



# LARONIDASE (ALDURAZYME<sup>MD</sup>)

*Évaluation complète*

Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 24 février 2005

## **TABLE DES MATIÈRES**

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>3</b>
<b>1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION .....</b>	<b>4</b>
<b>2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT .....</b>	<b>5</b>
<b>3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES .....</b>	<b>6</b>
3.1 MÉCANISME D'ACTION .....	6
3.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
3.2.1 <i>Posologie</i> .....	6
3.2.2 <i>Administration</i> .....	6
<b>4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES.....</b>	<b>7</b>
4.1 PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES.....	7
4.2 INTERACTIONS MAJEURES RECONNUES ET MÉCANISME IMPLIQUÉ.....	7
<b>5. EFFICACITÉ CLINIQUE .....</b>	<b>8</b>
5.1 DESCRIPTION DES ÉTUDES.....	8
5.1.1 <i>Wraith</i> .....	8
5.1.2 <i>Kakkis</i> .....	8
5.1.3 <i>Kakavanos</i> .....	9
5.2 SOMMAIRE DES ÉVIDENCES.....	10
5.3 ÉTUDES EN COURS OU PRÉVUES .....	13
<b>6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ .....</b>	<b>14</b>
6.1 EFFETS INDÉSIRABLES SÉRIEUX .....	14
6.2 PRÉCAUTIONS ET CONTRE-INDICATIONS .....	14
6.3 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
<b>7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES .....</b>	<b>16</b>
7.1 COÛT D'ACQUISITION.....	16
7.2 DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES .....	16
<b>8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS.....</b>	<b>17</b>
<b>9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES .....</b>	<b>18</b>
<b>ANNEXE 1 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES.....</b>	<b>19</b>
<b>ANNEXE 2 MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>21</b>
<b>ANNEXE 3 ALGORITHME POUR LE CALCUL DU SCORE DE JADAD ..</b>	<b>22</b>

## SOMMAIRE

Les résultats de 2 études<sup>(1, 2)</sup>, incluant un total de 55 patients, sont disponibles. Il s'agit d'un petit nombre de patients, mais un nombre attendu pour une maladie de faible incidence.

L'étude de Wraith<sup>(1)</sup>, la seule étude randomisée publiée à ce jour est décrite dans le tableau ci-dessous.

	Laronidase (n=22)	Placebo (n=23)	Statistique
Posologie	100 unités (0,58 mg) par kg à chaque semaine	Non applicable	
<b>Évidences cliniques</b>			
Capacité vitale (fonction respiratoire) Valeur de départ / Valeur à 26 sem.	48,4 ± 14,5 / 53,3 ± 18,5	54,2 ± 16,0 / 53,5 ± 14,2	À 26 sem : Δ sur la moyenne 5,6 (IC 95% 1,2, 10,0) Δ sur la médiane 3,0 (IC 95% 0,9, 8,6)
Test de marche de 6 minutes (mètres) Valeur de départ / Valeur à 26 sem.	319,1 ± 131,4 / 338,8 ± 127,1	366,7 ± 113,7 / 348,3 ± 128,8	À 26 sem : Δ sur la moyenne 38,1 (IC 95% - 2,8, 79,0) Δ sur la médiane 38,5 (IC 95% - 2,0, 79,0)
Excrétion urinaire de glycosaminoglycans	Diminution de 54,1% (n=21)	Augmentation de 47,3% (n=22)	p<0,001
Étendue de mouvements	Aucune différence significative pour l'ensemble de la population		
Qualité de vie	Aucune différence significative		
Index apnée/hypoapnée	Diminution de 3,6 événements/heure pour le groupe laronidase vs placebo		p=0,145
<b>Événements indésirables<sup>†</sup></b>			
IVRS	32%	17%	
Hyperréflexie	14%	0	
Paresthésie	14%	4%	
Éruptions cutanées	36%	22%	
Trouble veineux	14%	4%	
Réaction point de perfusion	18%	9%	
Coût par semaine / année (poids de 25 kg)	5225\$ / 271 700\$		

<sup>†</sup> pour incidence ≥ 10% dans l'un des 2 groupes;  
IVRS : infection des voies respiratoires supérieures

### Recommandation :

En l'absence de données à long terme, particulièrement la survie, par le manque d'efficacité au niveau de plusieurs des mesures intermédiaires, en raison du coût exceptionnellement élevé du médicament et de l'absence de données quant au rapport coût-bénéfice, il est prudent d'attendre la disponibilité de plus de données d'efficacité avant de recommander l'utilisation de ce médicament pour le traitement de la mucopolysaccharidose de type I.

