

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
22 mars 2017***Dates d'examen par la Commission : 30 novembre 2016 et 7 décembre 2016**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 janvier 2017
a fait l'objet d'une audition le 22 mars 2017.****alpha alglucosidase*****MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion****B/1 flacon (CIP : 34009 569 575 1 4)****B/10 flacons (CIP : en 34009 569 576 8 2)**

Laboratoire GENZYME S.A.S.

Code ATC	A16AB07 (enzyme)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la Population cible à la demande de la Commission, conformément à l'article R163-21 du code de la sécurité sociale.
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en alpha-glucosidase acide). Myozyme est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges. »

SMR	<p><u>Dans les formes infantiles de la maladie de Pompe</u> : important.</p> <p><u>Dans les formes tardives de la maladie de Pompe</u> : faible. Ce SMR est conditionné à la mise à disposition rapide d'un conditionnement adapté au traitement de l'adulte.</p>
ASMR	<p><u>Dans les formes infantiles de la maladie de Pompe</u> :</p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les nouvelles données disponibles confirmant le bénéfice sur la survie globale des patients à court terme, - l'absence d'impact sur les atteintes neurologiques provoquant à terme un handicap majeur et une mortalité importante, - et l'absence d'alternative thérapeutique dans un contexte où le besoin thérapeutique reste important, <p>la Commission considère que MYOZYME apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique des formes infantiles de la maladie de Pompe.</p> <p><u>Dans les formes tardives de la maladie de Pompe</u> :</p> <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les nouvelles données disponibles confirmant le bénéfice transitoire sur des critères fonctionnels (6MWT, CVF), - l'absence de démonstration, avec un niveau de preuve optimal, d'un impact sur le handicap à long terme et la survie globale des patients, - et l'absence d'alternative thérapeutique dans un contexte où le besoin thérapeutique reste important, <p>la Commission considère que MYOZYME apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique des formes tardives de la maladie de Pompe. Cette ASMR est conditionnée à la mise à disposition rapide d'un conditionnement adapté au traitement de l'adulte.</p>
ISP	MYOZYME n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	MYOZYME, seul traitement enzymatique substitutif du déficit en alpha-glucosidase acide actuellement disponible, est un traitement de 1 ^{ère} intention des patients symptomatiques dont le diagnostic de maladie de Pompe a été confirmé.
Recommandations	<p>► Conditionnement</p> <p>Le conditionnement en flacon de 50 mg n'est pas adapté à l'administration de MYOZYME chez l'adulte. La Commission note que malgré sa recommandation dans l'avis de réévaluation du 09/01/2013, pour un conditionnement adapté à cette population, cette situation n'a pas changé. La Commission considère que plus de dix ans après la commercialisation de MYOZYME, l'absence de conditionnement adapté à l'administration de cette spécialité chez l'adulte n'est pas acceptable. Par conséquent, l'avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de MYOZYME dans le traitement des formes tardives de la maladie de Pompe est conditionné à la mise à disposition rapide d'un conditionnement adapté au traitement des adultes.</p> <p>► Autre demande</p> <p>Lorsque nécessaire et conformément au protocole national de diagnostic et de soins de la maladie de Pompe, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par MYOZYME devront être prises lors de concertations collégiales au sein d'un groupe d'experts (comité d'évaluation du traitement de la maladie de Pompe, CETP).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	29 mars 2006 (procédure centralisée) Derniers rectificatifs : 20/12/2012 et 18/11/2013 (cf. tableau face/face en annexe).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin Réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2015 A Voies digestives A16 Autres produits à visée digestive et métabolique A16A Autres produits à visée digestive et métabolique A16AB enzymes A16AB07 alpha alglucosidase

02 CONTEXTE

MYOZYME est une forme recombinante de l'alpha-glucosidase humaine ayant obtenu une AMM en mars 2006 pour le traitement enzymatique substitutif (TES) des patients atteints d'une forme infantile ou tardive de la maladie de Pompe.

Dans son avis d'inscription, le 20 septembre 2006, la commission de la Transparence a considéré que dans la forme infantile, le SMR de MYOZYME était important et qu'il apportait une ASMR importante (II) dans la prise en charge de cette maladie et que dans la forme tardive, le SMR était insuffisant en l'absence de démonstration formelle d'une efficacité.

Quatre ans plus tard, la Commission a procédé à la réévaluation de cette spécialité dans la forme tardive de la maladie au vu des nouvelles données disponibles. Dans son avis du 16 juin 2010, elle a alors considéré que chez ces patients, le SMR de MYOZYME était faible et qu'il apportait une ASMR mineure (IV) dans la stratégie thérapeutique. Elle a également souhaité obtenir des données complémentaires dans un délai de deux ans concernant le suivi des patients à long terme et la définition de critères d'interruption du traitement.

Suite à cette demande, le laboratoire a déposé fin 2012 des nouvelles données dans la forme tardive de la maladie sur la base desquelles il a sollicité la réévaluation du SMR et de l'ASMR de MYOZYME. Dans son avis de réévaluation du 9 janvier 2013, la Commission a maintenu ses précédentes conclusions dans la forme tardive de la maladie de Pompe (SMR faible, ASMR IV).

En 2016, suite à une recommandation du Comité de Suivi des Etudes en Vie Réelle, la Commission a souhaité réévaluer le SMR, l'ASMR et la population cible de MYOZYME dans l'ensemble de son indication, objet de ce présent avis.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en alpha-glucosidase acide). Myozyme est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par Myozyme doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de la maladie de Pompe ou d'autres maladies métaboliques héréditaires ou neuromusculaires.

Posologie

La posologie recommandée pour l'alpha alglucosidase est de 20 mg/kg de poids corporel administrés toutes les 2 semaines. La réponse du patient au traitement doit être régulièrement évaluée en prenant en compte l'évaluation de tous les paramètres cliniques de la maladie. »

05 BESOIN MEDICAL

La maladie de Pompe (ou glycogénose de type II ou maladie de surcharge en glycogène de type II ou déficit en maltase acide) est une myopathie rare de transmission autosomique récessive, secondaire à un déficit complet ou partiel de l'activité de l'enzyme alpha-glucosidase acide.

Le déficit de cette enzyme, entraîne une accumulation du glycogène dans différents tissus, aboutissant à des dysfonctions essentiellement musculaires cardiaques, diaphragmatiques ou squelettiques. L'âge d'apparition des premiers symptômes, la sévérité des atteintes fonctionnelles ainsi que les durées et vitesse d'évolution de la maladie sont très variables d'un patient à l'autre¹.

Deux formes cliniques peuvent être cependant distinguées :

- les formes infantiles sous catégorisées en forme classique débutant dans les premiers mois de vie et en forme atypique lorsque les symptômes apparaissent dans la première année de vie. Les formes infantiles sont caractérisées par une atteinte musculaire squelettique et cardiaque. Leur évolution est rapide et, en l'absence de traitement, entraîne le décès de l'enfant dans les premières années de vie par insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, dans la plupart des cas.
- les formes tardives sous catégorisées en formes juvéniles lorsque les premiers symptômes apparaissent pendant la petite enfance ou l'adolescence et en forme adulte lorsque la maladie se manifeste après l'âge de 20 ans. Ces formes tardives qui représentent les formes les plus fréquentes de la maladie (90% des patients) sont caractérisées par une atteinte musculaire squelettique sans atteinte cardiaque le plus souvent. Leur évolution est plus lente, mais très hétérogène et peu prévisible. Généralement, la faiblesse musculaire et l'apparition d'une insuffisance respiratoire s'installent progressivement et nécessitent à terme l'utilisation d'un fauteuil roulant, d'une assistance respiratoire et/ou nutritionnelle. L'espérance de vie de ces patients est globalement réduite par rapport à la population générale².

Le traitement enzymatique substitutif (TES) par l'alpha alglucosidase a considérablement modifié la prise en charge de cette maladie^{3 4 5}.

¹ Encyclopédie Orphanet Grand Public. La maladie de Pompe. Décembre 2010.

² Güngör D, De Vries JM, Hop WCJ et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis 2011;6:34.

³ Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Maladie de Pompe. Juillet 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds_-_maladie_de_pompe.pdf

⁴ Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. Muscle Nerve 2012; 45:319-333.

⁵ Annane D, Caillaud C, Desnuelle C et al. Recommandations du Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Pompe. Modalités de l'utilisation de l'alpha-glucosidase recombinante humaine (MYOZYME) et du suivi des patients

Dans les formes infantiles, son utilisation, associée à une prise en charge symptomatique, a augmenté la survie globale des patients dits « répondeurs » au traitement. Toutefois, le traitement n'empêche pas une mortalité importante et permet au mieux une survie prolongée en situation de handicap moteur et respiratoire sévère⁶. Ce handicap inévitable s'explique notamment par l'expression du déficit enzymatique au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière, du système auditif et du système nerveux central^{7,8}, zones inaccessibles aux enzymes recombinantes. Ces atteintes neurologiques ont été clairement établies avec l'augmentation de la survie des nourrissons recevant l'enzymothérapie.

