

## JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :

**LARONIDASE**

Nom commercial :

**ALDURAZYME®**

RCP Aldurazyme®

OMEDIT IDF 2022

Version : 9

Création : Mai 2007  
Révision : Mai 2022

## INDICATION AMM

- Traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type I (MPS I ; déficit d' $\alpha$ -L-iduronidase), afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie.

AMM européenne

■ 10/06/2003

Avis HAS/CT

■ 25/02/2004 ; 08/03/2017 (réévaluation) ; [01/12/2021](#) (réévaluation)

Agrément aux collectivités

■ 05/2005 ; [09/02/2018](#) (modification laboratoire)

Liste en sus

■ [10/05/2005](#) ; [01/03/2018](#) (modification laboratoire)

### SMR important, ASMR II (importante)

#### 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.

-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

#### Pertinence scientifique :

► étude de phase I/II portant sur 10 patients âgés entre 5 et 22 ans prolongée pendant 152 semaines + 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.

► 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) a 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

**JUSTIFICATIF**

Dénomination Commune Internationale :

**LARONIDASE**

Nom commercial :

**ALDURAZYME®**

OMEDIT IDF 2022

Version : 9

Création : Mai 2007

Révision : Mai 2022

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.

► 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.

► **Revue COCHRANE (06/2019)**

► **HAS/PNDS (07/2016)** relatif aux mucopolysaccharidoses (élaboré par les Filières de Santé Maladies Rares G2) : « *L'efficacité de la laronidase a été montrée sur l'amélioration de la distance absolue parcourue pendant le test de marche de 6 minutes, de la capacité vitale forcée, des apnées du sommeil, de la viscéromégalie, de la myocardiopathie, de l'excrétion urinaire des GAGs. Cependant il n'y a pas d'efficacité au niveau du système nerveux central en raison de l'incapacité de l'enzyme à franchir la barrière hémato-méningée* ».

**Références bibliographiques :**

- Jameson E, Jones S, Remington T, Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD009354.
- Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 6. Art. No.: CD009354.
- Wraith JE, Beck M, Lane R et al, Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics* 2007; 120(1):e37-46.