## 1. DESCRIPTION SOMMAIRE DE L'ÉVALUATION

---

L'évaluation de la laronidase (Aldurazyme<sup>md</sup>) fait suite à son approbation par Santé Canada au mois de juin 2004.

La mucopolysaccharidose de type I fait partie des désordres d'entreposage dans les lysosomes (lysosomal storage disorders). Il s'agit d'une maladie chronique, progressive et débilitante qui résulte de l'absence de l'enzyme  $\alpha$ -L-iduronidase, responsable de la dégradation du dermatane-sulfate et de l'héparane-sulfate.<sup>(3)</sup> Une évaluation menée en Colombie-Britannique démontre une incidence, pour le phénotype de Hurler, de 1 par 144 274 naissances vivantes.<sup>(4, 5)</sup> Cette incidence est variable selon la région étudiée.<sup>(6, 7)</sup>

Le phénotype des patients atteints de mucopolysaccharidose de type I est hétérogène ce qui a mené à la répartition en 3 syndromes: Hurler avec espérance de vie de < 10 ans, Hurler-Scheie avec espérance de vie de < 25 ans et Scheie avec espérance de vie pratiquement normale.<sup>(3)</sup> Les principaux symptômes qui se recoupent entre les différents phénotypes avec sévérité variable sont : un retard de développement progressif, une insuffisance respiratoire caractérisée par une réduction de la capacité pulmonaire et anomalies de type restrictive avec obstruction des voies respiratoires supérieures, des problèmes cardiaques, une hépatosplénomégalie et une restriction sévère de mouvements au niveau des articulations.<sup>(3)</sup>

Les options thérapeutiques sont présentement limitées à la thérapie de remplacement enzymatique et à la greffe de moelle osseuse. Certains auteurs mentionnent que la greffe de moelle osseuse doit être réservée aux patients présentant la forme la plus sévère de la maladie en raison de la morbidité et mortalité associées à cette procédure.<sup>(8)</sup> De nouvelles voies de traitement, telles que la thérapie génique sont en investigation.<sup>(9)</sup>

La présente évaluation vise à répondre à la question suivante: des données probantes sont-elles disponibles pour supporter le traitement par la laronidase de la mucopolysaccharidose de type 1 (MPS 1; déficit d' $\alpha$ -L-iduronidase).

## 2. DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

<b>Nom générique / nom commercial</b>	Laronidase, Aldurazyme <sup>md</sup>
<b>Nom du manufacturier / distributeur</b>	Genzyme Canada, Mississauga, Ontario
<b>Classe pharmacologique</b>	AHFS: 44.00.00 ATC: A16AB05

### Statut du médicament et indication(s) approuvée(s) par Santé Canada<sup>(10)</sup>:

Traitemen enzymatique substitutif à long terme des manifestations non neurologiques de la maladie chez les patients atteints de la mucopolysaccharidose de type 1 (MPS 1; déficit d'α-L-iduronidase). (Monographie en date du 31 mai 2004)

### Statut du médicament et indication(s) approuvée(s) par la Food and Drug Administration (FDA, États-unis)<sup>(11)</sup>:

ALDURAZYME is indicated for patients with Hurler and Hurler-Scheie forms of Mucopolysaccharidosis I (MPS I) and for patients with the Scheie form who have moderate to severe symptoms. The risks and benefits of treating mildly affected patients with the Scheie form have not been established.

ALDURAZYME has been shown to improve pulmonary function and walking capacity.

ALDURAZYME has not been evaluated for effects on the central nervous system manifestations of the disorder.

### Statut et indication(s) approuvée(s) par l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMEA)<sup>(12)</sup>:

Traitemen substitutif à long terme chez les patients présentant un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type 1 (MPS; déficit d'α-L-iduronidase), afin de traiter les manifestations non neurologiques de la maladie.

### Statut à la Liste des médicaments- établissement de la RAMQ :

Refus pour la valeur thérapeutique (capsules pharmacothérapeutiques, Liste de médicaments du régime général, Liste de médicaments—établissements, février 2005)

### Statut au niveau canadien :

Processus commun d'évaluation des médicaments : soumis. Une décision est prévue à la rencontre de juin 2005.

### **3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

---

#### **3.1 Mécanisme d'action<sup>(10)</sup>**

La MPS de type 1 est caractérisée par l'absence de l'enzyme  $\alpha$ -L-iduronidase, une hydrolase lysosomiale qui intervient dans l'hydrolyse des glycosaminoglycans (GAG) dermatane-sulfate et héparane-sulfate.

Le traitement par la laronidase vise à fournir une enzyme exogène pour favoriser le catabolisme des GAG.

#### **3.2 Posologie et administration**

##### **3.2.1 Posologie<sup>(10)</sup>**

La posologie est de 100 unités (0,58 mg) / kg, 1 fois par semaine, par perfusion intraveineuse.