Dans les formes tardives de la maladie, l'utilisation de MYOZYME peut conduire à une amélioration des fonctions motrices et respiratoires à court terme mais n'a jamais formellement démontré son impact sur la survie globale des patients. L'utilisation de MYOZYME dans les formes juvéniles est peu documentée.

Au total, malgré la disponibilité d'un TES, il persiste un besoin important de nouveaux traitements qui amélioreraient la qualité de vie en diminuant la morbidité et augmentant la survie globale de l'ensemble des patients atteints de la maladie de Pompe.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun autre médicament ne dispose d'une AMM ou n'est recommandé dans le traitement enzymatique substitutif de la maladie de Pompe.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

adultes. <http://www.cetl.net/maladies-lysosomales/cetp-maladie-de-pompe/documents-60/article/recommandations-du-cetpompe>, consulté le 20 septembre 2012.

⁶ Han A et al. Outcome of patients with classical infantile pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. JIMD Rep 2015; 20: 65-75

⁷ Chien YH et al. Brain development in infantile-onset Pompe disease treated by enzyme replacement therapy. Pediatr Res 2006; 60: 349-52

⁸ Pena LD et al. Postmortem Findings and Clinical Correlates in Individuals with Infantile-Onset Pompe Disease. JMD Rep 2015; 23: 45-54

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas		
Belgique		
Bulgarie		
Chypre		
Croatie		
Espagne		
Italie		
Autriche		
Danemark		
Finlande		
Grèce		
Irlande		
Lettonie		
Norvège		
Pologne		
Portugal		
République Tchèque		
Roumanie		
Slovaquie		
Slovénie		
Suède		
Australie		
Etats-Unis		
Royaume-Uni	Oui	Angleterre : population de l'AMM Pays de Galles : restreint aux patients atteints d'une forme infantile de la maladie ou d'une forme tardive avec apparition juvénile Ecosse : prise en charge individuelle
Canada	Oui	Restreint aux patients non intubés (dans certaines provinces)
Hongrie	Oui	Prise en charge individuelle
Suisse	Oui	Prise en charge restreinte dans la forme tardive de la maladie : critère d'initiation du traitement et de poursuite au-delà de un an
Estonie	Evaluation en cours	/
Lituanie	Non (pas de patient identifié dans ces pays).	/
Luxembourg		
Malte		

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	20 septembre 2006 (inscription collectivités)
Indication	« TES à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide). Les bénéfices de Myozyme pour les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe n'ont pas été établis. »
SMR (libellé)	- Important dans la forme infantile - Insuffisant dans la forme tardive
ASMR (libellé)	ASMR importante (II) dans le cadre de la prise en charge de la seule forme infantile de la maladie de Pompe.
Recommandations	La Commission réexaminera la spécialité MYOZYME dans la forme tardive de la maladie de Pompe au vu des résultats de l'étude comparative qui sera fournie à l'agence européenne d'évaluation des médicaments et/ou de toute donnée nouvelle susceptible d'être fournie par la firme.

Date de l'avis (motif de la demande)	16 juin 2010 (réévaluation <u>dans la forme tardive de la maladie</u>)
Indication	« TES à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide). Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, l'évidence d'une efficacité est limitée. »
SMR (libellé)	Faible dans la forme tardive.
ASMR (libellé)	Compte tenu de la faible quantité d'effet observée, de l'absence de donnée concernant l'efficacité à long terme (notamment l'effet sur le passage à la ventilation assistée et malgré l'absence d'alternative thérapeutique, Myozyme apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la forme tardive de la maladie de Pompe.
Recommandations	La Commission souhaite réévaluer la spécialité MYOZYME dans un délai de deux ans avec des données supplémentaires concernant le suivi des patients à plus long terme et la définition de critères d'interruption de ce traitement. La Commission insiste sur l'importance de la pérennisation du registre de la maladie de Pompe.

Date de l'avis (motif de la demande)	9 janvier 2013 (réévaluation <u>dans la forme tardive de la maladie</u>)
Indication	« TES à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide). Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, l'évidence d'une efficacité est limitée. »
SMR (libellé)	Faible dans la forme tardive.
ASMR (libellé)	Au vu des données disponibles, la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu par MYOZYME reste mineure (ASMR IV) dans la forme tardive de la maladie de Pompe.
Recommandations	La Commission recommande une évaluation annuelle de tous les patients traités par MYOZYME dans la forme tardive de la maladie de Pompe afin de procéder à une réévaluation périodique de l'efficacité et de la justification de la poursuite du traitement. La Commission souhaite être destinataire des résultats d'évaluations qui pourraient être menées dans le cadre du registre français, concernant notamment la raison de poursuite ou d'arrêt du traitement par MYOZYME dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé des nouvelles données cliniques dans les deux formes cliniques de la maladie. Seront détaillés dans cet avis les résultats :

► Formes infantiles

- de la phase d'extension de l'étude non comparative réalisée chez des patients atteints d'une forme infantile classique âgés de moins de 6 mois (AGLU0602) dont l'analyse principale a déjà été évaluée par la CT dans son avis d'inscription du 20/09/2006⁹ ;
- de l'analyse finale de l'étude non comparative réalisée chez des patients atteints d'une forme infantile classique ou atypique de la maladie de Pompe âgés de 6 mois à 3,5 ans à l'inclusion (AGLU01702) dont l'analyse intermédiaire a déjà été évaluée par la Commission dans son avis du 20/09/2006¹⁰ ;
- d'une analyse rétrospective post-hoc fondée sur les données des études AGLU01602 et 01702 dont l'objectif était d'évaluer l'impact des anticorps IgG anti-alpha alglucosidase sur la réponse clinique¹¹.

► Forme tardive

- de deux analyses rétrospectives post-hoc issues d'études observationnelles chez des patients atteints d'une forme tardive de la maladie, ayant pour objectif d'analyser soit la qualité de vie¹² soit la fatigue¹³ des patients à long terme ;
- d'une méta-analyse réalisée à partir des études évaluant MYOZYME chez des patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe¹⁴ ;
- d'une analyse actualisée issue du registre Français de la maladie de Pompe.

► Formes infantiles et forme tardive

- et des données actualisées issues du registre international comprenant des données dans les deux formes cliniques de la maladie de Pompe détaillées dans cet avis.

Ne seront pas détaillés dans cet avis, les résultats :

- de trois publications correspondant à des analyses rétrospectives de cas cliniques dans la forme infantile de la maladie, en raison de leur faible niveau de preuve^{15 16 17} ;
- des données de suivi des patients ayant terminé l'étude comparative versus placebo, réalisée chez des patients atteints d'une forme tardive de la maladie et sa phase d'extension (étude LOTS) puis suivis dans le cadre du registre international de la maladie de Pompe, en raison du nombre trop important de données manquantes ne permettant pas leur évaluation à long terme (données non publiées) ;

⁹ Kishani PS et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009; 66: 329-35

¹⁰ Nicolino M et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med* 2009; 11: 210-9

¹¹ Banugaria SG et al. The impact of antibodies on clinical outcomes in diseases treated with therapeutic protein: lessons learned from infantile Pompe disease. *Genet Med* 2011; 13: 729-36

¹² Güngör et al. Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. *J Inher Metab Dis* 2016; 39: 253-60

¹³ Güngör et al. Enzyme replacement therapy and fatigue in adults with Pompe disease. *Mol Genet Metab*. 2013; 109:174-8

¹⁴ Schoser B et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2016 (e-publication).

¹⁵ Van Gelder C et al. Enzyme therapy and immune response in relation to CRIM status: the Dutch experience in classic infantile Pompe disease. *J Inher Metab Dis* 2015; 38: 305-14

¹⁶ Hahn A et al. Outcome of patients with classical infantile Pompe disease receiving enzyme replacement therapy in Germany. *JIMD Reports* 2015; 20: 65-75

¹⁷ Broomfield A et al. Response of 33 UK patients with infantile-onset Pompe disease to enzyme replacement therapy. *J Inher Metab Dis* 2016; 39: 261-71

- des données issues d'une thèse de médecine soutenue en 2012 et non publiées à ce jour portant sur l'évaluation rétrospective de 30 patients atteints d'une forme infantile de la maladie.

09.1 Efficacité

9.1.1 Formes infantiles de la maladie de Pompe

9.1.1.1 Données déjà évaluées par la CT (cf. avis du 26 septembre 2006)

L'évaluation de MYOZYME à l'inscription reposait principalement sur l'analyse finale de l'étude AGLU01602 et l'analyse intermédiaire des 15 premiers patients inclus de l'étude AGLU01702.

Ces résultats sont rappelés ci-dessous :

► **Données dans la forme infantile classique (étude AGLU01602)**

Il s'agit d'une étude non comparative réalisée chez 18 patients non ventilés âgés de 6 mois ou moins à l'inclusion et randomisés pour recevoir MYOZYME à 20 mg/kg ou à 40 mg/kg toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Les résultats de cette étude ont été comparés à des données historiques d'un sous-groupe (n=42) d'une cohorte non traitée de patients (AGLU004) dont les caractéristiques étaient comparables à celles de l'étude AGLU01602.

