VEM₁) – (%) de la valeur normale prévue à l'inclusion, n	0	9
<i>Moyenne (±ET)</i>		60,8 (± 21,7)
<i>Médiane</i>		64,4
<i>[Q1 ; Q3]</i>		[38,0 ; 76,0]
<i>Min ; Max</i>		32,0 ; 88,0
VEM₁ – (%) de la valeur normale prévue au moment du dernier suivi, n	9	22
<i>Moyenne (±ET)</i>	68,95 (± 22,6)	64,97 (± 24,2)
<i>Médiane</i>	69,2	65,5
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[59,2 ; 86,4]	[53,8 ; 82,1]
<i>Min ; Max</i>	29,0 ; 105,2	1,5 ; 98,2

Note : La mesure à l'inclusion est l'évaluation la plus proche effectuée dans une fenêtre de -3mois/+1 semaine autour de la date de la 1ère injection d'ALDURAZYME®.

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b Valeur de 0 sélectionnée pour les âges calculés à < 0 an. La première mesure de TFP rapportée ou la première mesure anormale de TFP rapportée peut s'être produite à tout moment, tant avant ou après la date du premier traitement.

^c Considéré comme anormal si FVC% ou VEM₁% < 80 de la valeur dite normale.

Manifestions musculosquelettiques

Dans le sous-groupe Sévères, le Z-score moyen de la taille était de -0,2 (\pm 2,0) avant l'instauration et s'est aggravé à -2,9 (\pm 2,5) au dernier suivi, témoin d'un retard de croissance.

Dans le sous-groupe Atténués, le Z-score moyen de la taille était de -1,6 (\pm 2,5) avant l'instauration et de -1,95 (\pm 1,1) au dernier suivi, soit une légère baisse qui restait dans la norme basse [-2 ; +2].

Les patients des deux sous-groupes avaient un poids normal avant traitement et inférieur à la moyenne au dernier suivi mais qui restait dans les normes [-2 ; +2]. Le Z-score de la circonférence crânienne des patients du sous-groupe sévères restait stable mais supérieur à la norme au dernier suivi à 2,3 [\pm 1,5].

Une atteinte du rachis a été rapportée à un âge moyen plus précoce (2,1 ans) et plus fréquemment (85,7%) dans le sous-groupe Sévères par rapport au sous-groupe Atténués (âge moyen de survenue de 15,10 ans et fréquence de survenue de 77,8%). La cyphose était l'atteinte squelettique la plus fréquente dans le sous-groupe Sévères, survenant vers l'âge de 6 mois environ.

Imagerie vertébrale

Les âges moyens au moment de la première imagerie vertébrale et imagerie vertébrale anormale étaient similaires au sein de chacun des sous-groupes et étaient plus précoces dans les sous-groupes de patients de phénotype sévère (Sévères : 2,4 ans et 2,1 ans), que ceux de phénotype atténué (Atténués : 13,4 ans et 15,1 ans). Les patients du sous-groupe Sévères avaient une imagerie vertébrale anormale à un âge plus précoce que ceux du sous-groupe Atténués.

L'atteinte du rachis (i.e. évaluation anormale) était plus fréquente dans le sous-groupe Sévères (85,7%) que dans le sous-groupe Atténués (77,8%).

Dans le sous-groupe Sévères, la cyphose était l'anomalie de la colonne vertébrale la plus fréquente (79,2%) alors que la scoliose était l'anomalie la plus fréquente chez les patients du sous-groupe Atténués (33,3%). Avant l'instauration du traitement une cyphose et une scoliose ont été rapportées chez 35,7% et 10,7% des patients du sous-groupe Sévères et, 25,9 % et 11,1 % des patients du sous-groupe Atténués.

Tableau 7 : Résumé de l'imagerie vertébrale au dernier suivi – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Imagerie vertébrale	Sévères – ALDURAZYME	Atténués ^a -ALDURAZYME
Nombre total de patients dans le registre, N	32	34
Nombre total de patients avec des données d'imagerie, n (%)	28 (87,5)	27 (79,4)
Age au moment de la première IRM ou radiologie de la colonne vertébrale (années) ^b , n	28	27
<i>Moyenne (±ET)</i>	2,4 (± 2,1)	13,4 (± 11,5)
<i>Médiane</i>	1,6	9,7
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[1,0 ; 3,7]	[5,5 ; 20,6]
<i>Min ; Max</i>	[0,5 ; 10,3]	[0,6 ; 39,6]
Age au moment de la première IRM ou radiologie de la colonne vertébrale anormale (années) ^{b,c} , n	25	23
<i>Moyenne (±ET)</i>	2,1 (± 1,9)	15,1 (± 12,3)
<i>Médiane</i>	1,3	10,3
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[1,0 ; 2,4]	[5,5 ; 23,9]
<i>Min ; Max</i>	0,5 ; 8,7	0,6 ; 39,6
Evaluation vertébrale la plus récente ^c , n	28	27
<i>Normale, n(%)</i>	4 (14,3)	6 (22,2)
<i>Anormale, n(%)</i>	24 (85,7)	21 (77,8)
<i>Inconnue, n(%)</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Instabilité atlantoaxiale</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Compression médullaire - cervicale</i>	2 (8,3)	1 (4,8)
<i>Anomalie de la structure des vertèbres prises isolément</i>	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Compression médullaire – autre région</i>	0 (0,0)	2 (9,5)
<i>Cyphose</i>	19 (79,2)	6 (28,6)
<i>Scoliose</i>	9 (37,5)	7 (33,3)
Nombre de patients ayant eu une cyphose avant le début du traitement, n (%)	10 (35,7)	7 (25,9)
Nombre de patients ayant eu une scoliose avant le début du traitement, n (%)	3 (10,7)	3 (11,1)

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b Inclus seulement les patients avec des résultats d'imagerie. Les pourcentages sont basés sur ce dénominateur.

^c L'âge de la première imagerie rapportée ou de la première image anormale rapportée peut s'être produite à tout moment, tant avant ou après la date du premier traitement.

^d Les patients peuvent avoir plusieurs types d'anomalies ; les pourcentages peuvent totaliser plus de 100%.

Croissance

La taille (en cm) et le poids (en kg) ont été standardisés par le calcul des Z-scores basé sur les courbes de croissance en ligne publiées par l'OMS pour les enfants âgés de 61 mois à 19 ans et par les Centers for Disease Control and prevention (Etats-Unis) pour les enfants de moins de 61 mois ou âgés de 20 ans. Les données de circonférence crânienne étaient calculées sur la base des courbes de croissance en ligne publiées par les CDC pour les patients âgés de ≤ 36 mois. Un Z-score était considéré normal s'il restait compris entre - 2 et + 2. Le retard de croissance correspondait à un Z-score supérieur à -2.

Au dernier suivi, sur l'ensemble de la population dont les données étaient disponibles :

- le Z-score moyen de la taille était de -3,11 (± 2,6) pour les patients des sous-groupes Sévères et de -2,33 (± 1,3) pour les patients du sous-groupe Atténués. Ces Z-scores étaient inférieurs à la normale et mettaient en évidence un retard de croissance. La population de patients Atténués incluait des patients dont le traitement a été instauré à l'âge adulte.
- le Z-score moyen du poids était de -1,6 (± 2,9) pour les patients des sous-groupes Sévères et de -1,4 (± 1,2) pour les patients du sous-groupe Atténués. Ces valeurs restaient dans les valeurs basses de la normale.

- le Z-score moyen de la circonférence crânienne était de 2,3 (\pm 1,5) pour le groupe Sévères, soit supérieur à la norme et de 1,01 (\pm 4,6) dans le sous-groupe Atténués, soit dans la norme.