La vitesse de perfusion initiale est de 10 ug/kg/h à augmenter toutes les 15 minutes suivant la tolérance du patient jusqu'à un débit maximal de 200 ug/kg/h.

##### **3.2.2 Administration<sup>(10)</sup>**

L'administration d'antipyrétique (acétaminophène) et d'antihistaminique (diphenhydramine) est recommandée 60 minutes avant le début de la perfusion.

La laronidase est préparée dans des sacs de PVC dans un volume de 100 ml de NaCl 0,9% pour un patient de poids corporel de 20 kg ou moins, et dans un volume de 250 ml pour un patient de plus de 20 kg.

Le manufacturier recommande de ne pas utiliser un flacon de laronidase plus d'une fois.

Le manufacturier recommande l'ajout d'albumine à la solution pour perfusion.<sup>(10)</sup> Selon le manufacturier cet ajout vise à réduire les réactions de type anaphylactoïdes.<sup>(14)</sup> Le volume d'albumine 5% à ajouter est de 2 ml pour le sac de NaCl 0,9% 100 ml et de 5 ml pour le sac de NaCl 0,9% 250 ml.

Comme le médicament est une protéine, il faut éviter d'agiter les solutions. Aucun filtre ne doit être utilisé lors du prélèvement dans le flacon de laronidase.

La solution finale de laronidase dans le NaCl doit être administrée à l'aide d'un dispositif pour perfusion en PVC doté d'un filtre intégré de 0,2 micromètres ( $\mu$ m) liant faiblement les protéines.

## 4. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

---

### 4.1 *Paramètres pharmacocinétiques*<sup>(10)</sup>

Les propriétés pharmacocinétiques ont été évaluées auprès de 12 patients.

PARAMÈTRE	VALEUR
Concentrations plasmatiques maximales moyennes (C <sub>max</sub> )	1,2 à 1,7 µg/mL
Volume moyen de distribution (V <sub>d</sub> )	0,24 à 0,6 L/kg
Clairance plasmatique moyenne (Cl)	1,7 à 2,7 mL/min/kg
T <sub>½</sub> moyen	1,5 à 3,6 heures

### 4.2 *Interactions majeures reconnues et mécanisme impliqué*

Aucune interaction avec un autre médicament n'a été établie. Les patients qui prennent des produits médicinaux à base de chloroquine ou de procaïne doivent être suivis par un médecin en raison du risque d'interférence avec le captage intracellulaire de la laronidase.<sup>(10)</sup>

Comme la laronidase est une protéine, il n'est pas attendu qu'elle se lie à d'autres protéines. Sa dégradation métabolique devrait suivre la voie des autres protéines, soit l'hydrolyse de peptides.<sup>(14)</sup> Toujours selon le même document<sup>(14)</sup>, il est peu probable que la laronidase soit responsable d'interactions médicament-médicament.

## 5. EFFICACITÉ CLINIQUE

---

### 5.1 Description des études

#### 5.1.1 Wraith

L'étude de Wraith<sup>(1)</sup>, multicentrique, randomisée, ouverte, a comparé le traitement par la laronidase au placebo pour une durée de 26 semaines. Les objectifs primaires étaient l'évaluation de la capacité vitale et le test de marche de 6 minutes. Les paramètres secondaires incluaient la taille du foie et de la rate, des études du sommeil évaluant l'apnée / hypoapnée, l'excrétion urinaire de glycosaminoglycans, la flexion au niveau de l'épaule, et la qualité de vie.

Quarante-cinq patients (22 laronidase (L), 23 placebo (P)) ont été inclus dans l'étude, dont 82% avec le phénotype Hurler-Scheie, 15% avec le phénotype Scheie et 4% avec le phénotype Hurler. Deux patients supplémentaires (total de 47) avaient été recrutés mais n'ont pas participé à l'étude ne pouvant réaliser l'évaluation de la capacité forcée de façon reproductible. L'âge moyen était de 15,4 (étendue 7-43) (P) et 15,6 (étendue 6-39) (L) ans. La laronidase a été administrée à raison de 100 unités (0,58 mg) par kg à chaque semaine. Les paramètres d'efficacité évalués sont présentés au tableau 2.