Résultats :

Après 52 semaines de traitement, tous les patients traités par MYOZYME étaient en vie et 15 parmi les 18 inclus étaient sans assistance respiratoire. Dans le sous-groupe historique, un patient parmi les 42 était en vie à l'âge de 18 mois (la survie étant le seul critère évalué).

Chez les 12 patients évaluables/18 inclus, il a été observé une diminution moyenne de 57,6 % de la masse ventriculaire gauche (MVG) par rapport aux valeurs initiales.

Treize patients/18 inclus ont eu une amélioration de leurs fonctions motrices par rapport aux valeurs initiales, mesurées par les scores de performance motrice à âge équivalent de l'AIMS (Alberta Infant Motor Scale). Un maintien ou une amélioration de la croissance par rapport aux valeurs initiales après 26 semaines de traitement par MYOZYME a été observé chez 13 patients /18 et 17 patients/18 des patients respectivement pour le poids et la taille.

Les résultats d'efficacité n'étaient pas différents entre les 2 groupes posologiques (20 mg ou 40 mg/kg une fois toutes les 2 semaines). Seule la dose de 20 mg/kg une fois toutes les 2 semaines a été retenue dans l'AMM.

► **Données dans la forme infantile classique ou atypique (étude AGLU01702)**

Il s'agit d'une étude non comparative réalisée chez 21 patients atteints d'une forme infantile classique ou atypique de la maladie de Pompe âgé de 6 mois à 3,5 ans à l'inclusion. Les résultats d'efficacité ont été comparés à des données historiques d'un sous-groupe (n=48) d'une cohorte non traitée de patients (AGLU004) dont les caractéristiques étaient comparables à celles de l'étude AGLU01702.

Les patients ont reçu 20 mg/kg de Myozyme toutes les deux semaines pendant 52 semaines.

Résultats :

Selon une analyse intermédiaire chez les 15 premiers patients inclus traités durant 52 semaines, le taux de survie a été de 73% (IC 95% : 44,9 – 92,2) dans le groupe MYOZYME comparé à 37% (IC 95% : 13,8 – 61,2) dans un groupe non traité issu des données historiques.

L'analyse en sous-groupe de la survie en fonction de l'âge à l'inclusion (<1an et >1an) prévue dans le protocole a montré :

- dans le sous-groupe de patients âgés de < 1 an, un taux de survie de 50% (3/6) sous MYOZYME et de 16,2% dans le sous-groupe historique.
- dans le sous-groupe de patients âgés de > 1 an, un taux de survie de 88,9% (8/9) sous MYOZYME et de 45,5% dans le sous-groupe historique.

Chez les 10 patients qui n'avaient pas initialement d'assistance respiratoire invasive, à l'issu des 52 premières semaines de traitement :

- 3 sont décédés
- 2 ont eu besoin d'une assistance respiratoire invasive (trachéotomie)
- 5 n'ont pas eu besoin d'assistance respiratoire

Treize des 15 patients ayant des données de suivi ont eu une amélioration moyenne de 33% de la fraction d'éjection ventriculaire par rapport aux valeurs initiales.

Un maintien ou une amélioration des paramètres de croissance a été observé chez 12 patients/15 et 14 patients /15 respectivement pour le poids et la taille.

Six patients parmi les 15 évalués ont eu une amélioration de leur fonction motrice par rapport aux valeurs initiales, mesurés par les scores de performance de l'AIMS (Alberta Infant Motor Scale).

9.1.1.2 Nouvelles données

► Données dans la forme infantile classique (extension de l'étude AGLU01602⁹)

Sur les 18 patients inclus et traités dans l'étude AGLU01602, 16 ont poursuivi le traitement par MYOZYME dans le cadre de cette étude d'extension (un patient est décédé et un n'a pas été inclus dans la phase d'extension).

A la fin de l'étude, après un suivi moyen de 119 semaines et une durée de traitement maximale de 150 semaines, 9 patients sur les 18 initialement inclus dans l'étude AGLU01602 étaient en vie et sans assistance respiratoire invasive. Sur la base des données de cette étude, le taux de survie sans assistance respiratoire était de 83,3% IC95% = [66,1 ; 100] à 18 mois et de 49,4 % IC95% = [26,0 ; 72,8] à 36 mois.

A titre de comparaison, dans la cohorte historique seul un patient sur les 61 inclus était en vie à l'âge de 18 et de 36 mois.

Chez les 8 patients dont les données sont disponibles, il a été observé une diminution moyenne de 40,5 % de la MVG par rapport aux valeurs initiales après 104 semaines de traitement.

► Données dans la forme infantile classique ou atypique (analyse finale de l'étude AGLU01702¹⁰)

Sur les 21 patients inclus et traités dans cette étude, 14 l'ont terminé : 6 patients sont décédés pendant l'étude et un patient est sorti de l'étude pour poursuivre le traitement dans le cadre d'un programme d'accès étendu (EAP).

Après 52 semaines de traitement, 16 patients /21 étaient en vie et après 104 semaines de traitement 14 patients /21 étaient en vie (patients alors âgés de 34,7 mois à 80,3 mois). A titre de comparaison, dans la cohorte historique 5 patients sur les 47 évaluables étaient en vie à l'âge de 30 mois.

Parmi les 16 patients sans assistance respiratoire invasive à l'inclusion, 7 le sont resté après 104 semaines de traitement et parmi les 14 patients sans aucune assistance respiratoire à l'inclusion, 7 le sont restés après 104 semaines de traitement.

Entre l'inclusion et la fin de l'étude, 17 patients sur 21 ont eu une diminution d'au moins 1 Z-score ou une normalisation de leur MVG.

► Données groupées dans les formes infantiles (étude Banugaria et al. 11)

Il s'agit d'une étude rétrospective post-hoc fondée sur les données des études AGLU01602 et AGLU01702 dont l'objectif était d'évaluer l'impact des anticorps IgG anti-alpha alglucosidase sur la réponse clinique des patients atteints d'une forme infantile de la maladie et traités par MYOZYME. Pour cela, il a été identifié à partir des données de 34 enfants des études AGLU01602 et AGLU01702, trois sous-groupes de patients :

- les patients CRIM (crossreactive immunologic material) négatif correspondant aux patients n'ayant pas d'enzyme alpha glucosidase et sont donc susceptibles d'avoir une production d'IgG anti-alpha alglucosidase (n=11) ;
- les patients CRIM positifs avec des titres IgG élevés et persistants (n=9) ;

- et les patients CRIM positifs avec des titres IgG bas (n=14).

Cette analyse suggère un taux de survie globale et de survie sans ventilation invasive plus important chez les patients du groupe CRIM positifs à titre IgG bas par rapport aux patients CRIM positifs à titre IgG élevé et CRIM négatif.

9.1.2 Formes tardives de la maladie de Pompe

9.1.2.1 Données déjà évaluées par la CT (cf. avis du 20 septembre 2006, du 16 juin 2010 et du 9 janvier 2013)

Données comparatives

Etude AGLU02704 (LOTS)¹⁸ et sa phase d'extension (AGLU03206)¹⁹

L'étude LOTS est une étude clinique randomisée (2 : 1), double aveugle, comparative versus placebo réalisée chez 90 patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe. Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- âge \geq 8 ans ;
- diagnostic de maladie de Pompe confirmé par une activité de l' α glucosidase acide (GAA) sur culture de fibroblastes \leq 40% de la moyenne normale et par l'identification de 2 mutations du gène de la GAA ;
- patients capables de parcourir 40 mètres au cours de 2 tests de marche de 6 minutes réalisés 2 jours consécutifs, avec ou sans support d'aide à la marche ;
- CVF en position assise \geq 30% et $<$ 80% de la valeur théorique ;
- perte en CVF \geq 10% lors du passage de la position assise à la position couchée.

Les principaux critères de non inclusion étaient les suivants

- utilisation d'un support de ventilation invasive sur tube endotrachéal ;
- utilisation d'un support de ventilation non invasive durant l'éveil en position debout ;

Au total, 90 patients ont été inclus : 60 dans le groupe MYOZYME et 30 dans le groupe placebo. Quarante-deux d'entre eux avaient participé à l'étude observationnelle AGLU02303.

Critères de jugement principaux :

A l'issue de 78 semaines de traitement, MYOZYME a démontré sa supériorité sur les deux critères principaux de jugement : la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (6MWT ; +26,06 mètres versus -4,87 mètres) et la capacité vitale forcée (CVF) en position assise (1,25% de la valeur théorique versus -2,3%).