Tableau 8 : Résumé des données de croissance au dernier suivi – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Données de croissance	Sévères – ALDURAZYME	Atténués ^a – ALDURAZYME
Nombre total de patients dans le registre, N	32	34
Nombre total de patients avec des données de croissance, n (%)	32 (100,0)	25 (73,5)
Z-score de la taille^b, n	31	25
Moyenne (\pm ET)	-3,1 (\pm 2,6)	-2,3 (\pm 1,3)
Médiane	-3,4	-2,2
[Q1 ; Q3]	[-4,8 ; -1,7]	[-3,2 ; -1,6]
Min ; Max	-8,0 ; 2,1	-5,6 ; -0,1
Z-score du poids^b, n	32	25
Moyenne (\pm ET)	-1,6 (\pm 2,9)	-1,4 (\pm 1,2)
Médiane	-0,7	-1,3
[Q1 ; Q3]	[-2,9 ; 0,6]	[-2,2 ; -0,5]
Min ; Max	-11,3 ; 1,6	-3,7 ; 0,6
Z-score de la circonférence crânienne^b, n	22	6
Moyenne (\pm ET)	2,3 (\pm 1,5)	1,0 (\pm 4,5)
Médiane	2,4	1,4
[Q1 ; Q3]	[1,0 ; 3,8]	[0,3 ; 2,8]
Min ; Max	-0,6 ; 4,6	-6,8 ; 7,0

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b Seules les évaluations de la taille et du poids des patients à un âge <21 ans et du tour de tête des patients à un âge \leq 36 mois sont incluses. Les mesures sont celles de la visite de suivi la plus récente avant les seuils d'âge.

Tableau 9 : Comparaison des données de croissance entre l'instauration du traitement par ALDURAZYME et le dernier suivi – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Données de croissance	Sévères – ALDURAZYME (N = 32)		Atténués ^a – ALDURAZYME (N = 34)	
	A l'instauration du traitement ^b	Au dernier suivi ^c	A l'instauration du traitement ^b	Au dernier suivi ^c
Nombre total de patients avec des données de croissance, n (%)	18 (56,3)	32 (100,0)	9 (26,5)	22 (64,7)
Nombre de patients avec des données de croissance à l'instauration du traitement et au dernier suivi^d, n (%)	18 (56,3)	18 (56,3)	8 (23,5)	8 (23,5)
Z-score de la taille, n	18	18	5	5
Moyenne (\pm ET)	-0,2 (\pm 2,0)	-2,9 (\pm 2,5)	-1,6 (\pm 2,5)	-1,95 (\pm 1,1)
Médiane [p-value] ^e	-0,01	-3,2 [0,0001]	-0,3	-2,1 [1,0000]
[Q1 ; Q3]	[-1,8 ; 0,96]	[-4,2 ; -1,9]	[-2,6 ; -0,2]	[-2,2 ; -1,8]
Min ; Max	-3,5 ; 4,0	-7,3 ; 2,1	-5,5 ; 0,5	-3,4 ; -0,3
Z-score du poids, n	18	18	8	8
Moyenne (\pm ET)	0,2 (\pm 1,1)	-1,4 (\pm 3,2)	-0,3 (\pm 1,4)	-1,6 (\pm 1,1)
Médiane [p-value] ^e	0,3	-0,6 [0,01]	-0,2	-1,95 [0,02]
[Q1 ; Q3]	[-0,4 ; 0,8]	[-2,4 ; 0,8]	[-1,4 ; 0,9]	[-2,4 ; -0,6]
Min ; Max	-2,0 ; 2,1	-11,3 ; 1,6	-2,3 ; 1,4	-3,0 ; 0,1
Z-score de la circonférence crânienne, n	12	12	0	0
Moyenne (\pm ET)	2,3 (\pm 1,3)	2,4 (\pm 1,2)		
Médiane [p-value] ^e	2,34	2,45 (0,9)		
[Q1 ; Q3]	[1,3 ; 3,1]	[1,4 ; 3,4]		
Min ; Max	0,2 ; 4,5	0,5 ; 4,2		

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b La mesure à l'instauration du traitement est l'évaluation la plus proche effectuée dans une fenêtre de -3 mois/+1 semaine autour de la date de la 1^{ère} injection d'ALDURAZYME.

^o Seules les données de poids et de taille à un âge < 21 ans et les données de circonférence crânienne à un âge < 36 mois sont incluses. Les suivis les plus récents respectent ces âges.

^d Parmi les 32 patients du sous-groupe Sévères – ALDURAZYME inscrits dans le registre en France, 18 ont des données de croissance à la fois à l'instauration et au suivi. Parmi les 34 patients du sous-groupe Atténués- ALDURAZYME inscrits dans le registre en France, 8 ont des données de croissance à la fois à l'instauration et au suivi.

^e P-value basée sur le test de Wilcoxon Signed-Rank avec SAS 9.4.

Opérations chirurgicales

Les patients de sous-groupes Sévères et Atténués ont eu, au cours de la période de suivi, d'un nombre moyen similaire d'opérations chirurgicales (respectivement 6,4 et 5,8 chirurgies par patient). Les patients du sous-groupe Sévères ont eu une première opération chirurgicale à un âge moyen plus précoce que celui des patients du sous-groupe Atténués (respectivement 1,9 an et 7,4 ans).

Tableau 10 : Résumé des opérations chirurgicales au dernier suivi – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Opérations chirurgicales	Sévères – ALDURAZYME	Atténués ^a -ALDURAZYME
Nombre total de patients dans le registre, N	32	34
Nombre total de patients ayant eu une opération chirurgicale ^b, n (%)	31 (96,6)	31 (91,2)
Nombre d'opérations chirurgicales rapportées, n	197	181
Nombre d'opérations chirurgicales rapportées par patient, n	31	31
<i>Moyenne (±ET)</i>	6,4 (± 3,3)	5,8 (± 2,6)
<i>Médiane</i>	7,0	6,0
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[3,0 ; 9,0]	4,0 ; 8,0
<i>Min ; Max</i>	1 ; 12	1 ; 11
Age au moment de la première opération chirurgicale (années)^{c,d}, n	31	31
<i>Moyenne (±ET)</i>	1,9 (± 1,6)	7,4 (± 8,8)
<i>Médiane</i>	1,40	4,80
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[0,3 ; 2,8]	[1,6 ; 10,7]
<i>Min ; Max</i>	0,1 ; 6,2	0,1 ; 39,7

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b Les pourcentages sont basés sur le nombre de patients dans chaque sous-groupe. Les opérations chirurgicales proviennent d'une liste prédéfinie de 21 opérations liées à la MPS I, à l'exclusion de la TCSH.

^c Un patient du sous-groupe Sévères – ALDURAZYME a signalé une intervention chirurgicale, mais son âge était inconnu.

^d L'âge de la première opération chirurgicale peut être avant ou après la date du premier traitement.

Dans le sous-groupe Sévères, le nombre moyen d'opérations chirurgicales était plus élevé après l'instauration du traitement qu'avant l'instauration du traitement (4,9 vs. 1,2). La durée totale d'observation par patient était plus importante après l'instauration du traitement qu'avant l'instauration du traitement (265,5 vs. 65,4 personnes-années). De plus, les patients avançant en âge, davantage d'opérations chirurgicales étaient attendues. Les opérations chirurgicales les plus fréquentes, avant l'instauration du traitement, étaient la myringotomie (n = 13) et la réparation d'une hernie (n = 12). La réparation de hernie (n = 9) était la première opération rapportée la plus fréquente avant traitement. Les opérations chirurgicales les plus fréquentes, après l'instauration du traitement, étaient la myringotomie (n = 39) et l'adénoïdectomie (n = 27). L'adénoïdectomie (n = 16) était la première opération rapportée la plus fréquente après l'instauration du traitement.

Dans le sous-groupe Atténués, le nombre moyen d'opérations chirurgicales était légèrement plus élevé après l'instauration du traitement qu'avant l'instauration du traitement (2,9 vs. 2,4). La durée totale d'observation par patient était plus importante après l'instauration du traitement qu'avant l'instauration du traitement (400,2 vs. 330,1 personnes-années). Les opérations chirurgicales les plus fréquentes, avant l'instauration du traitement, étaient la réparation d'une hernie (n = 20) et la myringotomie (n = 15). L'adénoïdectomie (n = 8) était la première opération rapportée la plus fréquente avant traitement. Les opérations chirurgicales les plus fréquentes, après l'instauration du traitement, étaient la chirurgie du canal carpien (n = 24) et l'adénoïdectomie (n = 19). La chirurgie du canal carpien (n = 15) était la première opération rapportée la plus fréquente après l'instauration du traitement.