Au niveau des événements indésirables, les auteurs ne rapportent aucun événement sérieux ou décès relié à la laronidase. Les événements indésirables les plus fréquents pour le groupe laronidase sont: réaction lors de l'infusion 7 pts (32%), "flushing" 5 pts (23%) et céphalée 2 pts (9%). Les événements indésirables suivants ont une incidence de 5% (1 pt): fièvre, éruption cutanée, douleur au dos, augmentation de la sudation, sensation de changement de température, vomissement, toux, œdème facial, hypotension, paresthésie et tachycardie. Au niveau des réactions reliées à la perfusion, le profil plus favorable observé dans cette étude par rapport à l'étude de Kakkis<sup>(2)</sup> pourrait s'expliquer par une meilleure pureté du lot utilisé dans l'étude de Wraith.<sup>(1)</sup>

L'évaluation de la qualité méthodologique de l'étude de Wraith à l'aide de l'échelle de Jadad<sup>(15)</sup> (voir annexe 3) donne une côte de 4 sur un total possible de 5. Le point manquant est du à l'absence de précisions sur la méthode de randomisation.

#### 5.1.2 Kakkis

L'étude de Kakkis<sup>(2)</sup>, multicentrique, ouverte, à un bras, a évalué le traitement avec la laronidase, pour 52 semaines de patients atteints de MPS1. L'objectif de l'étude était très général: évaluer l'effet du traitement.

Dix patients ont été inclus dans l'étude, dont 8 avec le phénotype Hurler-Scheie, 1 avec le phénotype Scheie et 1 avec le phénotype Hurler. Les patients étaient âgés de 5 à 22 ans. La laronidase a été administrée à raison de 100 unités (0,58 mg) par kg à chaque semaine. Les paramètres d'efficacité évalués sont présentés au tableau 2.

Au niveau des événements indésirables aucun tableau sommaire n'est présenté. Les données disponibles touchent les réactions liées à la perfusion. Cinq patients ont eu un urticaire transitoire au niveau du tronc, du visage, des bras et des jambes. La réaction a été plus sévère chez 3

patients qui ont présenté un angioédème à 9 occasions et une hypoxémie à 3 occasions. Pour les patients avec urticaire récidivant, la vitesse de perfusion a été diminuée ou la dose temporairement réduite et les doses d'antihistaminique augmentées avant la perfusion et ajoutées durant la perfusion.

L'évaluation de la qualité méthodologique n'a pas été réalisée puisqu'il s'agit d'une étude non-randomisée et qu'aucune échelle n'a été retenue pour l'évaluation de ce type d'études.

### 5.1.3 *Kakavanos*

Kakavanos<sup>(16)</sup> et collaborateurs ont étudié la réaction immunitaire suite à l'administration de laronidase aux 10 patient de l'étude de Kakkis.<sup>(2)</sup> Cette analyse est rendue très pertinente par la documentation de 2 cas de neutralisation de la protéine de remplacement, un médicament de nature similaire à la laronidase, pour le traitement de la maladie de Gaucher.<sup>(16, 17)</sup>

Avant le début du traitement par la laronidase, les 10 patients présentaient des niveaux d'anticorps à l'α-L-iduronidase recombinant à l'intérieur des valeurs normales. Le niveau d'anticorps a atteint des valeurs supérieures aux normales, à des temps différents de traitement, chez 5 des 10 patients mais les valeurs ont décliné par la suite, atteignant les valeurs de départ ou près de ces valeurs chez tous les patients. Ceci amène les auteurs à conclure qu'une tolérance immunitaire se développe par rapport à l'enzyme de remplacement.

## 5.2 Sommaire des évidences

Les résultats de 2 études<sup>(1, 2)</sup>, incluant un total de 55 patients, sont disponibles. Il s'agit d'un petit nombre de patients, mais un nombre attendu pour une maladie de faible incidence. La majorité (80% et 82%) des patients des 2 études présentaient le syndrome de Hurler-Scheie. Un sommaire des 2 études est présenté sous forme de tableaux ci-dessous. Une étude est en cours pour évaluer le traitement chez les patients avec syndrome de Hurler uniquement.<sup>(14, 18)</sup> Seule la greffe de moelle osseuse est disponible présentement comme intervention alternative.

L'évaluation de l'efficacité, à l'aide de multiples mesures, supporte une relative efficacité du médicament. Le ratio risques et bénéfices est favorable si l'incidence de réactions sévères (angioedème) reliées à la perfusion demeure faible ou nulle tel qu'observé dans l'étude de Wraith.<sup>(1)</sup> L'impact sur la survie de l'administration de laronidase, pour les syndromes de Hurler et Hurler-Scheie principalement, est présentement inconnu. Les données provenant des études en cours (syndrome de Hurler et registre) permettront de mieux cerner la place de la laronidase pour le traitement de patients atteints de MPS1.