Tableau 1 : critères de jugement principaux de l'étude LOTS

	MYOZYME (n=60)	Placebo (n=30)	p*
6MWT : différence entre l'inclusion et la fin de l'étude (mètres) †			
Moyenne \pm écart-type	26,1 \pm 64,4	- 4,9 \pm 45,2	< 0,03
Médiane et étendue	15 [-87 ; 260]	- 7,5 [-112 ; 7]	
CVF : différence entre l'inclusion et la fin de l'étude (% de la valeur théorique) †			
Moyenne \pm écart-type	1,25 \pm 5,5	- 2,3 \pm 4,3	< 0,003
Médiane et étendue	0 [-12 ; 14]	- 3 [-11 ; 7]	

*: test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour la différence entre groupes ; † : Fin de l'étude : semaine 78 ou dernière donnée disponible ;

¹⁸ Van Der Ploeg A et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010; 362: 1396-406

¹⁹ Van Der Ploeg A et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. Mol Genet Metab 2012; 107: 456-61

Critères de jugement secondaires :

Une différence en faveur de MYOZYME a également été mise en évidence sur le test QMT (test musculaire quantitatif bilatéral des fléchisseurs et extenseurs de genou)

En revanche, aucune différence en termes de qualité de vie (SF-36) ou d'évolution du handicap (échelle de Rotterdam) n'a été en revanche mise en évidence entre les deux groupes de traitement.

A la suite de ces 78 semaines, les patients avaient la possibilité d'entrer dans une phase de suivi en ouvert de 26 semaines supplémentaires. Au total, 81 patients sur les 90 de l'étude LOTS sont entrés dans cette phase d'extension.

Au cours de ces 26 semaines, les patients déjà prétraité par MYOZYME ont en moyenne perdu 6,9+/- 32,8 mètres de distance de marche au test de marche de 6 minutes contre un gain de 4,2+/- 23,8 mètres chez les patients ayant initialement reçu le placebo. La capacité vitale forcée en position assise a évolué de -0,7% +/-3,7 dans le groupe prétraité et de -1% +/-5,4 dans le groupe ayant initialement reçu le placebo.

Etude de Güngör et al.²⁰

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective réalisée chez 283 adultes dont 79 (28%) non traités et 204 (72%) traités par MYOZYME. dont l'objectif était d'évaluer l'impact du traitement par MYOZYME sur la survie d'une cohorte de patients adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe.

L'âge médian à l'inclusion des patients non traités était de 51 ans (20 à 81), comparable à l'âge médian des patients traités soit 51 ans (24 à 76).

Le pourcentage de patients ne nécessitant pas d'assistance respiratoire ou d'utilisation d'un fauteuil roulant était de 34% dans le groupe MYOZYME et de 44% dans le groupe non traité.

Dans cette cohorte, la majorité des patients non traités a été mise sous MYOZYME au cours du suivi. Cependant les critères d'instauration du traitement ne sont pas renseignés dans le dossier du laboratoire.

MYOZYME a été administré toutes les deux semaines en perfusion intraveineuse à raison de 20 mg/kg.

Résultats :

Pendant la période de suivi, d'une durée médiane de 6 ans (0,04 à 9 ans), 46 patients sont décédés : 18 chez les patients traités par MYOZYME (9%) et 28 chez les patients non traités (35%).

Les résultats issus d'une modélisation en ITT suggèrent un taux de survie plus important dans le groupe traité par MYOZYME que dans le groupe non traités : HR ajusté²¹ = 0,41 IC95% = [0,19 ; 0,87]. En raison du déséquilibre numérique entre les groupes en termes de sévérité de la maladie, notamment le nombre de patients n'ayant pas recours à une assistance respiratoire ou à l'utilisation d'un fauteuil roulant et de l'absence d'information sur les raisons d'instauration ou non d'un TES, ces résultats ont été considérés à visée exploratoire.

Données issues du registre français de la maladie de Pompe

Ce registre observationnel multicentrique coordonné par l'Institut de Myologie à la Pitié-Salpêtrière a débuté en 2004 dans l'objectif :

- de recenser et suivre tous les patients atteints de la maladie de Pompe en France ;
- de recueillir des informations cliniques et paracliniques, afin de mieux connaître l'histoire naturelle des patients non traités, d'évaluer l'influence des thérapeutiques et de préciser les causes de décès des patients ;

²⁰ Güngör D et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. Orphanet J Rare Dis 2013; 8: 49

²¹ Ajustement sur l'âge, le sexe, la sévérité de la maladie et le pays de résidence.

- et de permettre de développer la recherche scientifique par l'intermédiaire des réseaux constitués par les centres de références de pathologie neuromusculaires et de maladies métaboliques. de permettre le suivi prospectif des patients atteints de la maladie de Pompe en France.

Des données issues de ce registre ont été déposées par le laboratoire pour la réévaluation de 2010 et de 2013, seuls les résultats issus de la dernière réévaluation sont résumés ci-dessous :

Au 7 juillet 2011, 104 patients adultes ont été enregistrés dont 94 évaluable : 81 patients traités par MYOZYME et 13 patients non traités. A l'inclusion, la durée médiane de la maladie était de 16 ans dans le groupe des patients traités et de 10 ans dans le groupe des patients non traités. Les principales raisons de non instauration du traitement ont été la bénignité de la faiblesse musculaire et l'absence d'atteinte respiratoire significative.

Pour chaque critère d'évaluation, la pente a été calculée par régression linéaire en stratifiant le calcul sur le groupe de traitement.

- *Fonction motrice :*

Après 66 mois de suivi, une diminution du périmètre de marche (6MWT) a été observée chez les patients traités alors qu'aucune différence n'a été observée chez les patients non traités. La diminution des distances mesurées chez les patients traités pourrait être due à un effet de seuil. En effet, les patients ayant été traités le plus longtemps étaient plus sévèrement atteints lors de l'instauration du traitement. Ainsi, aucune dégradation n'est observée après modélisation de l'évolution de la distance de marche pour une fenêtre d'observation ne dépassant pas 48 mois.

Tableau 2 : analyse globale de l'évolution du test de marche de 6 minutes

Groupe	Visite	Pente	Ecart type	p
Traité	Initiale - mois 66	-1,53	0,52	<0,01
	Initiale - mois 18	2,19	1,69	NS
	Mois 18 - mois 66	-4,45	3,06	NS
Non traité	Initiale - mois 66	1,05	1,69	NS
	Initiale - mois 18	-4,29	5,92	NS
	Mois 18 - mois 66	6,53	4,36	NS

- *Fonction respiratoire :*

Une amélioration de la CVF en position assise a été observée sur les 18 premiers mois de traitement. Cependant, aucune différence n'a été observée entre l'état initial et à 66 mois sur ce critère.

Tableau 3 : analyse globale de l'évolution de la CVF

Groupe	Visite	Pente	Ecart type	p
Traité	Initiale - mois 66	-0,1	0,07	NS
	Initiale - mois 18	0,57	0,25	0,02
	Mois 18 - mois 66	-0,04	0,36	NS
Non traité	Initiale - mois 66	0,09	0,17	NS
	Initiale - mois 18	-0,49	0,64	NS
	Mois 18 - mois 66	-0,17	0,32	NS

► **Autres données non comparatives déjà évaluées (cf. tableau ci-dessous)**

Référence	Type d'étude	Effectifs et population étudiée	Durée du traitement	Principaux résultats
Données évaluées à l'inscription (cf. avis du 20/09/2006)				
Non publiée	Etude observationnelle fondée sur les données d'un programme d'accès précoce au traitement.	N=18 patients âgés de 9 à 42 ans tous en fauteuil roulant et 8 sous ventilation invasive	8 mois à 2,8 ans	Les résultats hétérogènes observés dans l'étude ne permettent pas l'évaluation de la fonction motrice et respiratoire chez ces patients.
Données évaluées lors de la première réévaluation (cf. Avis du 16/06/2010)				
Van Capelle CI et al. ²²	Etude clinique non comparative (AGLU02804)	N=5 patients âgés de 5 à 15 ans sans assistance respiratoire ni aide à la marche.	74 semaines	6MWT : La distance parcourue en marche de confort a diminué chez 3 patients (de 5, 48 et 61m) et augmenté chez les deux autres (de 22 et 64m). La distance parcourue en marche rapide a augmenté chez les 5 patients (de 64 à 184 m). CVF : Chez les 3 patients avec une CVF<80% de la valeur théorique, la CVF en position assise a augmenté pendant l'étude (+6,8 à 21,8%).
Orlikowski D et al. ²³	Etude clinique non comparative (AGLU03105)	N= 5 patients âgés de 28 à 62 ans atteints d'une forme avancée de la maladie. Tous étaient sous ventilation assistée dont 4 sous ventilation assistée invasive et étaient en fauteuil roulant ou alités.	52 semaines	Chez deux patients le temps sans ventilation assistée/jour en position assise a diminué de 20 et 30 min. La fonction motrice s'est améliorée chez 2 patients. Un patient est décédé pendant l'étude.
Strothotte et al. ²⁴	Etude prospective observationnelle	N=44 patients âgés de 49 ans en moyenne sans aide à la marche pour 44 % et sans assistance respiratoire pour 57 %.	12 mois	6MWT : Parmi les patients évaluables (n=22), la distance moyenne parcourue a augmenté de 52m pendant l'étude. CVF : Parmi les patients évaluables (n=33), la CVF est restée stable pendant l'étude.