Avant l'instauration du traitement, la majorité des patients du sous-groupe Sévères (96,9%) n'a pas eu recours à une chirurgie orthopédique. Après l'instauration du traitement, 50,0% des patients ont été opérés. Les chirurgies orthopédiques les plus fréquentes, après l'instauration du traitement, étaient la chirurgie de la hanche (n = 18) et la chirurgie de la colonne vertébrale (n = 7).

Avant l'instauration du traitement, la majorité des patients du sous-groupe Atténués (79,4%) n'a pas eu recours à une chirurgie orthopédique. Après l'instauration du traitement, 41,2% des patients ont été opérés. Les chirurgies orthopédiques les plus fréquentes, après l'instauration du traitement, étaient la chirurgie de la hanche (n = 7), du genou (n = 6) et de la colonne vertébrale liée à une compression médullaire (n = 6).

Tableau 11 : Comparaison des opérations chirurgicales avant et après l'instauration du traitement par ALDURAZYME et – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Opérations chirurgicales	Sévères – ALDURAZYME (N = 32)		Atténués ^a – ALDURAZYME (N = 34)	
	Avant l'instauration du traitement ^b	Après l'instauration du traitement ^c	Avant l'instauration du traitement ^b	Après l'instauration du traitement ^c
Nombre total de patients ayant rapporté au moins une opération chirurgicale, n (%)	18 (56,3)	30 (93,8)	23 (67,6)	29 (85,3)
Nombre total de patients n'ayant rapporté aucune opération chirurgicale, n (%)	14 (43,8)	2 (6,3)	11 (32,4)	5 (14,7)
Nombre total de personnes-années^d	65,38	265,51	400,19	330,08
Nombre total d'opérations chirurgicales pour tous les patients^e, n	39	158	82	99
Nombre d'opérations chirurgicales rapportées par patient^f, n	32	32	34	34
<i>Moyenne (ET)</i>	1,22 (1,5)	4,9 (3,3)	2,4 (2,6)	2,9 (2,5)
<i>[p-value]</i>		[< 0,0001]		[0,5]
<i>Médiane</i>	1,00	4,50	1,50	2,00
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[0,0 ; 2,0]	[2,5 ; 7,0]	[0,0 ; 5,0]	[1,0 ; 4,0]
<i>Min ; Max</i>	0,0 ; 5,0	0,0 ; 12,0	0,0 ; 10,0	0,0 ; 8,0
Nombre total de patients ayant rapporté au moins une opération chirurgicale orthopédique^g, n (%)	1 (3,1)	16 (50,0)	7 (20,6)	14 (41,2)
Nombre total de patients n'ayant rapporté aucune opération chirurgicale orthopédique^h, n (%)	31 (96,9)	16 (50,0)	27 (79,4)	20 (58,8)
Type d'opération chirurgicale, n				
<i>Adénoïdectomie</i>	5	27	14	7
<i>Remplacement de valve cardiaque</i>	0	0	2	5
<i>Chirurgie du canal carpien</i>	4	18	5	24
<i>Chirurgie cornéenne/cataracte</i>	0	2	5	6
<i>Chirurgie dentaire</i>	0	6	0	2
<i>Chirurgie du glaucome</i>	0	0	2	1
<i>Réparation de hernie</i>	12	16	20	6
<i>Myringotomie</i>	13	39	15	19
<i>Chirurgie orthopédique - hanche</i>	0	18	3	7
<i>Chirurgie orthopédique - genou</i>	0	2	1	6
<i>Chirurgie de la colonne vertébrale - liée à une compression médullaire</i>	0	3	3	6

Opérations chirurgicales	Sévères – ALDURAZYME (N = 32)		Atténués ^a – ALDURAZYME (N = 34)	
	Avant l'instauration du traitement ^b	Après l'instauration du traitement ^c	Avant l'instauration du traitement ^b	Après l'instauration du traitement ^c
Type d'opération chirurgicale, n				
Chirurgie/réparation de la colonne vertébrale - autre	1	7	0	0
Ténotomie (autre que la chirurgie du canal carpien)	0	2	4	5
Amygdalectomie	3	14	8	5
Shunt ventriculaire pour l'hydrocéphalie	1	4	0	0
Type d'opération chirurgicale – première opération rapportée, n				
Adénoïdectomie	1	16	8	5
Remplacement de la valve cardiaque	0	0	0	1
Chirurgie du canal carpien	2	4	1	15
Chirurgie cornéenne/cataracte	0	0	0	1
Réparation de hernie	9	3	7	2
Myringotomie	4	5	2	2
Chirurgie orthopédique - hanche	0	1	0	2
Chirurgie de la colonne vertébrale - liée à une compression médullaire	0	0	3	0
Chirurgie/réparation de la colonne vertébrale - autre	1	0	0	0
Ténotomie (autre que la chirurgie du canal carpien)	0	0	1	1
Amygdalectomie	1	0	1	0
Shunt ventriculaire pour l'hydrocéphalie	0	1	0	0

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b Toutes les opérations chirurgicales rapportées avant le premier traitement. Les patients n'ayant rapporté aucune opération chirurgicale avant le premier traitement sont comptés comme ayant eu 0 opération pendant cette période.

^c Toutes les opérations chirurgicales rapportées après le premier traitement. Les patients n'ayant rapporté aucune opération chirurgicale après le premier traitement sont comptés comme ayant eu 0 opération pendant cette période.

^d Le nombre de personnes-années avant le traitement est la somme de temps de tous les patients entre la naissance et la date du premier traitement en années. Le nombre de personnes-années après le traitement est la somme de temps de tous les patients entre le premier traitement et la date du décès ou du dernier suivi.

^e Les patients peuvent subir plusieurs chirurgies avant et après le traitement.

^f La p-value a été calculée en utilisant un t-test apparié.

^g Les chirurgies orthopédiques comprennent : « Chirurgie orthopédique - Hanche », « Chirurgie orthopédique - genou », « Chirurgie de la colonne vertébrale - liée à une compression médullaire », « Chirurgie / Réparation de la colonne vertébrale - autre », « Ténotomie (autre que la chirurgie du canal carpien) ».

^h Nombre de patients n'ayant pas déclaré de chirurgie orthopédique Il comprend les patients qui n'ont rapporté aucune chirurgie, ainsi que les patients qui ont déclaré une chirurgie autre qu'orthopédique.

Manifestions cardiaques

Avant traitement 41,9% des patients du sous-groupe Sévères et 39,4% des patients du sous-groupe Atténués avaient un échocardiogramme anormal.

Au dernier suivi, 90,3% des patients Sévères avaient une insuffisance mitrale et 45,2% une atteinte aortique. La fraction d'éjection médiane s'améliorait (70,10% vs 63,50%) ainsi que la fraction de raccourcissement médiane (40,05% vs 34,00%). L'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche (LPWT) diminuait entre l'instauration du traitement et le dernier suivi (Z-score : 1,63 vs. 1,48) ainsi que l'épaisseur de la paroi interventriculaire (Z-score : 1,65 vs. 0,96). Les diamètres télédiastolique (L-Ved) et télésystolique (L-Ves) du ventricule gauche (Z-scores : 0,23 vs. -0,28 et 0,19 vs. -0,59) restaient stables.

Au dernier suivi, 87,9% des patients Atténués avaient une insuffisance mitrale et 54,5% une atteinte aortique. Néanmoins, la fraction d'éjection médiane restait stable (72,00% vs 72,50%) ainsi que la fraction de raccourcissement médiane (37,00% vs 36,50%). L'épaisseur de la paroi ventriculaire gauche (LPWT) a peu augmenté entre l'instauration du traitement et le dernier suivi (Z-score : 1,37 vs. 1,78) ainsi que l'épaisseur de la paroi interventriculaire (Z-score : 0,69 vs. 0,93). Les diamètres télédiastolique (L-Ved) et télésystolique (L-Ves) du ventricule gauche (Z-scores : 0,53 vs -0,09) et (-0,12 vs. 0,43) restaient stables.

L'ECG était normal chez 93% des patients Sévères et 87% des patients Atténués.