Tableau 1 : Études évaluant la laronidase: méthodologie, caractéristiques des patients et comparateurs

		<b>1<sup>er</sup> auteur (référence), devis, type de publication et d'analyse</b>	
<b>Caractéristiques des patients</b>	<b>N</b>	<b>Kakkis<sup>(2)</sup>, 1 bras, complète, primaire</b>	<b>Wraith<sup>(1)</sup>, randomisée, complète, primaire</b>
		<b>Phénotype</b>	
<b>Intervention</b>	<b>Comparateurs</b>	Laronidase	Laronidase vs placebo
	<b>Question de recherche</b>	Évaluation de la thérapie de remplacement au laronidase	Évaluation de la thérapie de remplacement au laronidase

H= syndrome de Hurler; HS= syndrome de Hurler-Scheie; S= syndrome de Scheie

Tableau 2 : Études évaluant la laronidase: résultats

Résultats	1 <sup>er</sup> auteur (référence), devis, comparateurs*	
	Kakkis <sup>(2)</sup> , 1 bras, laronidase	Wraith <sup>(1)</sup> , randomisée, laronidase vs placebo
<b>Excrétion urinaire de glycosaminoglycans</b>	Diminution de 63% (étendue 53-74) à 52 semaines (p<0.001)	Diminution de 54,1% (n=21) vs augmentation de 47,3% (n=22) (p<0.001)
<b>Capacité vitale (fonction respiratoire)</b>	Non-évaluée	<u>Pourcentage de la valeur théorique normale</u> Valeur de départ (moy.): $48,4 \pm 14,5$ vs $54,2 \pm 16,0$ Valeur à 26 sem. (moy.): $53,3 \pm 18,5$ vs $53,5 \pm 14,2$ Différence moyenne de 5,6 (IC 95% 1,2, 10,0); différence médiane de 3,0 (IC 95% 0,9, 8,6)
<b>Test de marche de 6 minutes (mètres)</b>	Non-évalué	Valeur de départ: $319,1 \pm 131,4$ vs $366,7 \pm 113,7$ Valeur à 26 sem.: $338,8 \pm 127,1$ vs $348,3 \pm 128,8$ Différence moyenne de 38,1 (IC 95% -2,8, 79,0); différence médiane de 38,5 (-2,0, 79,0)
<b>Étendue de mouvements</b>	<u>Flexion épaule (n=8)</u> Diminution restriction, articulation droite= $28^\circ$ (p<0.001), gauche= $26^\circ$ (p=0.002) <u>Extension coude (n=10)</u> Diminution restriction articulation droite= $7^\circ$ (p=0.03), gauche= $7^\circ$ (p=0.007) <u>Extension genou (n=10)</u> Diminution restriction articulation droite= $3,2^\circ$ (p=0.10), gauche= $3,0^\circ$ (p=0.09)	Aucune différence significative pour l'ensemble de la population.
<b>Qualité de vie (questionnaires HAQ pour les adultes et CHAQ pour les enfants)</b>	Non-évaluée	Valeurs de départ de 2,0 et de 1,9 sur une échelle de 0 à 3, 3 étant le plus atteint. Les différences suite au traitement sont faibles par rapport aux valeurs de départ (aucune valeur numérique dans la publication). Pas de différence significative entre les groupes.

Résultats	1 <sup>er</sup> auteur (référence), devis, comparateurs*	
	Kakkis <sup>(2)</sup> , 1 bras, laronidase	Wraith <sup>(1)</sup> , randomisée, laronidase vs placebo
Apnée	<u>Patients avec apnée à l'entrée (n=7)</u> Diminution du nombre d'épisodes apnée et hypoapnée de 155 à 60 par nuit (aucune statistique donnée)	Index apnée / hypoapnée <sup>‡</sup> Diminution de 3,6 événements / heure pour le groupe laronidase vs placebo (p=0.145)
Taille et poids	<u>Pts pré-pubère (n=6)</u> Taux de croissance augmenté de 2,80 cm à 5,17 cm / année (p=0,01) Taux de prise de poids augmenté de 1,66 kg à 3,83 kg / année (p=0,04)	Non-évalué
Volume foie	Diminution de 25% (p<0.001) Normalisation de la taille du foie chez 8 des 10 pts.	Diminution de 18,9% (n=22) vs augmentation de 1,3% (n=22) (p=0.001) <u>Patients ayant taille anormale du foie au début de l'étude (laronidase n=18; placebo n=14)</u> Atteinte de taille normale chez 72% vs 21% des patients
Volume rate	Diminution de 20% par rapport à la valeur de départ (p<0.001)	Non-évalué

\*Les résultats sont présentés dans l'ordre du titre de la colonne

‡ Index apnée / hypoapnée= apnées totales (aucune ventilation pour  $\geq 10$  sec.) plus hypoapnées ( $\geq 50\%$  restriction de ventilation sans tenir compte des conséquences ou toute réduction de ventilation accompagnée d'une désaturation en oxygène  $\geq 3\%$ ) par heure de sommeil.