²² Van Capelle CI et al. Effect of enzyme therapy in juvenile patients with Pompe disease: a three-year open-label study. *Neuromuscul Disord.* 2010; 20: 775-82

²³ Orlikowski D et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 477-82

²⁴ Strothotte S, Strigl-Pill N. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 2010; 257: 91-7

Données évaluées lors de la deuxième réévaluation (cf. Avis du 13/01/2013)				
Vries et al. ²⁵	Etude observationnelle non comparative, prospective et monocentrique	non et	N=71 patients adultes (âge médian = 52,1 ans) sans assistance respiratoire pour 64% et sans utilisation d'un fauteuil roulant pour 61 %.	23 mois Fonction motrice : Parmi les patients évaluables (n=69), la force musculaire évaluée par le score MRC a en moyenne augmenté de 1,4 % par an et de 4,0 % par an selon le score HHD.
Bembi et al. ²⁶	Etude observationnelle, comparative, prospective	non monocentrique,	N=24 patients atteints d'une forme tardive de la maladie d'apparition juvénile (n=7) ou à l'âge adulte (n=17).	36 mois Les résultats hétérogènes observés dans l'étude ne permettent pas l'évaluation de la fonction motrice chez ces patients.
Angelini et al. ²⁷	Etude observationnelle comparative, prospective	non	N=74 patients âgés de 7 à 72 ans (moyenne = 43 ans) prétraités par MYOZYME pendant au moins 12 mois. L'utilisation d'un fauteuil roulant était nécessaire pour 10% des patients et une assistance respiratoire nécessaire pour 36 %.	12 à 54 mois 6MWT : Chez les patients évaluables (n=58/74), la distance de marche parcourue a augmentée de 20% (soit un gain absolu de 63 m)
Regnery et al. ²⁸	Etude observationnelle comparative, prospective	non	N=38 patients âgés de 27 à 73 ans (moyenne=53 ans). L'utilisation d'un fauteuil roulant était nécessaire chez 29% des patients et une assistante respiratoire nécessaire chez 34 % des patients.	3 ans 6MWT : Chez les patients évaluables (n=21/38) la distance moyenne parcourue a augmenté la 1 ^{ère} année (gain absolue=32m) puis s'est stabilisée pendant la 2 ^{ème} et 3 ^{ème} année de suivi.

²⁵ De Vries et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. Orphanet J Rare Dis 2012; 7: 73

²⁶ Bembi et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. J Inherit Metab Dis 2010; 3356: 727-35

²⁷ Angelini C et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. J Neurol 2012; 259: 952-8

²⁸ Regnery C et al. 36 months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. J Inherit Metab Dis 2012; 35: 837-45

9.1.2.2 Nouvelles données

► Etude Güngör D et al (2016)¹²

Il s'agit d'une analyse rétrospective réalisée à partir de données collectées chez des patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe dont les données sont issues d'une étude observationnelle prospective toujours en cours. L'objectif de cette analyse était d'évaluer la qualité de vie (questionnaire SF-36 et échelle de handicap de Rotterdam « RHS ») des patients avant et après leur mise sous traitement au long court par MYOZYME.

Sur les 174 patients inclus dans cette analyse, 52% utilisaient un fauteuil roulant et 48% avaient besoin d'une assistante respiratoire. Leur âge médian d'instauration du traitement par MYOZYME était de 50 ans. Le temps médian de suivis était de 4 ans avant et de 4 ans pendant le traitement.

Cette analyse suggère une amélioration significative, mais cliniquement peu pertinente, de la qualité de vie uniquement retrouvée sur la composante physique du questionnaire SF-36 après un temps de traitement allant de 0 à 2 ans (variation = +1,49 IC95% = [0,76 ; 2,21]). Au-delà de deux années de traitement, aucune amélioration de la qualité de vie sur le score SF-36 n'a été mise en évidence.

Aucune amélioration de la qualité de vie selon l'échelle RHS n'a été mise en évidence après l'instauration du traitement par MYOZYME.

► Etude Güngör D et al. (2013)¹³

Il s'agit d'une analyse rétrospective réalisée à partir de données collectées chez 163 patients dans le cadre d'une étude observationnelle prospective entre 2002 et 2011.

L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'évolution de la fatigue via l'utilisation du questionnaire FSS avant et après leur mise sous traitement par MYOZYME.

Sur les 163 patients inclus dans cette analyse, 52% utilisaient un fauteuil roulant et 50% avaient besoin d'une assistance respiratoire. Leur âge médian d'instauration du traitement par MYOZYME était de 50 ans. Le temps médian de suivi était de 4 ans avant la mise sous traitement et de 3 ans pendant le traitement.

Cette analyse suggère une amélioration de la fatigue après la mise sous traitement de -0,14 points par sur l'échelle FSS (IC95% = [-0,23 ; -0,04]). Cette différence avant/après instauration du traitement semble toutefois peu cliniquement pertinente.

► Méta-analyse de Schoser B et al. (2016)¹⁴

Cette publication correspond à une méta-analyse réalisée à partir de l'ensemble des études réalisées chez des patients avec une forme tardive de la maladie et traités par MYOZYME.

Au total, 22 publications correspondant à 19 études ont été incluses dans cette méta-analyse. La grande majorité de ces études ont déjà été analysées par la Commission ou sont présentées dans cet avis de réévaluation.

Compte tenu de la faiblesse méthodologique de la majorité des études incluent dans cette méta-analyse (un seul essai randomisé comparatif) et de l'hétérogénéité des patients inclus notamment en termes de sévérité de la maladie, ces résultats ne permettent pas d'estimer la quantité d'effet de MYOZYME. Par conséquent, seuls les résultats sur la mortalité (issus de 6 études) sont détaillés à titre exploratoire.

Cette méta-analyse suggère un taux de mortalité plus faible chez les patients traités par MYOZYME par rapport à ceux non traités (RR=0,21 IC95% = [0,11 ; 0,41]).

► Actualisation des données du registre Français

Dans ce dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé des données actualisées au 26 août 2015 issues du registre Français de la maladie de Pompe et provenant d'un seul centre Parisien ayant inclus 59 patients suivis jusqu'à un maximum de 10 ans.

La durée médiane de la maladie était de 21,6 ans dans le groupe traité (N=43) et de 12,6 ans dans le groupe non traité (N=16). Les patients du groupe des patients traités avaient une maladie plus sévère en termes d'utilisation d'une assistance à la marche, d'assistance respiratoire, de tests 6MWT et MFM que les patients non traités.

Vingt patients étaient traités par MYOZYME et avaient un 6MWT évaluable. La valeur moyenne du test à l'inclusion était de 54% de la valeur prédite. La distance parcourue a augmenté selon une pente de +2,3% par an pendant les deux premières années de traitement, puis a constamment diminué les années suivantes selon une pente d'environ -2,95% par an.

Les analyses sur les patients évaluables concernant la capacité vitale forcée (N=26) et le score MFM (N=24) montrent une dégradation lente mais constante de l'état clinique des patients sur ces critères. En raison du nombre important de données manquantes ne permettant l'interprétation correcte de la quantité d'effet du traitement, ces données ne seront pas détaillées dans cet avis. Par ailleurs, aucun facteur prédictif d'une meilleure efficacité du traitement n'a été mis en évidence dans cette analyse.

9.1.3 Registre international de la maladie de Pompe (données dans les formes infantiles et tardives de la maladie)

Ce programme observationnel basé sur le volontariat des médecins et des patients, a été initié par le laboratoire GENZYME en 2004, afin de collecter des données sur les patients atteints de la maladie de Pompe, qu'ils soient traités par MYOZYME ou non.

Des données issues de ce registre ont déjà été déposées par le laboratoire lors des réévaluations concernant la forme tardive en 2010 et 2013.

Dans la dernière réévaluation était présenté des données recueillies jusqu'au 3 octobre 2011 évaluant 430 patients atteints de la forme tardive de la maladie dont 371 traités par MYOZYME avec une durée médiane de traitement de 2,95 ans (cf. avis du 13/01/2013).

Dans ce présent dossier de réévaluation, le laboratoire a déposé les données actualisées au 3 juillet 2015. A cette date, un total de 1 479 patients a été inclus dans ce registre : 1 157 traités par MYOZYME, 246 non traités par MYOZYME, 21 issus des études AGLU1602 et 1702 et 76 pour lesquels le statut de traitement n'était pas disponible.

La majorité était atteinte d'une forme tardive de la maladie avec un âge d'apparition des premiers symptômes > 18 ans dans 44% des cas (N=654) et 23% des patient (n=346) avec un âge < 2 ans à l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Un total de 157 décès a été rapporté dans ce registre : 36 avant l'âge de 1 an, 47 entre 1 et 5 ans, et 74 après l'âge de 5 ans.