L'ensemble des résultats de la cohorte suggéraient une stabilisation de l'atteinte cardiaque.

Tableau 12 : Résumé des données de l'échocardiogramme au dernier suivi – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Echocardiogramme (ECHO)	Sévères – ALDURAZYME	Atténués ^a – ALDURAZYME
Nombre total de patients dans le registre, N	32	34
Nombre total de patients avec des données d'ECHO, n (%)	31 (96,9)	33 (97,1)
Nombre total de patients avec des données d'ECHO et sans données anormales, n (%)	1 (3,2)	3 (9,1)
Nombre total de patients avec des données d'ECHO anormales avant l'instauration du traitement, n (%)	13 (41,9)	13 (39,4)
Age au moment du premier ECHO (années)^b, n	31	33
<i>Moyenne (±ET)</i>	2,2 (±1,7)	12,0 (±11,4)
<i>Médiane</i>	2,10	8,70
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[1,0 ; 3,1]	[3,4 ; 15,1]
<i>Min ; Max</i>	0,0 ; 8,9	0,0 ; 40,4
Age au moment du premier ECHO anormal (années)^b, n	30	30
<i>Moyenne (±ET)</i>	2,9 (± 2,9)	12,9 (± 11,3)
<i>Médiane</i>	2,35	8,35
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[1,1 ; 3,4]	[4,9 ; 17,3]
<i>Min ; Max</i>	0,0 ; 14,2	2,6 ; 40,4
Valve mitrale^c, n (%)		
<i>Sténose</i>	7 (22,6)	14 (42,4)
<i>Insuffisance</i>	28 (90,3)	29 (87,9)
<i>Prolapsus</i>	12 (38,7)	5 (15,2)
Valve tricuspide^c, n (%)		
<i>Sténose</i>	0 (0,0)	1 (3,0)
<i>Insuffisance</i>	6 (19,4)	11 (33,3)
Valve aortique^c, n (%)		
<i>Sténose</i>	1 (3,2)	12 (36,4)
<i>Insuffisance</i>	14 (45,2)	18 (54,5)
Valve pulmonaire^c, n (%)		
<i>Sténose</i>	2 (6,5)	1 (3,0)
<i>Régurgitation / insuffisance</i>	0 (0,0)	5 (15,2)
Z-score de la LPWT, n	24	28

	<i>Moyenne (±ET)</i>	1,2 (± 0,7)	1,3 (± 0,8)
	<i>Médiane</i>	1,3	1,3
	<i>[Q1 ; Q3]</i>	[0,8 ; 1,9]	[0,8 ; 1,8]
	<i>Min ; Max</i>	-0,2 ; 2,1	-0,2 ; 2,9
Z-score de l'épaisseur de la paroi interventriculaire, n		24	29
	<i>Moyenne (±ET)</i>	0,9 (± 0,8)	0,9 (± 0,7)
	<i>Médiane</i>	0,9	0,9
	<i>[Q1 ; Q3]</i>	[0,2 ; 1,5]	[0,4 ; 1,3]
	<i>Min ; Max</i>	-0,4 ; 2,6	-0,5 ; 2,5
Z-score de la L-Ved, n		25	30
	<i>Moyenne (±ET)</i>	0,1 (± 1,2)	0,05 (± 1,5)
	<i>Médiane</i>	0,21	0,35
	<i>[Q1 ; Q3]</i>	[-0,8 ; 1,2]	[-0,6 ; 0,7]
	<i>Min ; Max</i>	-2,3 ; 2,5	-5,4 ; 2,4
Z-score de la L-Ves, n		25	30
	<i>Moyenne (±ET)</i>	-0,04 (± 1,2)	-0,07 (± 1,4)
	<i>Médiane</i>	0,23	0,17
	<i>[Q1 ; Q3]</i>	[-0,8 ; 0,7]	[-0,8 ; 0,8]
	<i>Min ; Max</i>	-2,5 ; 2,0	-4,0 ; 3,1

Echocardiogramme (ECHO)	Sévères – ALDURAZYME	Atténués^a – ALDURAZYME
Fraction d'éjection (%), n	28	32
	<i>Moyenne (±ET)</i>	68,1 (± 5,6)
	<i>Médiane</i>	69,0
	<i>[Q1 ; Q3]</i>	[64,0 ; 71,0]
	<i>Min ; Max</i>	56,7 ; 81,0
Fraction de raccourcissement, n	26	32
	<i>Moyenne (±ET)</i>	38,5 (± 4,8)
	<i>Médiane</i>	38,7
	<i>[Q1 ; Q3]</i>	[35,0 ; 42,0]
	<i>Min ; Max</i>	32,0 ; 49,0

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b Valeur de 0 sélectionnée pour les âges calculés à < 0 an. La première mesure rapportée ou la première mesure anormale rapportée peut s'être produite à tout moment, tant avant qu'après la date du premier traitement.

^c Si la dysfonction valvulaire est rapportée comme étant « Oui ».

Tableau 13 : Comparaison des données de l'échocardiogramme entre l'instauration du traitement par ALDURAZYME et le dernier suivi – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Echocardiogramme (ECHO)	Sévères – ALDURAZYME (N = 32)		Atténués ^a – ALDURAZYME (N = 34)	
	A l'instauration du traitement ^b	Au dernier suivi ^c	A l'instauration du traitement ^b	Au dernier suivi ^c
Nombre total de patients ayant rapporté au moins un ECHO, n (%)	14 (43,8)	26 (81,3)	12 (35,3)	31 (91,2)
Nombre de patients avec des ECHO à l'inclusion et au dernier suivi, n (%)	11 (34,4)	11 (34,4)	11 (32,4)	11 (32,4)
Z-score de la LPWT, n	8	8	7	7
Moyenne (\pm ET)	1,95 (\pm 0,6)	1,1 (\pm 0,8)	1,4 (\pm 0,4)	1,5 (\pm 0,9)
Médiane [p-value]	1,6	1,5 [0,1]	1,4	1,8 [0,9]
[Q1 ; Q3]	[1,6 ; 2,4]	[0,3 ; 1,7]	[1,0 ; 1,8]	[0,9 ; 2,0]
Min ; Max	1,4 ; 2,9	0,0 ; 1,9	0,8 ; 2,1	0,0 ; 2,7
Z-score de l'épaisseur de la paroi interventriculaire, n	8	8	7	7
Moyenne (\pm ET)	1,6 (\pm 0,5)	0,9 (\pm 0,7)	1,0 (\pm 0,7)	1,10 (\pm 0,7)
Médiane [p-value]	1,7	0,96 [0,1484]	0,69	0,93 [1,0000]
[Q1 ; Q3]	[1,2 ; 1,9]	[0,4 ; 1,4]	[0,5 ; 1,7]	[0,8 ; 1,0]
Min ; Max	0,8 ; 2,3	-0,2 ; 1,9	0,2 ; 2,0	0,6 ; 2,5
Z-score de la L-Ved, n	10	10	7	7
Moyenne (\pm ET)	0,03 (\pm 1,2)	-0,1 (\pm 1,4)	0,6 (\pm 1,8)	0,1 (\pm 1,4)
Médiane [p-value]	0,2	-0,3 [0,7]	0,5	-0,09 [0,6]
[Q1 ; Q3]	[-1,0 ; 0,9]	[-1,2 ; 1,3]	[-0,7 ; 2,6]	[-1,2 ; 1,5]
Min ; Max	-1,4 ; 2,2	-2,3 ; 1,6	-1,9 ; 3,2	-1,7 ; 2,4
Z-score de la L-Ves, n	10	10	7	7
Moyenne (\pm ET)	0,5 (\pm 1,1)	-0,3 (\pm 1,7)	0,2 (\pm 2,1)	0,09 (\pm 1,6)
Médiane [p-value]	0,19	-0,59 [0,1309]	-0,12	0,43 [0,9375]
[Q1 ; Q3]	[-0,2 ; 0,99]	[-1,6 ; 1,7]	[-0,9 ; 2,3]	[-1,3 ; 1,4]
Min ; Max	-0,9 ; 2,7	-2,5 ; 2,0	-3,1 ; 3,1	-2,8 ; 1,6
Fraction d'éjection (%), n	6	6	4	4
Moyenne (\pm ET)	63,0 (\pm 2,6)	67,2 (\pm 5,2)	73,3 (\pm 10,2)	72,7 (\pm 6,1)
Médiane [p-value]	63,5	70,1 [0,09]	72,5	72,0 [0,8]
[Q1 ; Q3]	[61,0 ; 65,0]	[61,0 ; 71,0]	[65,5 ; 81,0]	[69,0 ; 76,4]
Min ; Max	59,0 ; 66,0	60,0 ; 71,0	62,0 ; 86,0	66,0 ; 80,7
Fraction de raccourcissement (%), n	10	10	8	8
Moyenne (\pm ET)	33,97 (\pm 5,5)	39,8 (\pm 5,99)	38,6 (\pm 6,1)	36,8 (\pm 4,5)
Médiane [p-value]	34,0	40,1 [0,04]	36,5	37,0 [0,41]
[Q1 ; Q3]	[31,0 ; 35,0]	[33,0 ; 44,0]	[33,5 ; 44,5]	[33,3 ; 40,5]
Min ; Max	27,0 ; 47,7	32,0 ; 49,0	32,0 ; 48,0	30,0 ; 42,5