CHAQ= Childhood Health Assessment Questionnaire; HAQ= Health Assessment Questionnaire; moy= moyenne; pts= patients

### **5.3 Études en cours ou prévues**

L'information sur les études en cours provient des documents de la FDA et de l'Union Européenne.

L'étude de Kakkis<sup>(2)</sup> a été amendée afin de permettre le traitement jusqu'à 152 semaines.<sup>(14)</sup>

L'étude de Wraith<sup>(1)</sup> a permis, à la fin de la période de 26 semaines, la poursuite du traitement (même pour les patients du groupe placebo) jusqu'à 52 semaines.<sup>(14)</sup>

Une étude est présentement en cours chez les patients de moins de 5 ans atteints de la forme la plus sévère de la maladie.<sup>(14, 18)</sup>

Une étude de type registre est présentement en cours pour évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme du traitement par la laronidase. ([www.mpsiregistry.com](http://www.mpsiregistry.com))

Le manufacturier s'est engagé à mener une étude évaluant différentes posologies.<sup>(14, 18)</sup>

## 6. INNOCUITÉ ET SÉCURITÉ

---

### 6.1 *Effets indésirables sérieux*

La réaction la plus sévère a été une réaction anaphylactique caractérisée par une crise d'urticaire et une obstruction des voies respiratoires demandant une trachéotomie, survenue chez un seul patient 3 heures après le début de la perfusion, à la 62<sup>ème</sup> semaine de traitement. Une obstruction préexistante des voies respiratoires supérieures secondaire à la MPS1 pourrait avoir contribué à la gravité de cette réaction.<sup>(10, 14)</sup>

Les réactions lors de l'administration ont été moins fréquentes lors de l'étude de phase III<sup>(1)</sup> comparativement à l'étude de phase I/II.<sup>(2)</sup> Cette différence a été attribuée à une augmentation de la pureté de la préparation de laronidase produite par un nouveau procédé commercial avant le début de l'étude de phase III.<sup>(14)</sup>

Dans l'étude de Kakkis<sup>(2)</sup>, 3 patients ont présenté 9 épisodes d'urticaire accompagné d'angioédème (décrit comme épaississement de la langue et serrement de la gorge).

### 6.2 *Précautions et contre-indications*<sup>(10)</sup>

La laronidase ne doit pas être administrée aux patients présentant une hypersensibilité grave à la laronidase ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de ce médicament ou de son contenant.

En cas de réaction liée à la perfusion, une réduction du débit de perfusion, l'interruption momentanée de cette dernière et (ou) l'administration d'antipyrétiques et (ou) d'antihistaminiques en supplément peut atténuer les symptômes, indépendamment du traitement préalable.

La prudence est de mise si l'on envisage le recours à l'épinéphrine dans le contexte d'une réaction allergique ou anaphylactique grave, étant donné la prévalence accrue de coronaropathie chez les patients atteints de MPS1

### 6.3 *Effets indésirables*

Le sommaire des événements indésirables rapportés dans la monographie canadienne<sup>(10)</sup> provient de l'étude de Wraith.<sup>(1)</sup> La nature ainsi que l'incidence des événements rapportés diffèrent entre les 2 publications.

Le tableau 3 ci-après est tiré de la monographie canadienne<sup>(10)</sup>

Tableau 3: Nombre et pourcentage de patients ayant rapporté des effets indésirables ou ayant obtenu des résultats de laboratoire anormaux durant l'étude contrôlée par placebo

<b>Effet indésirable</b>	<b>Laronidase (n=22)</b>	<b>Placebo (n=23)</b>
<b>Appareil respiratoire</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (32)	4 (17)
<b>Ensemble de l'organisme</b>		
Douleur thoracique	2 (9)	0
<b>Système nerveux</b>		
Hyperréflexie	3 (14)	0
Paresthésie	3 (14)	1 (4)
<b>Peaux et annexes cutanées</b>		
Éruptions cutanées	8 (36)	5 (22)
<b>Mécanisme de résistance</b>		
Abcès	2 (9)	0
<b>Foie et pancréas</b>		
Bilirubinémie	2 (9)	0
<b>Système vasculaire</b>		
Trouble veineux	3 (14)	1 (4)
<b>Appareil urinaire</b>		
Œdème facial	2 (9)	0
<b>Appareil cardiovasculaire – généralités</b>		
Hypotension	2 (9)	0
Œdème déclive	2 (9)	0
<b>Vue</b>		
Opacité cornéenne	2 (9)	0
<b>Point de perfusion</b>		
Douleur	2 (9)	0
Réaction	4 (18)	2 (9)
<b>Plaquettes, saignement et coagulation</b>		
Thrombocytopénie	2 (9)	0

## **7. COÛTS ET DONNÉES PHARMACOÉCONOMIQUES**

---

### ***7.1 Coût d'acquisition***

La laronidase est un médicament exceptionnellement dispendieux. Le coût d'acquisition d'un flacon de 5 ml contenant 500 unités (2,9 mg) de laronidase est de 1045\$

La posologie recommandée par le fabricant, et ayant été utilisée dans les 2 études, est de 100 unités (0,58 mg) par kg de poids corporel une fois par semaine à toutes les semaines.