Au 3 juillet 2015, le temps médian de traitement chez les 1 157 patients traités par MYOZYME dans ce registre était de 4,22 ans.

Le nombre important de données manquantes, la grande hétérogénéité entre les patients en termes de sévérité de la maladie et l'absence de comparaison ne permet pas d'apprécier l'effet du traitement de MYOZYME sur l'évolution au long cours de la maladie. Les résultats concernant le 6MWT et la CVF parmi les patients évaluables et traités par MYOZYME sont toutefois rapportés à titre exploratoire ci-dessous.

Tableau 4 : analyses du 6MWT et de la CVF dans le registre international de la maladie de Pompe

Paramètre évalués	Variation entre l'inclusion et la fin du suivi
6MWT chez tous les patients (N=1157)	
N évaluables	177
moyenne (ET), m	3,5 (109,7)
6MWT chez les patients diagnostiqués entre 0 et 2 ans (N=276)	
N évaluables	5
moyenne (ET), m	-73,0 (79,7)
6MWT chez les patients diagnostiqués entre 2 et 12 ans (N=122)	
N évaluables	19
moyenne (ET), m	44,4 (117,6)
6MWT chez les patients diagnostiqués entre 12 et 18 ans (N=84)	
N évaluables	15
moyenne (ET), m	-28,5 (91,0)
6MWT chez les patients diagnostiqués après 18 ans (N=560)	
N évaluables	124
moyenne (ET), m	-0,2 (105,2)
CVF debout	
n évaluables	297
moyenne(ET)	0,0 (0,68)
CVF debout, % de la valeur prédite	
N évaluables	275
Moyenne (ET)	-1,1 (15,60)
CVF couchée	
n évaluables	118
moyenne (ET)	0,0 (0,73)
CVF couchée, % de la valeur prédite	
N évaluables	93
moyenne (ET)	1,7 (13,70)

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues du RCP

► Mises en garde et précaution d'emplois

« Hypersensibilité/réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques graves avec menace du pronostic vital, dont des chocs anaphylactiques, ont été rapportées chez des patients atteints de la forme infantile ou tardive de la maladie pendant les perfusions de Myozyme (cf "Effets indésirables"). En raison de réactions potentielles sévères associées à la perfusion, des mesures médicales d'urgence appropriées, incluant un dispositif de réanimation cardiorespiratoire, doivent être immédiatement disponibles lorsque Myozyme est administré. En cas de réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité sévère, un arrêt immédiat de la perfusion de Myozyme doit être envisagé et un traitement médical adéquat doit être initié. Les normes médicales actuelles pour le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques doivent être observées.

Réactions associées à la perfusion

Environ la moitié des patients traités par Myozyme dans le cadre d'études cliniques portant sur la forme infantile de la maladie, ainsi que 28 % des patients traités par Myozyme dans le cadre d'une étude clinique sur la forme tardive de la maladie ont présenté des réactions associées à la

perfusion (RAP), définies comme étant tout événement indésirable associé survenant pendant la perfusion ou au cours des heures qui la suivent. Certaines réactions ont été sévères (cf "Effets indésirables").

[...]

Immunogénicité

Dans les études cliniques, la majorité des patients a développé des anticorps IgG anti-alpha alglucosidase généralement dans les 3 premiers mois de traitement. Ainsi une séroconversion est attendue chez la plupart des patients traités par Myozyme. On a observé que les patients atteints de la forme infantile recevant une dose plus élevée (40 mg/kg) ont eu tendance à avoir un titre d'anticorps IgG plus élevé. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la survenue des RAP et le délai d'apparition des anticorps IgG. Les IgG d'un nombre limité de patients testés positifs ont montré un effet inhibiteur de l'activité enzymatique lors d'un test in vitro. En raison de la rareté de la pathologie et de l'expérience limitée à ce jour, l'effet de l'apparition d'anticorps IgG sur la tolérance et l'efficacité n'est actuellement pas entièrement établi. La probabilité d'obtenir une réponse insuffisante au traitement et de développer des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus s'avère plus forte chez les patients CRIM-négatifs (Cross Reactive Immunologic Material ; patients chez qui aucune protéine GAA endogène n'a été détectée par l'analyse du western blot) que chez les patients CRIM-positifs (patients chez qui la protéine GAA endogène a été détectée par l'analyse du western blot). Toutefois, certains patients CRIM-positifs peuvent également présenter des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus. L'origine d'une réponse clinique insuffisante et du développement de titres d'anticorps IgG élevés et soutenus semble être multifactorielle. Le titre des anticorps IgG doit être régulièrement surveillé.

Chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité, la présence éventuelle d'anticorps IgE anti-alpha alglucosidase et d'autres médiateurs de l'anaphylaxie peut également être recherchée. Il apparaît que les patients développant des anticorps IgE à l'alpha alglucosidase présentent un risque accru de survenue de RAP en cas de reprise du traitement par Myozyme (cf "Effets indésirables"). Par conséquent, ces patients devront faire l'objet d'une surveillance plus étroite durant l'administration de Myozyme. Chez certains patients positifs aux anticorps IgE, la reprise du traitement par Myozyme a été possible à une vitesse de perfusion plus lente et à des doses initiales moins élevées ; ces patients ont continué de recevoir Myozyme sous étroite surveillance médicale.

Réactions à médiation immunitaire

Des réactions cutanées sévères, probablement à médiation immunitaire, ont été rapportées avec l'alpha alglucosidase, notamment des lésions cutanées ulcéreuses et nécrosantes (cf "Effets indésirables"). Un syndrome néphrotique a été observé chez quelques patients atteints de maladie de Pompe traités par alpha alglucosidase et présentant un titre d'anticorps IgG élevé ($\geq 102\ 400$) (cf "Effets indésirables"). Chez ces patients, une biopsie rénale a mis en évidence un dépôt de complexes immuns. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement. Il est donc recommandé d'effectuer un examen des urines régulièrement chez les patients présentant un titre d'anticorps IgG élevé.

[...] »

► Evènements indésirables les plus fréquemment rapportés

	Forme infantile de la maladie de Pompe	Forme tardive de la maladie de Pompe
Très fréquent (≥1/10)	Tachycardie Bouffées congestives Tachypnée, toux Vomissements Urticaire, éruption Pyrexie Saturation en oxygène diminuée	/
Fréquent (≥1/100, <1/10)	Agitation Tremblement Cyanose Hypertension, pâleur Efforts de vomissement, nausées Erythème, éruptions maculopapuleuses, éruption maculaire, éruptions papuleuses, prurit Irritabilité, frissons Fréquence cardiaque augmentée, pression artérielle augmentée, température augmentée	Hypersensibilité Sensations vertigineuses, paresthésie, céphalées Bouffées congestives Sensation gorge serrée Diarrhée, vomissement, nausées Urticaires, éruptions papuleuses, prurit hyperhidrose Spasmes musculaires, contractions fasciculaires, myalgie Pyrexie, gêne thoracique, œdème périphérique, gonflement localisé, fatigue, sensation de chaleur Pression artérielle augmentée

9.2.2 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Réactions liées à la perfusion dont hypersensibilité et réactions anaphylactiques Réactions à médiation immunitaire Réponse immunologique Insuffisance cardiorespiratoire aigüe associée à une surcharge liquidienne
Risques importants potentiels	Insuffisance hépatique
Informations manquantes	Utilisation de MYOZYME chez : <ul style="list-style-type: none"> - les femmes enceintes ou allaitantes, - les personnes âgées - les patients avec une insuffisance rénale ou hépatique Tolérance à long terme

09.3 Données d'utilisation issues du registre Français de la maladie de Pompe (non publiées)

Au 15 décembre 2015, 172 patients étaient inclus dans ce registre dont 158 atteints d'une forme tardive et 14 atteints d'une forme infantile (inclusion de cette forme autorisée depuis 2014) :

- sur les 14 enfants inclus, 10 ont été traités par MYOZYME. Six enfants sont décédés pendant le suivi (4 traités et 2 non traités).
- la majorité des patients adultes (n=116/158) ont été traités par MYOZYME. Sur ces 116 adultes traités, 14 ont par la suite arrêté le traitement et 17 sont décédés.

09.4 Résumé & discussion

9.4.1 Formes infantiles de la maladie de Pompe

L'évaluation de MYOZYME dans la forme infantile de la maladie de Pompe repose principalement sur deux études non comparatives dont les résultats ont été mis en perspective avec ceux de cohortes historiques.

La première étude a été réalisée chez 18 patients atteints d'une forme infantile classique de la maladie, non ventilés et âgés de moins de 6 mois. Après 52 semaines de traitement, 15 patients étaient en vie et sans assistance respiratoire. D'après les données de suivi fournies pour cette réévaluation, le taux de survie sans assistance respiratoire a été de 49,4% à 36 mois d'âge. A titre de comparaison, dans une cohorte historique chez des patients aux caractéristiques comparables, seul 1 patient sur 61 étudiés était en vie à l'âge de 36 mois.