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b La mesure à l'inclusion est l'évaluation la plus proche effectuée dans une fenêtre de -3 mois/+1 semaine autour de la date de la 1^{ère} injection d'ALDURAZYME®.

^c Parmi les 32 patients du sous-groupe Sévères – ALDURAZYME® inscrits au registre en France, 11 ont des données d'ECHO à la fois à l'instauration de traitement et au suivi. Parmi les 34 patients du sous-groupe Atténués – ALDURAZYME® inscrits au registre en France, 11 ont des données d'ECHO à la fois à l'inclusion et au suivi.

^d P-value basée sur le test non-paramétrique exact de Wilcoxon à deux échantillons avec SAS 9.4.

Electrocardiogramme

Les patients des sous-groupes Sévères et Atténués ont eu leur premier électrocardiogramme (ECG) respectivement à un âge moyen de 2,7 ans et de 14,0 ans. Le premier ECG anormal a été rapporté chez deux patients dans le sous-groupe Sévères à des âges de 1,7 an et 8,9 ans et chez 4 patients dans le sous-groupe Atténués à l'âge moyen de 29,4 ans. Les ECG anormaux correspondent à un rythme anormal (tachycardie pour un patient dans chacun des 2 sous-groupes et bradycardie chez un patient du sous-groupe Atténués) ou une anomalie de conduction (bloc de branche droit) dans le groupe Atténués.

Les intervalles PR, QTc et QRS, ainsi que le rythme cardiaque se situaient dans les limites normales dans l'ensemble des sous-groupes.

Tableau 14 : Résumé des données de l'électrocardiogramme au dernier suivi – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Electrocardiogramme (ECG)	Sévères – ALDURAZYME	Atténués ^a – ALDURAZYME
Nombre total de patients dans le registre, N	32	34
Nombre total de patients avec des données d'ECG, n (%)	28 (87,5)	30 (88,2)
Age au moment du premier ECG (années)^b, n	28	30
<i>Moyenne (±ET)</i>	2,7 (± 2,0)	14,04 (± 11,7)
<i>Médiane</i>	2,4	9,4
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[1,1 ; 3,7]	[6,1 ; 18,5]
<i>Min ; Max</i>	0,0 ; 8,9	1,6 ; 41,3
Age au moment du premier ECG anormal (années)^b, n	2	4
<i>Moyenne (±ET)</i>	5,3 (±5,1)	29,4 (±7,6)
<i>Médiane</i>	5,3	31,5
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[1,7 ; 8,9]	[24,3 ; 34,5]
<i>Min ; Max</i>	1,7 ; 8,9	18,6 ; 36,0
Nombre total de patients avec des données d'anomalies du rythme^c, n (%)	1 (3,6)	2 (6,7)
<i>Bradycardie (générale)</i>	0	1
<i>Tachycardie (générale)</i>	1	1
Nombre total de patients avec des données d'anomalies de la conduction^c, n (%)	0 (0,0)	1 (3,3)
<i>Bloc de branche droit</i>	0	1
Intervalle PR (ms) au dernier suivi, n	17	16
<i>Moyenne (±ET)</i>	145,2 (± 19,99)	151,4 (± 42,3)
<i>Médiane</i>	144,0	138,0
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[132,0 ; 162,0]	[127,0 ; 162,0]
<i>Min ; Max</i>	96 ; 176	102 ; 278
Intervalle QTc (ms) au dernier suivi, n	16	18
<i>Moyenne (±ET)</i>	417,0 (±35,9)	424,3 (±32,6)
<i>Médiane</i>	420,0	418,5
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[397,0 ; 443,0]	[399,0 ; 440,0]
<i>Min ; Max</i>	344 ; 465	390 ; 521
Rythme cardiaque (bpm) au dernier suivi, n	17	18
<i>Moyenne (±ET)</i>	97,8 (± 23,95)	80,1 (± 15,7)
<i>Médiane</i>	89,0	73,5
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[82,0 ; 122,0]	[67,0 ; 91,0]
<i>Min ; Max</i>	61 ; 141	59 ; 117
Intervalle QRS (msec) au dernier suivi, n	12	16
<i>Moyenne (±ET)</i>	83,7 (±10,0)	96,8 (±23,8)
<i>Médiane</i>	83,0	88,0
<i>[Q1 ; Q3]</i>	[76,0 ; 91,0]	[81,0 ; 101,0]
<i>Min ; Max</i>	70 ; 102	78 ; 172

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b Valeur de 0 sélectionnée pour les âges calculés à < 0 an. La première mesure rapportée ou la première mesure anormale rapportée peut s'être produite à tout moment, tant avant ou après la date du premier traitement.

^c Un patient peut rapporter plus d'un type d'anomalie du rythme ou de la conduction.

Les comparaisons entre l'instauration du traitement et le dernier suivi étaient possibles pour 4 patients dans le sous-groupe Sévères et 1 patient dans le sous-groupe Atténués. Dans les deux sous-groupes, les intervalles PR, QTc et QRS ont augmenté entre l'instauration du traitement et le dernier suivi, tandis que la fréquence cardiaque a diminué.

Tableau 15 : Comparaison des données de l'électrocardiogramme entre l'instauration du traitement par ALDURAZYME et le dernier suivi – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Electrocardiogramme (ECG)	Sévères – ALDURAZYME (N = 32)		Atténués ^a – ALDURAZYME (N = 34)	
	A l'instauration du traitement ^b	Au dernier suivi ^c	A l'instauration du traitement ^b	Au dernier suivi ^c
Nombre total de patients ayant rapporté au moins un ECG, n (%)	6 (18,8)	17 (53,1)	2 (5,9)	18 (52,9)
Nombre de patients avec des ECG à l'instauration du traitement et au dernier suivi^c, n (%)	4 (12,5)	4 (12,5)	1 (2,9)	1 (2,9)
Intervalle PR (ms), n	3	3	1	1
Moyenne (\pm ET)	115,3 (\pm 21,4)	153,3 (\pm 13,3)	125,0	136,0
Médiane	103,0	160,0	125,0	136,0
[Q1 ; Q3]	[103,0 ; 140,0]	[138,0 ; 162,0]	[125,0 ; 125,0]	[136,0 ; 136,0]
Min ; Max	103,0 ; 140,0	138,0 ; 162,0	125,0 ; 125,0	136,0 ; 136,0
Intervalle QTc (ms), n	3	3	1	1
Moyenne (ET)	378,0 (\pm 44,3)	410,3 (\pm 27,0)	413,0	420,0
Médiane	355,0	400,0	413,0	420,0
[Q1 ; Q3]	[350,0 ; 429,0]	[390,0 ; 441,00]	[413,0 ; 413,0]	[420,0 ; 420,0]
Min ; Max	350,0 ; 429,0	390,0 ; 441,0	413,0 ; 413,0	420,0 ; 420,0
Rythme cardiaque (bpm), n	4	4	1	1
Moyenne (ET)	150,8 (\pm 33,1)	88,0 (\pm 19,8)	107,0	73,0
Médiane	151,5	92,0	107,0	73,0
[Q1 ; Q3]	[122,5 ; 179,00]	[74,0 ; 102,00]	[107,0 ; 107,0]	[73,0 ; 73,0]
Min ; Max	117,0 ; 183,0	61,0 ; 107,0	107,0 ; 107,0	73,0 ; 73,0
Intervalle QRS (ms), n	2	2	1	1
Moyenne (ET)	68,0 (\pm 8,5)	78,0 (\pm 5,7)	76,0	86,0
Médiane	68,00	78,00	76,0	86,0
[Q1 ; Q3]	[62,0 ; 74,0]	[74,0 ; 82,0]	[76,0 ; 76,0]	[86,0 ; 86,0]
Min ; Max	62,0 ; 74,0	74,0 ; 82,0	76,0 ; 76,0	86,0 ; 86,0

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b La mesure à l'inclusion est l'évaluation la plus proche effectuée dans une fenêtre de -3 mois/+1 semaine autour de la date de la 1^{ère} injection d'ALDURAZYME®.