Pour un patient de 25 kg le coût annuel de traitement est de 271 700\$.

Le fabricant mentionne que l'on ne doit pas utiliser le flacon plus d'une fois ce qui peut engendrer des pertes et des coûts importants. Par exemple, pour un patient de 21 kg, on devrait jeter les 4/5 d'un flacon ce qui représente une perte annuelle de 20 800 unités ou 43 472\$.

### ***7.2 Données pharmacoéconomiques***

Aucune analyse pharmacoéconomique n'a été identifiée. L'absence de données de survie rend impossible la réalisation d'une étude coût-utilité qui aurait permis la comparaison avec d'autres interventions.

Une analyse des coûts totaux, à vie, de traitement de la maladie avec la perspective du système de santé aux Etats-Unis, mentionne que les coûts sont presque assurément plus élevés avec le traitement par la laronidase.<sup>(19)</sup> Des économies seront par contre probablement réalisées au niveau des soins tels que trachéostomie, support respiratoire, chirurgie cardiaque, hydrocéphalie et support infirmier continu. Une étude est nécessaire pour confirmer ces bénéfices potentiels.

## 8. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

---

L'évaluation de l'efficacité, à l'aide de multiples mesures, supporte une relative efficacité du médicament. Le ratio risques et bénéfices est favorable si l'incidence de réactions sévères (angioédème) reliées à la perfusion demeure faible ou nulle tel qu'observé dans l'étude de Wraith.<sup>(1)</sup> Les issues évaluées dans les études sont des issues intermédiaires et l'impact sur la survie de l'administration de laronidase, pour les syndromes de Hurler et Hurler-Scheie principalement, est présentement inconnu. La seule étude<sup>(1)</sup> ayant évalué la qualité de vie n'a pas démontré de différences entre la laronidase et le placebo. Les données provenant des études en cours (syndrome de Hurler et registre) permettront de mieux cerner la place de la laronidase pour le traitement de patients atteints de MPS1.

Le coût du médicament est extraordinairement élevé. Il en coûterait 271 700\$ pour le traitement annuel d'un patient de 25 kg.

Une des conditions d'approbation du médicament par la FDA et l'UE est la mise en place d'un registre par le manufacturier afin de recueillir le plus d'informations possibles sur l'efficacité et l'innocuité du produit en post commercialisation. Il apparaît important d'inscrire les patients traités à ce registre. L'inscription peut se faire via le site web suivant: [www.mpsiregistry.com](http://www.mpsiregistry.com).

## 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

---

1. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human [alpha]-L-iduronidase (laronidase). *The Journal of Pediatrics* 2004;144(5):581-8.
2. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344(3):182-8.
3. Heufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, Childs R, Kinzler K, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001:3421-52.
4. Lowry R, Applegarth D, Toone J, MacDonald E, Thunem N. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Human Genetics* 1990;85:389-90.
5. Lowry R, Renwick D. Relative frequency of the Hurler and Hunter syndromes. *New England Journal of Medicine* 1971;284(4):221-2.
6. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Human Genetics* 1997;101:355-58.
7. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. 249-54, 1999 Jan 20.
8. Allen JL. Treatment of respiratory system (not just lung!) abnormalities in Mucopolysaccharidosis I. *The Journal of Pediatrics* 2004;144(5):561-2.
9. Schiffmann R, Brady RO. New prospects for the treatment of lysosomal storage diseases. *Drugs* 2002;62(5):733-42.
10. Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*; 2004.
11. Food and Drug Administration. FDA Laronidase label. (Site web FDA <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/larobio043003LB.pdf> site visité 20040828).
12. Agence Européenne d'évaluation des médicaments. Laronidase, résumé des caractéristiques du produit. (Site web EMEA <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/aldurazyme/aldurazyme.htm> site visité 2004/08/28).
13. Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ). Liste de médicaments - Établissements - Octobre 2003. Site web RAMQ: [http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/resant/listmed/listmed\\_etablissement.shtml](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/resant/listmed/listmed_etablissement.shtml) (site visité 20040901).
14. Agence Européenne d'évaluation des médicaments. Laronidase, Scientific discussion. (Site web EMEA <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/aldurazyme/aldurazyme.htm> site visité 2004/08/30).
15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996;17(1):1-12.
16. Kakavatos R, Turner CT, Hopwood JJ, Kakkis ED, Brooks DA. Immune tolerance after long-term enzyme-replacement therapy among patients who have mucopolysaccharidosis I. *The Lancet* 2003;361(9369):1608-13.
17. Ponce E, Moskowitz J, Grabowski G. Enzyme Therapy in Gaucher Disease Type 1: Effect of Neutralizing Antibodies to Acid beta -Glucosidase. *Blood* 1997;90(1):43-8.
18. Food and Drug Administration. Laronidase, Product approval information. (Site web FDA ([www.fda.gov/cder/foi/appletter/2003/larobio043003L.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2003/larobio043003L.htm)) site visité 20040830).
19. Morrow T. Laronidase opens door to treat other rare disorders. *Managed Care* 2004;13(6):52-3.