La deuxième étude a été réalisée chez 21 patients atteints d'une forme un peu plus tardive que la forme infantile de maladie de Pompe mais ayant démarré dans l'enfance : de 6 mois à 3,5 ans à l'inclusion (forme atypique). Après 52 semaines de traitement, 16 patients/21 étaient en vie et après 104 semaines de traitement 14 patients /21, alors âgés de 34,7 à 80,3, mois étaient en vie. A titre de comparaison, dans une cohorte historique chez des patients aux caractéristiques comparables, seuls 5 patients sur 47 étaient en vie à l'âge de 30 mois. La moitié des patients sans aucune assistance respiratoire à l'inclusion, le sont restés après 104 semaines de traitement.

Compte tenu des données disponibles, confirmant l'impact positif de MYOZYME sur la survie globale des patients, il est attendu un impact de cette spécialité sur la mortalité. En revanche, aucune donnée ne documente l'impact de MYOZYME sur l'évolution du handicap à long terme liée à l'atteinte neurologique désormais clairement établie. Aucune donnée ne documente la qualité de vie de ces patients pourtant largement dégradée.

En conséquence, MYOZYME apporte une réponse très partielle et à court terme au besoin de santé médical identifié chez les patients atteints d'une forme infantile de la maladie de Pompe.

Du fait de l'hospitalisation tous les 15 jours nécessaire à la perfusion et du niveau de soins à domicile très lourd chez ces enfants à l'espérance de vie augmentée mais dans des conditions de dépendance importantes et de handicap majeur, MYOZYME est susceptible d'avoir un impact négatif sur l'organisation des soins.

9.4.2 Formes tardives de la maladie de Pompe

L'évaluation de MYOZYME dans la forme tardive de la maladie de Pompe repose principalement sur une étude comparative versus placebo réalisée chez 90 patients non ventilés et capables de parcourir au moins 40 mètres. A l'issue de 78 semaines de traitement, MYOZYME a démontré sa supériorité sur les deux critères de jugement principaux : la distance de marche parcourue au test des 6 minutes (+26,1 versus -4,9 m) et la capacité vite forcée en position assise (+1,25% de la valeur théorique versus -2,3%). Toutefois, dans la phase d'extension en ouvert de 26 semaines supplémentaires, la distance parcourue au test de 6 minutes et la capacité vitale forcée ont diminué chez les patients traités par MYOZYME depuis le début de l'étude (-6,9 m et 4,2%, respectivement).

De nombreuses études observationnelles non comparatives ont permis d'analyser l'effet de MYOZYME sur les fonctions motrices et les fonctions respiratoires. Toutefois, leurs résultats très hétérogènes et portant sur de très faibles effectifs ne permettent pas d'apprécier la quantité d'effet lié à ce médicament.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé les données de suivi à long terme (jusqu'à 10 ans) des patients atteints d'une forme tardive de la maladie inclus dans le « registre » Français de la maladie de Pompe (cohorte d'un seul Centre à Paris). Ces résultats montrent que la maladie continue de progresser chez les patients traités. En l'absence de données comparatives

recevables, il n'est pas possible de déterminer si la vitesse d'évolution de la maladie est modifiée par MYOZYME.

Compte tenu des données disponibles, montrant des résultats très hétérogènes selon les caractéristiques des patients sur des critères fonctionnels (6MWT et CVF) et ne permettant pas d'évaluer MYOZYME sur la progression du handicap ni sur la survie globale, il n'est pas attendu d'impact de MYOZYME sur la morbidité-mortalité. Par ailleurs, l'utilisation de MYOZYME n'a pas permis de mettre en évidence un impact, avec un niveau de preuve satisfaisant, sur la qualité de vie avec des patients.

Par conséquent, MYOZYME n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

Du fait de l'hospitalisation tous les 15 jours nécessaire à la perfusion et du conditionnement inadapté de cette spécialité à l'administration du traitement chez l'adulte, MYOZYME est susceptible d'avoir un impact négatif sur l'organisation des soins.

Tolérance

Les réactions d'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques liées à la perfusion restent les principales préoccupations de tolérance avec MYOZYME. Ces réactions potentiellement graves et pouvant menacer le pronostic vital nécessitent une surveillance étroite des patients lors de l'administration du produit (*cf.* chapitre mises en garde et précautions d'emploi du RCP). Les réactions à médiation immunitaire, les réponses immunologiques et les insuffisances cardiorespiratoires aiguës associées à une surcharge liquidienne représentent les autres risques importants identifiés dans le PGR.

09.5 Programme d'études

Plusieurs études évaluant l'efficacité et la tolérance de l'alpha-glucosidase sont en cours :

- **Etude ALGU03606** : non comparative ayant pour objectif d'évaluer la croissance et le développement des patients atteints d'une forme infantile de la maladie de Pompe et traités par l'alpha-glucosidase (résultats attendus pour 2026) ;
- **Etude AGLU07710** : non comparative ayant pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique de l'alpha-glucosidase chez les patients âgés de 8 ans ou plus (résultats attendus pour 2018).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE³

Le traitement de la maladie de Pompe associe un traitement enzymatique substitutif (TES) par alpha-glucosidase à une prise en charge symptomatique.

Dans les formes infantiles :

Dès le diagnostic établi et confirmé biologiquement l'instauration doit être discutée et validée par un médecin d'un centre de référence ou de compétence spécialisé dans la prise en charge de cette maladie.

Si l'instauration du traitement est décidée, celle-ci doit être débutée le plus précocement possible. Une immunosuppression préventive peut être envisagée chez les patients CRIM-, son intérêt n'a toutefois pas été clairement établi. Le TES doit être associé à une prise en charge symptomatique qui évolue en fonction du degré d'atteinte motrice et/ou respiratoire : kinésithérapie, ventilation et alimentation assistée,....

En cas de retard diagnostique associé à un état neuromusculaire déjà détérioré, l'abstention thérapeutique doit être envisagée, en accord avec la famille.

Dans les formes tardives :

L'instauration du TES doit être envisagée dès les premiers signes de déficit musculo-squelettiques ou respiratoires chez les patients dont le diagnostic a été confirmé biologiquement.

Son suivi repose sur une évaluation semestrielle des fonctions motrices (6MWT, MFM...) et respiratoire (CVF, Pi max, Pe max). Il peut être poursuivi tant que le bilan clinique annuel montre une amélioration ou une stabilisation des déficiences musculo-squelettique et diaphragmatique. Il est associé à une prise en charge symptomatique qui évolue en fonction du degré d'atteinte motrice ou respiratoire : aides à la marche (cannes, déambulateur) puis fauteuil, ventilation assistée non invasive puis invasive.

Il n'a pas été démontré l'intérêt d'un TES par MYOZYME chez les patients asymptomatiques.

Sur avis d'experts, les formes juvéniles seraient celles chez qui le bénéfice d'un traitement par TES serait le plus important. Toutefois, peu de données documentent de façon spécifique l'efficacité du TES dans ces formes juvéniles.

Dans toutes les situations et en accord avec le PNDS, l'instauration du traitement et sa poursuite doivent être effectuées dans le cadre d'une prise en charge globale, multidisciplinaire et coordonnée par les spécialistes des centres de références ou de compétences.

Doivent être en particulier discutées : les indications de traitement et de non traitement et les conditions d'arrêt (souhait du patient ou des patients, mauvaise tolérance, aggravation de l'état de santé, absence d'efficacité...) en tenant compte de la qualité de vie des patients. Lorsque nécessaire et conformément au PNDS, ces décisions devront être prises lors de concertations collégiales au sein d'un groupe d'experts (comité d'évaluation du traitement de la maladie de Pompe, CETP).

Place de MYOZYME dans la stratégie thérapeutique :

MYOZYME, seul traitement enzymatique substitutif du déficit en alpha-glucosidase acide actuellement disponible, est un traitement de 1^{ère} intention des patients symptomatiques dont le diagnostic de maladie de Pompe a été confirmé.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

11.1.1 Formes infantiles de la maladie de Pompe

► La maladie de Pompe ou glycogénose de type 2 est une maladie héréditaire du métabolisme affectant principalement les muscles. Les formes infantiles, sont les formes les moins fréquentes mais les plus sévères de la maladie. Leur évolution rapide engage le pronostic vital des enfants à court terme.

► Il s'agit d'un traitement à visée substitutive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de MYOZYME est important à court terme mais non établi à moyen et long terme du fait de l'absence de donnée démontrant son impact sur les atteintes neurologiques dues à la maladie.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité des formes infantiles de la maladie de Pompe,
 - sa faible prévalence à la naissance estimée à une naissance sur 138 000,
 - du besoin médical important pour de nouveaux traitements démontrant une efficacité sur la progression du handicap, la qualité de vie et la survie globale chez l'ensemble des patients,
 - de la réponse très partielle et à court terme de MYOZYME au besoin de santé médical identifié (absence de donnée sur le handicap lié l'atteinte neurologique et la qualité de vie),
 - et du potentiel impact négatif de MYOZYME sur l'organisation des soins,
- MYOZYME n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans les formes infantiles de la maladie de Pompe.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MYOZYME reste important dans les formes infantiles de la maladie de Pompe.