^c Parmi les 32 patients du sous-groupe Sévères – ALDURAZYME inscrits au registre en France, 4 patients ont des données d'ECG à la fois à l'inclusion et au suivi. Parmi les 34 patients du sous-groupe Atténués – ALDURAZYME inscrits au registre en France, 1 patient a des données d'ECG à la fois à l'inclusion et au suivi.

Déficit auditif

Respectivement, 75% (24/32) et 52,9% (18/34) des patients dans les sous-groupes Sévères et Atténués ont eu un test auditif anormal à un âge moyen au premier test anormal de 2,96 ans, et 12,64 ans. A noter que respectivement 21,9%, et 20,6% des patients dans les sous-groupes Sévères et Atténués avaient déjà un test auditif anormal avant l'instauration du traitement. La première recommandation d'aide auditive était faite à un âge moyen similaire dans les 2 sous-groupes (respectivement 7,5 ans, et 7,9 ans).

Tableau 16 : Résumé des données auditives au dernier suivi – Cohorte française du registre international MPS I (sous-groupes)

Données auditives	Sévères – ALDURAZYME	Atténués ^a – ALDURAZYME
Nombre total de patients dans le registre, N	32	34
Nombre total de patients avec des données auditives, n (%)	26 (81,3)	29 (85,3)
Nombre de patients ayant déjà rapporté des données auditives anormales avant l'instauration du traitement, n (%)	7 (21,9)	7 (20,6)
Age au moment du premier test auditif rapporté (années)^b, n	26	29
Moyenne (\pm ET)	2,8 (\pm 2,5)	12,1 (\pm 11,3)
Médiane	2,4	8,0
[Q1 ; Q3]	[1,1 ; 3,5]	[4,7 ; 14,9]
Min ; Max	0,1 ; 12,6	0,1 ; 40,4
Age au moment du premier test auditif anormal rapporté (années)^b, n	24	18
Moyenne (\pm ET)	2,96 (\pm 2,4)	12,6 (\pm 12,4)
Médiane	2,5	7,2
[Q1 ; Q3]	[1,3 ; 3,5]	[4,1 ; 14,9]
Min ; Max	0,8 ; 12,1	0,1 ; 39,7
Age au moment de la première recommandation de port d'un appareil auditif (années), n	7	6
Moyenne (\pm ET)	7,5 (\pm 4,6)	7,9 (\pm 5,95)
Médiane	5,9	6,0
[Q1 ; Q3]	[2,9 ; 12,1]	[4,7 ; 14,3]
Min ; Max	2,5 ; 14,2	0,5 ; 15,9

^a Inclus les patients atteints des formes Hurler-Scheie (n = 27) et Scheie (n = 7).

^b Valeur de 0 sélectionnée pour les âges calculés à < 0 an. La première mesure rapportée ou la première mesure anormale rapportée peut s'être produite à tout moment, tant avant qu'après la date du premier traitement.

08.5 Données d'utilisation

8.5.1 Analyse rétrospective dans un centre de référence à Lyon

Une analyse rétrospective a été réalisée à partir des données de 22 patients sévères analysables (un patient n'a pas été inclus en raison d'une non-observance au traitement), 25 patients atténués inclus dans le registre international MPS I et complétées par des données issues du dossier patient pour évaluer le devenir clinique des patients MPS I de phénotype sévère (Hurler) et atténués (Hurler-Scheie et Scheie) traités exclusivement par laronidase dans un centre à Lyon.

8.5.1.1 Patients de phénotype sévère traités par laronidase

Dans le sous-groupe de 22 patients sévères, la mortalité liée à la maladie était de 32% après une durée médiane de suivi de 9,6 ans versus l'histoire naturelle dont le taux de décès est de 90% à 10 ans (Eisengart et al., 2018)⁶. L'âge médian des décès de la cohorte était de 9 ans ce qui confirme les résultats rapportés par Eisengart et al. 2018 sur une cohorte internationale de patients traités par laronidase. Cette étude a rapporté aussi qu'en absence de traitement l'âge médian de décès était de 6,4 ans.

Jones et al, 2020 ont montré que l'efficacité de l'enzymothérapie était notable à partir d'une baisse des GAGu de 43%⁷. Dans la cohorte, la diminution des GAGu était de 88% et perdurait sur toute la

⁶ Eisengart et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multicenter comparison. Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet. 20, 1423–1429 (2018).

⁷ Jones et al. Retrospective chart review of urinary glycosaminoglycan excretion and long-term clinical outcomes of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses. Mol. Genet. Metab. 130, 255–261 (2020).

durée de traitement d'environ 9 ans. Près de la moitié des patients (47%) avait un taux de GAGu dans la norme pour l'âge au dernier suivi.

Sur le plan de la fonction respiratoire, la capacité vitale forcée (CVF) est restée stable ou s'est améliorée chez tous les patients pour lesquels les données étaient disponibles incluant le patient ayant la plus longue durée de 17,5 ans de traitement, après une durée médiane de traitement de 12,5 ans.

Sur le plan cardiaque, la majorité (77%) des patients n'avaient pas d'atteinte aortique et l'atteinte mitrale majoritairement d'intensité légère est restée stable chez 64% des patients après 10 ans de traitement.

Sur la cohorte de patients Hurler, le traitement enzymatique substitutif ne semblait pas avoir d'impact bénéfique sur la croissance.

Sur le plan du développement cognitif, 6 des 8 patients décédés ont eu une régression et un déficit cognitif très sévère, les 2 autres patients sont décédés avant l'âge de 5 ans. L'évolution des 11 patients vivants était très hétérogène. Les 3 autres patients, trop jeunes, n'ont pas fait l'objet de plusieurs tests cognitifs permettant de décrire leur évolution. Une amélioration temporaire les trois ou quatre premières années de traitement puis une stabilisation voire une préservation de la fonction cognitive normale pour certains patients a été observée.

Certains patients de la cohorte, malgré un déficit sévère (3 patients, QD médian 50) ou léger (1 patient QD 79) à l'instauration du traitement, n'avaient pas de régression ; un patient s'est légèrement dégradé avec un QD à 70 après 12 ans de traitement et 2 patients se sont améliorés au cours des 3 premières années de traitement puis stabilisés (QD 56 et 70 respectivement après 17 ans et 11 ans de traitement) et un patient s'est normalisé (QD 90 après 15 ans de traitement). Parmi les 7 patients sans déficit cognitif initial, 2 patients se sont progressivement dégradés puis stabilisés avec un QD à 75 depuis les 4 et 5 dernières années de traitement, 3 patients sont restés stables avec un QD normal compris entre 90 et 100 après 5 à 12 ans de traitement. Chez 2 patients la fonction cognitive s'est très sévèrement dégradée (QD < 39).

73% des patients vivants avaient un QD supérieur ou égal à 70 après 5 à 15 ans de traitement.