**Auteur principal :**

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

**Réviseurs :**

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)  
Catherine Dehaut, Centre hospitalier universitaire, hôpital Ste-Justine (CHU-HSJ)  
Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)  
Sylvie Desgagné, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)  
Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)  
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)  
Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)  
Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

**Titre du document :**

Laronidase, Aldurazyme<sup>md</sup>

**Version du :**

24 février 2005

**Approbation par le comité scientifique :**

24 février 2005

## **ANNEXE 1**

### **CRITÈRES DE SÉLECTION DES ÉTUDES**

---

#### **Question d'intérêt**

Des données probantes sont-elles disponibles pour supporter le traitement par la laronidase de la mucopolysaccharidose de type 1 (MPS 1; déficit d'α-L-iduronidase) ?

#### **Issues d'intérêt**

- ◆ Survie
- ◆ Impact sur les atteintes fonctionnelles de la maladie:
  - Fonction respiratoire
  - Fonction cardiaque
  - Développement
  - Croissance
  - Hépatosplénomégalie
  - Capacité locomotrice
  - Flexibilité au niveau des articulations
  - Qualité de vie

Critères de sélection des études pour la section efficacité clinique

	<b>INCLUSION</b>	<b>EXCLUSION</b>
<b>Méthodologie</b>	Étude prospective	
<b>Patients</b>	-Mucopolysaccharidose de type 1 (MPS1; déficit d'α-L-iduronidase)	
<b>Types d'interventions</b>	Laronidase	
<b>Langue</b>	Articles rédigés en français et anglais	

## **ANNEXE 2**

### **MÉTHODOLOGIE POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE**

---

#### **Recherche des bases de données électroniques**

La recherche a été réalisée dans Ovid à l'aide des mots clé suivants :  
1 laronidase.mp.  
2 aldurazyme.mp.  
3 Iduronidase/tu [Therapeutic Use]  
4 1 or 2 or 3

La recherche a été menée dans les bases de données électroniques suivantes:

- ◆ ACP Journal Club <1991 to March/April 2004>
- ◆ Cochrane Central Register of Controlled Trials <2nd Quarter 2004>
- ◆ Cochrane Database of Systematic Reviews <2nd Quarter 2004>
- ◆ Database of Abstracts of Reviews of Effects <2nd Quarter 2004>
- ◆ Ovid MEDLINE(R) <1966 to August Week 2 2004>
- ◆ Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations

La recherche a également été menée dans EMBASE < 1980 to 2005 week 5 > à l'aide des mots clés suivants :

- 1 laronidase.mp
- 2 aldurazyme.mp
- 3 levo iduronidase.mp
- 5 recombinant alpha levo iduronidase/ or recombinant alpha levo iduronidase.mp
- 1 or 2 or 3 or 4 or 5

#### **Revue des résumés présentés lors de congrès majeurs**

Aucun congrès n'a été identifié.

#### **Revue des bibliographies des articles retenus**

Les bibliographies des articles retenus pour l'analyse ont été révisées pour s'assurer de l'inclusion des articles répondant aux critères.

#### **Utilisation de la fonction "Related articles" de PubMed**

Pour les articles retenus, la fonction "Related articles" de PubMed a été utilisée pour tenter d'identifier de nouveaux articles non identifiés au préalable.

#### **Demande auprès de la compagnie pharmaceutique**

La compagnie pharmaceutique Genzyme a été approchée. La demande a été pour toute information portant sur la laronidase avec une demande particulière pour: les données d'incidence de mucopolysaccharidose de type 1 (MPS1) de tous phénotypes, la monographie de produit, les études réalisées chez l'humain et les coûts du médicament.

#### **Révision des monographies de la FDA et de l'EMEA**

Comme peu d'études avaient été identifiées par la recherche de littérature décrite ci-dessus, les monographies de laronidase de la "Food and Drug Administration" (FDA) des États-Unis et de l'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMEA) ont été révisées.

## ANNEXE 3

### ALGORITHME POUR LE CALCUL DU SCORE DE JADAD<sup>(15)</sup>