11.1.2 Formes tardives de la maladie de Pompe

► La maladie de Pompe ou glycogénose de type 2 est une maladie héréditaire du métabolisme affectant principalement les muscles. Les symptômes cliniques chez les patients atteints d'une forme tardive de la maladie (forme la plus fréquente) sont très variables et peu prévisibles mais engageant le pronostic vital des patients à long terme.

► Il s'agit d'un traitement à visée substitutive.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de MYOZYME est important à court terme mais non établi à moyen et long terme du fait de l'absence de donnée montrant son impact sur la morbidité et la mortalité.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la forme tardive de la maladie de Pompe,
 - sa faible prévalence,
 - du besoin médical important pour de nouveaux traitements démontrant une efficacité sur la progression du handicap, la qualité de vie et la survie globale chez l'ensemble des patients,
 - de l'absence de réponse à ce besoin médical identifié (absence d'impact sur la morbi-mortalité) ;
 - et du potentiel impact négatif de MYOZYME sur l'organisation des soins,
- MYOZYME n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans les formes tardives de la maladie de Pompe.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MYOZYME reste faible dans les formes tardives de la maladie de Pompe. Ce service médical rendu est conditionné à la mise à disposition rapide d'un conditionnement adapté au traitement de l'adulte.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

11.2.1 Formes infantiles de la maladie de Pompe

Prenant en compte :

- les nouvelles données disponibles confirmant le bénéfice sur la survie globale des patients à court terme,
- l'absence d'impact sur les atteintes neurologiques provoquant à terme un handicap majeur et une mortalité importante,
- et l'absence d'alternative thérapeutique dans un contexte où le besoin thérapeutique reste important,

La Commission considère que MYOZYME apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique des formes infantiles de la maladie de Pompe.

11.2.2 Formes tardives de la maladie de Pompe

Prenant en compte :

- les nouvelles données disponibles confirmant le bénéfice transitoire sur des critères fonctionnels (6MWT, CVF),
- l'absence de démonstration, avec un niveau de preuve optimal, d'un impact sur le handicap à long terme et la survie globale des patients,
- et l'absence d'alternative thérapeutique dans un contexte où le besoin thérapeutique reste important,

la Commission considère que MYOZYME apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique des formes tardives de la maladie de Pompe. Cette ASMR est conditionnée à la mise à disposition rapide d'un conditionnement adapté au traitement de l'adulte.

011.3 Population cible

La population estimée est celle des patients atteints d'une maladie de Pompe de forme infantile ou tardive :

- la prévalence à la naissance de la forme infantile de la maladie serait d'une naissance sur 138 0001,
- la prévalence de toutes les formes cliniques de cette maladie, y compris les formes asymptomatiques ne nécessitant pas de TES, serait en France de 1 pour 40 0003,
- au 15 décembre 2015, 172 patients ont été enregistré dans le registre français de la maladie de Pompe depuis le début des inclusions (2004) dont 126 traités par MYOZYME (10 enfants et 158 adultes).

Au total, la population cible de MYOZYME est au maximum de 170 patients dont une vingtaine atteints d'une forme infantile.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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 « traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en alpha-glucosidase acide) » et aux posologies de l'AMM.

► Conditionnements

Le conditionnement en flacon de 50 mg n'est pas adapté à l'administration de MYOZYME chez l'adulte. La Commission note que malgré sa recommandation dans l'avis de réévaluation du 09/01/2013, pour un conditionnement adapté à cette population, cette situation n'a pas changé. La Commission considère que plus de dix ans après la commercialisation de MYOZYME, l'absence de conditionnement adapté à l'administration de cette spécialité chez l'adulte n'est pas acceptable. **Par conséquent, l'avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de MYOZYME dans le traitement des formes tardives de la maladie de Pompe est conditionné à la mise à disposition rapide d'un conditionnement adapté au traitement des adultes.**

► Autre demande

Lorsque nécessaire et conformément au PNDS, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par MYOZYME devront être prises lors de concertations collégiales au sein d'un groupe d'experts (comité d'évaluation du traitement de la maladie de Pompe, CETP).

013 ANNEXE

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Ancien RCP	Nouvel RCP
<p>4.1 Indications thérapeutiques Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide). Myozyme est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges. Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, l'évidence d'une efficacité est limitée (voir rubrique 5.1).</p>	<p>4.1 Indications thérapeutiques Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide). Myozyme est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] Immunomodulation Les patients atteints de la maladie de Pompe sont à risque de développer des infections respiratoires suite à l'atteinte progressive des muscles respiratoires par la maladie. Des agents immunosuppresseurs ont été administrés dans des conditions expérimentales chez un petit nombre de patients, dans le but de réduire ou de prévenir le développement des anticorps anti-alpha alglucosidase. Des infections respiratoires fatales menaçant le pronostic vital ont été observées chez certains de ces patients. De ce fait, le traitement de patients atteints de la maladie de Pompe par des agents immunosuppresseurs peut augmenter le risque d'apparition d'infections respiratoires graves et il est recommandé d'être vigilant.</p>
<p>4.8 Effets indésirables [...]</p>	<p>4.8 Effets indésirables Résumé du profil de tolérance [...] Tableau des effets indésirables [...] Description de certains effets indésirables [...] Il a été observé, chez certains patients traités par l'alpha alglucosidase, des réactions récurrentes sous la forme d'un syndrome pseudo-grippal ou d'une association de symptômes tels que fièvre, frissons, myalgies, arthralgies, douleurs ou fatigue intervenant après la perfusion et qui, généralement, persistent pendant quelques jours. La majorité des patients a été retraitée avec succès par l'alpha alglucosidase à des doses plus faibles et/ou en administrant préalablement des anti-inflammatoires et/ou des corticostéroïdes, et a continué à recevoir son traitement sous une stricte surveillance clinique. [...] Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.</p>

<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>[...]</p> <p>L'hypothèse est que Myozyme restaure l'activité de la GAA lysosomale pour stabiliser ou restaurer les fonctions musculaires cardiaques et squelettiques (y compris les muscles respiratoires). En raison de l'effet de la barrière hémato-méningée et de la taille de l'enzyme, le passage de l'alpha alglucosidase dans le système nerveux central est peu probable.</p> <p>[...]</p>	<p>5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p> <p>[...]</p> <p>Mécanisme d'action</p> <p>L'hypothèse est que Myozyme restaure l'activité de la GAA lysosomale pour stabiliser ou restaurer les fonctions musculaires cardiaques et squelettiques (y compris les muscles respiratoires). En raison de l'effet de la barrière hémato-méningée et de la taille de l'enzyme, le passage de l'alpha alglucosidase dans le système nerveux central est peu probable.</p> <p>Efficacité et sécurité clinique</p> <p>[...]</p> <p>Forme tardive de la maladie de Pompe ; autres essais cliniques et analyses</p> <p>Trois essais cliniques ouverts indépendants comprenant un seul bras traité par Myozyme ont été conduits à l'initiative des investigateurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une étude en Italie ayant inclus 74 patients atteints de la forme tardive avec une durée de suivi allant jusqu'à 48 mois ; - une étude en Allemagne ayant inclus 38 patients atteints de la forme tardive avec une durée de suivi de 36 mois ; - une étude au Pays-Bas ayant inclus 69 patients atteints de la forme tardive avec une durée médiane de suivi de 23 mois. <p>Ces trois études utilisant Myozyme (avec un suivi d'au moins 3 ans dans deux études et une durée médiane de 23 mois dans l'autre étude) ont suggéré une stabilisation ou une amélioration de la fonction motrice et une stabilisation de la fonction pulmonaire.</p> <p>Dans l'étude menée au Pays-Bas précédemment décrite, portant sur 69 patients atteints de la forme tardive, Myozyme a montré une amélioration de la force musculaire. Cependant, la fonction musculaire s'améliorait uniquement chez les patients ne nécessitant pas de fauteuil roulant et les patients présentant une faiblesse musculaire moins prononcée.</p> <p>Dans deux autres essais cliniques ouverts menés avec Myozyme avec une durée de suivi de 24 mois, dix patients sévères atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (altération motrice modérée à sévère et ventilation assistée) ont montré une réponse variable lors de l'évaluation des fonctions motrice et respiratoire, principalement sous forme d'une amélioration modeste (AGLU03105, AGLU04107).</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>[...]</p>	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p> <p>[...]</p> <p>Distribution et élimination</p> <p>[...]</p> <p>Linéarité/non-linéarité</p> <p>[...]</p>
<p>6.3 Durée de conservation</p> <p>2 ans</p>	<p>6.3 Durée de conservation</p> <p>3 ans</p>
<p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</p> <p>11-2011</p>	<p>10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE</p> <p>18/12/2013</p>