L'analyse des auto-questionnaires HAQ montrait que 7/11 patients âgés de 6 à 16 ans avaient une autonomie de leurs activités quotidiennes normale à subnormale comprise entre 0 et 2,04 sur 10 avec un score de compétence compris entre 78% et 100% et un score de mobilité normal à subnormal compris entre 0 et 2,9 sur 10 avec un score de compétence de mobilité de 100% et un score d'assistance très faible compris entre 0 et 6 sur 39. Ces résultats traduisaient une bonne autonomie et mobilité pour 64% des patients vivants.

Une proportion de 64% des patients a eu une chirurgie orthopédique (hanche, rachis et genou) ; cette prise en charge orthopédique n'était réalisée que pour les patients ayant une évolution favorable sur le plan global.

Concernant la prise en charge ORL, le recours à des interventions de type adénoïdectomie, tonsillectomie et/ou pose de T-tube était fréquent dans les 3 premières années suivant l'instauration du traitement permettant la meilleure évolution possible en particulier pour l'acquisition du langage. Après 3 à 4 ans de traitement, l'état ORL des patients s'améliorait et la nécessité de chirurgies ORL devenait alors exceptionnelle. Une proportion de 68% des patients n'a pas développé de syndrome d'apnée du sommeil.

Sur le plan auditif, l'enzymothérapie améliorait la part transmissionnelle de la baisse auditive des patients sévères, mais elle ne semblait pas avoir d'impact sur l'atteinte de perception.

La majorité des patients (73%) sévères sur une durée médiane de suivi de 9 ans ont eu une chirurgie du canal carpien entre l'âge de 2,2 ans et 11 ans avant ou après l'instauration de l'enzymothérapie.

Dans la cohorte sur une durée médiane de suivi de 20 ans, 93% des patients greffés ont été opérés d'un SCC entre l'âge de 1,1 ans et 23 ans (Guffon et al., 2021)⁸.

8.5.1.2 Patients de phénotype atténué traités par laronidase

L'analyse de la cohorte de 25 patients atténués (Hurler Scheie et Scheie) montrait un taux de mortalité lié à la maladie de 12% avec un décès chez 3 patients Hurler-Scheie à l'âge de 17,7 ans pour 2 patients en raison de complications au cours d'une intervention chirurgicale et à l'âge de 46 ans pour un 3^{ème} patient d'un trouble du rythme cardiaque survenu 4 ans après l'arrêt d'ALDURAZYME (laronidase).

La diminution observée des GAGu était supérieure à 70% dès 6 mois de traitement, diminution qui restait stable pendant toute la durée de traitement de 10 ans. La majorité des patients (65%) avait un taux de GAGu normalisé.

Sur le plan de la fonction respiratoire, la capacité vitale forcée (CVF) est restée stable ou s'est améliorée chez 75% des patients après 10 ans de traitement. Chez les patients (25%) dont la fonction respiratoire s'est dégradée après 7 ans de suivi, cette dégradation était possiblement liée à un taux d'anticorps anti-laronidase particulièrement élevé ou faisait suite à un arrêt de traitement.

Sur le plan cardiaque, tous les patients atténués avaient une dysplasie valvulaire avant l'instauration du traitement. Une stabilisation de l'atteinte mitrale était observée pour 66% des patients et de l'atteinte aortique pour 63% après 10 années de traitement.

Sur le plan de la croissance staturale, pour les patients ayant reçu l'enzymothérapie avant l'âge de 9 ans, un impact positif était observé avec un Z-score à la dernière évaluation compris entre -0,6 et - 2 soit dans la norme.

Sur le plan cognitif, 84% des patients atténués avaient un développement cognitif normal et aucun patient ne s'est dégradé pendant le suivi sous traitement.

L'analyse des auto-questionnaires HAQ montrait que 87% des patients étaient en autonomie normale ou nécessitaient une faible assistance. Seuls 2 patients sans atteinte cognitive et ayant débuté le traitement à l'âge adulte, demandaient une assistance modérée ou totale en raison d'un déficit moteur important avant l'instauration du traitement et d'un déficit visuel majeur.

Pour la majorité (68%) des patients l'enzymothérapie permettait de prévenir la survenue d'un syndrome d'apnée du sommeil et améliorait la part transmissionnelle de la baisse auditive des patients atténués. L'enzymothérapie ne semblait pas avoir d'impact sur l'atteinte de perception.

L'enzymothérapie comme la greffe n'avait pas d'impact sur la survenue du syndrome du canal carpien.

8.5.2 Données du PMSI

L'analyse de l'évolution du nombre de patients a mis en évidence que 75 patients étaient pris en charge et traités par ALDURAZYME (laronidase) en 2014. En 2019, 86 patients étaient pris en charge et traités par ALDURAZYME (laronidase). Entre 2015 et 2019, 43 patients nouveaux ont été pris en charge et 32 patients ont arrêté leur traitement.

Les patients avaient un âge moyen de 13,4 ans (\pm 10,8 ans) et la moitié était âgée de moins de 12 ans. Sur la période 2015-2019, 43 patients ont eu une instauration de traitement par ALDURAZYME (laronidase), à un âge moyen de 4,5 ans. La moitié de ces patients était âgée de moins de 2 ans. La majorité des patients était donc traitée à un âge précoce, voire très précoce (46,5% de patients étaient traités à un âge compris entre 0 et 1 an).

⁸ Guffon et al. Long term disease burden post transplantation; Three decades of observations in 25 Hurler patients successfully treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Orphanet J Rare Dis 16, 60 (2021).

Entre 2014 et 2019, 27 greffes de cellules souches ont été recensées pour 21 patients différents. Les patients étaient âgés en moyenne de 1,5 ans (\pm 1,2 ans), et la moitié était âgée de moins de 1 an, en cohérence avec les recommandations du PNDS. Parmi les 16 patients pour lesquels la greffe a entraîné un arrêt d'ALDURAZYME (laronidase), 10 patients n'ont reçu aucune injection après la greffe. Pour les patients sans injection après la greffe, l'analyse de la dernière injection d'ALDURAZYME (laronidase) met en évidence que 1 à 3 mois avant la greffe les injections d'ALDURAZYME (laronidase) sont suspendues.

Entre 2015 et 2019, 32 patients ont arrêté définitivement leur traitement dont respectivement 15 (46,9%), 4 (12,5%) et 13 (40,6%) patients à la suite d'une greffe, d'un décès à l'hôpital et de raison inconnue dans les bases nationales du PMSI. Parmi ces 32 patients, la moyenne d'âge était de 7,5 ans (\pm 9 ans) et la médiane à 4 ans.

08.6 Résumé & discussion

► Efficacité (dont qualité de vie) lors des évaluations antérieures

Lors de l'évaluation initiale en date du 25 février 2004, la Commission avait relevé que les critères d'analyse de l'efficacité du produit étaient le reflet du retentissement fonctionnel de la maladie et permettaient d'évaluer de façon pertinente le bénéfice du traitement et son efficacité objective. La quantité d'effet était limitée et les données à long terme n'étaient pas disponibles. Le traitement n'était pas efficace sur les manifestations neurologiques. La tolérance des perfusions était acceptable et les effets indésirables étaient 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 était la seule alternative à ce traitement. Elle était d'une efficacité certaine sur les atteintes non osseuses de la maladie et pouvait être sur l'atteinte neurologique avant 2 ans. La mortalité et la morbidité de cette technique étaient lourdes. ALDURAZYME (laronidase) était 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.

Dans son avis de réévaluation en date du 8 mars 2017, la Commission avait relevé que les principaux résultats observés au cours des 52 semaines de l'étude de phase II chez l'enfant de moins de 5 ans 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.

L'ensemble des 45 patients ayant participé à la phase double aveugle a été inclus dans l'étude d'extension en ouvert de l'étude de phase III. 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.

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 internationale MPS I avec un suivi médian de 4 ans. Un total de 766 (70 %) patients a reçu un traitement par laronidase associé ou non à une TCSH, 205 (19 %) patients ont eu uniquement une 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 la laronidase compte-tenu de la grande hétérogénéité des malades traités et non traités et des données manquantes.

► Nouvelles données d'efficacité (dont qualité de vie)

Au total 121 patients traités par ALDURAZYME (laronidase) entre 2004 et 2020 en France ont été inclus dans le registre maladie MPS I, dont 22 patients (18,2 %) sont décédés après une durée moyenne de traitement de 8,2 (DS 5,8) ans.

Les données sur les modalités du traitement par ALDURAZYME (laronidase) étaient disponibles à l'instauration et au dernier suivi pour 30 patients de phénotype sévère avec une médiane de suivi d'environ 6,3 ans et 31 patients de phénotype atténué avec une médiane de suivi de 8,8 ans.

L'analyse des données de la cohorte qui a distingué 2 sous-groupes de patients, à savoir les patients de phénotype sévère et les patients de phénotype atténué :

- montrait une diminution de l'excrétion des GAG urinaires qui se maintient dans le temps, quel que soit le phénotype sévère ou atténué,
- suggérait un effet positif et stabilisateur d'ALDURAZYME (laronidase) sur la fonction respiratoire, quel que soit le phénotype,
- suggérait une stabilisation de l'atteinte cardiaque, quel que soit le phénotype,
- suggérait une amélioration des compétences des patients dans leurs activités quotidiennes, quel que soit le phénotype, toutefois le faible effectif limitait l'interprétation des résultats.

Les données issues de l'analyse d'un centre de référence ont porté sur des effectifs plus limités de patients.

► Tolérance

Les données disponibles n'ont pas mis en évidence de nouveau signal, notamment en termes de réactions liées à la perfusion.

► Discussion

Les données de la cohorte, non comparatives, qui ont évalué de multiples critères pertinents caractérisant la maladie, ont suggéré que le traitement substitutif par laronidase était efficace :

- sur la diminution du taux de GAG, marqueur biologique de la pathologie,
- sur l'évolution de certaines manifestations périphériques, avec une stabilisation de l'évolution multiviscérale (cardiaque, pulmonaire et ostéo articulaire) des patients de phénotype modéré à sévère traités par laronidase.

Toutefois, la laronidase n'est pas efficace sur les complications neurologiques dans la mesure où elle ne franchit pas la barrière hématoencéphalique.

Le recul d'utilisation d'ALDURAZYME (laronidase) est important pour certains patients.

Certains résultats ont suggéré un bénéfice en termes de mortalité, mais sans démonstration formelle compte tenu du caractère observationnel des données issues de la cohorte.

Certains critères ont été évalués sur de faibles effectifs de patients, ce qui atténue la portée des résultats.

D'une manière globale, la Commission regrette l'absence de comparaison avec une méthodologie formalisée et adéquate qui aurait permis de renforcer la portée des résultats de la cohorte, notamment une comparaison des patients traités par d'ALDURAZYME (laronidase) à ceux d'une cohorte historique.

La Commission considère que les nouvelles données d'efficacité et de tolérance issues de l'analyse d'une cohorte française de patients traités ne sont pas de nature à modifier ses appréciations précédentes : ALDURAZYME (laronidase) continue à apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.7 Programme d'études

8.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

L'étude ALID01803 - lactation study, multicentrique, internationale, en ouvert a pour objectif d'évaluer les effets du traitement par ALDURAZYME (laronidase) sur l'allaitement chez des femmes atteintes de MPS I et leur nouveau-né.

L'étude du registre international MPS I en vie réelle est en cours.

8.7.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

- un consensus international publié en 2009⁹,
- un consensus européen publié en 2011¹⁰.

En France, un protocole national de diagnostic et de soins concernant les mucopolysaccharidoses a également été publié en 2016².

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

- la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) ;
- 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 comité d'évaluation du traitement des mucopolysaccharidoses.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques 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 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.

Place de ALDURAZYME (laronidase) dans la stratégie thérapeutique :

Le traitement enzymatique substitutif (TES) par laronidase est recommandé dès le diagnostic chez tous les patients atteints d'une MPS I éligibles ou non à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (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.

Chez les patients en attente de TCSH, à savoir les patients atteints d'une forme Hurler, âgés de moins de 2,5 ans et avant l'aggravation du déficit cognitif, c'est-à-dire avant que le quotient de développement ne soit inférieur à 70, il est 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 à la TCSH. Chez ces patients, il n'y a pas de consensus sur la poursuite de laronidase après la

⁹ Muenzer et al. Mucopolysaccharidosis and international consensus panel on the management and treatment of mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics (2009).

¹⁰ De Ru et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patient with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. Orphanet J Rare Dis 6, 55 (2011).

TCSH. Toutefois, le traitement par laronidase sera poursuivi après la TCSH jusqu'à obtention d'une activité enzymatique satisfaisante^{11,12}.

Pour rappel, l'indication de l'AMM est limitée aux manifestations non neurologiques de la maladie, la laronidase ne passant pas la barrière hémato-méningée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier ses appréciations précédentes :

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.

► La spécialité ALDURAZYME (laronidase) est un médicament à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'ALDURAZYME (laronidase) reste important.

► ALDURAZYME (laronidase) 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.

► Le traitement enzymatique substitutif (TES) par laronidase est recommandé dès le diagnostic chez tous les patients atteints d'une MPS I éligibles ou non à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (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 (cf. rubrique 09 place dans la stratégie).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité des MPS I qui peuvent engager le pronostic vital dans les formes les plus sévères et dans tous les cas, sont à l'origine de handicaps multiples qui affectent la vie quotidienne et la qualité de vie,
- de la rareté des MPS I,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée par ALDURAZYME (laronidase) au besoin identifié en raison d'un impact en termes de morbidité, sans impact démontré à ce jour en termes de mortalité et de qualité de vie,
- de l'absence de données sur un éventuel impact supplémentaire d'ALDURAZYME (laronidase) sur l'organisation des soins,

ALDURAZYME (laronidase) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

¹¹ Aldenhoven et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood* 125, 2164–72 (2015).

¹² Wynn et al. Improved Metabolic Correction in Patients with Lysosomal Storage Disease Treated with Hematopoietic Stem Cell Transplant Compared with Enzyme Replacement Therapy. *J. Pediatr.* 154, 609–611 (2009).

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALDURAZYME (laronidase) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission de la Transparence a considéré que les nouvelles données disponibles issues notamment de la cohorte française des patients MPS I à partir du registre international ne sont pas de nature à modifier son appréciation précédente : ALDURAZYME (laronidase) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge thérapeutique de la MPS I.

010.3 Population cible

La population cible de ALDURAZYME (laronidase) est inchangée. Elle correspond aux patients ayant 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.

Dans son précédent avis du 8 mars 2017, la Commission de la Transparence avait estimé la population cible d'ALDURAZYME (laronidase) à moins de 100 patients.

L'actualisation de cette population cible dans le cadre de la présente évaluation a pris en compte :
- les données épidémiologiques qui permettent d'estimer la prévalence de la MPS I en Europe à 0,025 pour 10 000 habitants¹³,
- l'estimation INSEE de la population française au 1^{er} janvier 2020.

Sur ces bases, la population prévalente atteinte de MPS I serait de 168 patients.

A fin 2019, selon les données issues du PMSI, 86 patients étaient traités par ALDURAZYME (laronidase) avec en moyenne 9 instaurations de traitement par an.

En conclusion, l'actualisation des données épidémiologiques et les données de l'étude post-inscription ne sont pas de nature à modifier l'estimation de la population cible :

La population cible d'ALDURAZYME (laronidase) reste estimée à environ 100 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Autres demandes

Dans son précédent avis en date du 8 mars 2017, la Commission recommandait que tout moyen permettant l'administration d'ALDURAZYME (laronidase) à domicile soit mis en œuvre. L'évaluation de la modification des conditions de prescription et de délivrance d'ALDURAZYME (laronidase) est en cours par l'ANSM.

¹³ EMA. ALDURAZYME : EPAR - Procedural steps taken before authorisation. (2016)

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 1 décembre 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Vaincre les Maladies Lysosomales
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>ALDURAZYME 100 U/mL, solution à diluer pour perfusion</u> Boîte/1 flacon (CIP : 34009 564 917 1 1)
Demandeur	SANOFI AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale sous circonstances exceptionnelles : 10/06/2003 AMM centralisée : 16/12/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Liste en sus Médicament de réserve hospitalière Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes
Code ATC	A16AB05 Autres médicaments des voies digestives et du métabolisme

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire