

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****9 janvier 2013**

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 7 novembre 2012
a fait l'objet d'une audition le 9 janvier 2013

MYOZYME 50mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 569 575 1 4)

Boîte de 10 flacons (CIP : 34009 569 576 8 2)

Laboratoire GENZYME S.A.S

DCI	Alpha alglucosidase
Code ATC (2012)	A16AB07 (enzyme)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu et du niveau d'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Liste concernée	<input checked="" type="checkbox"/> Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en alpha-glucosidase acide). [...] Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, l'évidence d'une efficacité est limitée. »

SMR	Le service médical rendu par MYOZYME reste faible dans le traitement de la forme tardive de la maladie de Pompe
ASMR	L'amélioration du service médical rendu reste mineure (niveau IV) dans la prise en charge de la forme tardive de la maladie de Pompe
Place dans la stratégie thérapeutique	A ce jour MYOZYME constitue le seul traitement enzymatique substitutif dans la prise en charge de la forme tardive de la maladie de Pompe
Recommandations	La Commission de la transparence recommande une évaluation annuelle de tous les patients traités par MYOZYME dans la forme tardive de la maladie de Pompe

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	29 mars 2006 (procédure centralisée) ; PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Liste en sus Médicament orphelin Médicament de réserve hospitalière : prescription initiale validée par le centre de référence ou un centre de compétence pour la maladie de Pompe
Classement ATC	2012 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 acide humaine, produite par la technologie de l'ADN recombinant au moyen d'une culture de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Il s'agit d'une enzymothérapie substitutive.

En mars 2006, MYOZYME a obtenu une AMM centralisée pour le traitement enzymatique substitutif (TES) des patients ayant une forme infantile ou tardive de la maladie de Pompe sans que les bénéfices soient clairement établis dans la forme tardive de la maladie.

Dans son avis du 20 septembre 2006, la Commission de la transparence a considéré que :

- dans la forme infantile de la maladie, le service médical rendu est important et l'ASMR de niveau II (amélioration importante du service médical rendu) dans la prise en charge ;
- dans la forme tardive de la maladie, le service médical rendu est insuffisant en l'absence de démonstration formelle d'efficacité.

Dans cet avis, la Commission a précisé qu'elle réexaminerait la spécialité MYOZYME dans la forme tardive au vu des résultats de l'étude comparative qui devait être fournie à l'EMA et/ou de toute donnée nouvelle susceptible d'être fournie par le laboratoire.

Au vu des nouvelles données cliniques présentées dans le traitement de la forme tardive, l'AMM de MYOZYME a été modifiée en octobre 2009 pour préciser que : « Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, l'évidence d'une efficacité est limitée ». Dans cette indication, la Commission de la transparence a octroyé, le 16 juin 2010, un service médical rendu faible et une ASMR de niveau IV (amélioration mineure du service médical rendu) dans la prise en charge. Elle a également indiqué que : « 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. »

Le présent document repose sur l'analyse des nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire pour répondre à la demande de la Commission de réévaluation de la spécialité MYOZYME dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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.

Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, l'évidence d'une efficacité est limitée. »

04 POSOLOGIE

« MYOZYME doit être administré par perfusion intraveineuse. La posologie recommandée est de 20 mg/kg de poids corporel administrés toutes les 2 semaines. [...] Il n'y a pas lieu d'adopter de mesure spécifique pour l'administration de MYOZYME à des patients pédiatriques de tous âges ou des personnes âgées. [...] La tolérance et l'efficacité de MYOZYME chez des patients ayant une atteinte de la fonction rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées et aucune posologie spécifique ne peut être recommandée pour ces patients. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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 maladie lysosomale rare à transmission autosomique récessive. Il s'agit d'une myopathie métabolique provoquée par le déficit d'une hydrolase naturelle, l'alpha-glucosidase acide (GAA) qui dégrade le glycogène lysosomal en glucose. Un déficit de cette enzyme entraîne une accumulation du glycogène dans différents tissus, en particulier dans les muscles cardiaque, respiratoires et squelettiques, entraînant une cardiomyopathie hypertrophique et une faiblesse musculaire progressive touchant les ceintures et le diaphragme avec altération des capacités de déambulation et de la fonction respiratoire.

L'âge d'apparition des premiers symptômes, la sévérité des atteintes fonctionnelles ainsi que les durées et vitesse d'évolution de la maladie sont variables d'un patient à l'autre. Deux formes cliniques peuvent cependant être distinguées :

- la forme infantile qui survient généralement avant l'âge de 6 mois et progresse rapidement dans la première année de vie ;
- la forme tardive qui se manifeste pendant la petite enfance, l'enfance, l'adolescence ou même à l'âge adulte et progresse plus lentement. La persistance d'une activité alpha-glucosidase acide résiduelle suffisante peut expliquer l'absence de développement d'une cardiomyopathie dans cette forme.

Selon les données d'une étude observationnelle¹ prospective menée sur 268 patients entre 2002 et 2009, les patients atteints de la forme tardive ont une survie significativement réduite par rapport à la population générale, avec un âge médian de décès de 55 ans. Près de 50% de ces patients ont une perte d'autonomie motrice et/ou respiratoire 10 à 15 ans après le diagnostic.

Selon les recommandations^{2,3}, le traitement de la forme tardive de la maladie de Pompe associe un TES par alpha-glucosidase et une prise en charge symptomatique. Il est instauré à l'apparition des premiers signes de déficits musculo-squelettiques ou respiratoires chez les patients dont le diagnostic a été confirmé biologiquement. Le TES doit être réévalué annuellement. Il est poursuivi tant que le bilan clinique annuel montre une amélioration ou une stabilisation des déficiences musculo-squelettique et diaphragmatique.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe aucun comparateur disponible.

06.2 Autres technologies de santé

Il n'existe aucun comparateur disponible.

► Conclusion

Il n'existe aucun comparateur cliniquement pertinent.

¹ 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.

² 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 adultes. <http://www.cetl.net/maladies-lysosomales/cetp-maladie-de-pompe/documents-60/article/recommandations-du-cetpomppe>, consulté le 20 septembre 2012.

³ Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2012; 45:319-333.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	20 septembre 2006 (inscription collectivités)
Indication	TES chez les patients atteints de la maladie de Pompe
SMR	- Important dans la forme infantile - Insuffisant dans la forme tardive
ASMR	Importante dans la forme infantile (niveau II)
Etudes demandées	La Commission souhaite que les patients nouvellement diagnostiqués pour une forme tardive de la maladie soient inclus dans des essais cliniques de MYOZYME

Date de l'avis	16 juin 2010 (modification des conditions d'inscription)
Indication	TES chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe
SMR	Faible
ASMR	Mineure (niveau IV)
Etudes demandées	La Commission : - souhaite disposer de données supplémentaires concernant le suivi des patients à plus long terme et la définition de critères d'interruption du traitement ; - insiste sur l'importance de la pérennisation du registre de la maladie de Pompe.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

La seule étude comparative, prospective randomisée (étude LOTS)⁴ a été présentée dans le précédent avis de la Commission de la transparence de juin 2010⁵. Les nouvelles études présentées par le laboratoire sont des études observationnelles (cohortes prospectives), en ouvert :

- une étude⁶ ayant pour but de comparer la survie des patients non traités et traités par MYOZYME ;
- quatre études^{7,8,9,10} visant notamment à évaluer les fonctions motrices et respiratoires des patients traités par MYOZYME ;
- une étude observationnelle (étude AGLU4107 ou SLOOS)¹¹ ayant porté sur un effectif très restreint (n=8) dont les résultats ne seront pas présentés.

8.1.1 Etude observationnelle GÜNGÖR D. et al (non publiée)⁶

L'étude GÜNGÖR est une étude observationnelle prospective 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.

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

Analyse statistique :

Le temps de survie a été évalué à partir de la date de début de l'étude jusqu'à la date de dernière visite de suivi ou jusqu'au décès.

L'association entre la survie globale des patients et le TES a été estimée à l'aide de modèles de Cox avec covariables dépendantes du temps, tant pour les analyses univariées que pour les analyses multivariées. Les facteurs d'ajustement suivants ont été examinés et choisis a priori : l'âge, le sexe, la gravité de la maladie (sur la base du recours au fauteuil roulant et d'une assistance ventilatoire), et le pays de résidence. Les résultats sont présentés sous forme de rapports de risques (Hazard Ratio ; HR) avec des intervalles de confiance à 95% (IC).

Deux modèles ont été appliqués pour décrire la relation entre le traitement MYOZYME et la survie des patients. Dans les deux modèles, le traitement par MYOZYME a été considéré comme covariable dépendante du temps (valeur 0 avant le début du traitement, commutée à la valeur 1 au début du traitement). Au cours de la période de suivi, les patients étaient intégrés au groupe non traité (groupe témoin) tant qu'ils ne recevaient pas MYOZYME.

⁴ Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D et al. A randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. N Eng J Med 2010;362:1396-1406.

⁵ Myozyme. Avis de la Commission de la transparence du 16 juin 2010.

⁶ Etude GÜNGÖR D. et al, soumise pour publication.

⁷ de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC 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.

⁸ Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. J Inher Metab Dis 2010 ;3356:727-735.

⁹ Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S 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.

¹⁰ Regnery C, Kornblum C, Hanisch F et al. Months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. J Inher Metab Dis 2012 ; 35 : 837-845.

¹¹ Etude SLOOS. Annane D. et al. Non publiée

Modèle 1 : TES, âge et sévérité de la maladie covariables dépendantes du temps

Dans le premier modèle, en plus du TES, les catégories d'âge et la sévérité de la maladie ont également été prises en compte dans le modèle comme covariables dépendantes du temps et ont donc été commutées au moment de l'initiation du TES.

Modèle 2 : TES, unique covariable dépendante du temps

Le deuxième modèle considère le TES comme unique variable dépendante du temps.

Deux analyses ont été réalisées pour chaque modèle :

- une analyse primaire (a) en « intention de traiter » (ITT), dans laquelle les patients ayant interrompu le traitement sont restés dans le groupe traité jusqu'à la fin du suivi (modèles 1a et 2a).
- une analyse secondaire (b) en « censure du temps après arrêt du traitement » a également été réalisée pour tenir compte de la durée réelle du traitement par MYOZYME. Dans cette deuxième approche, tous les patients qui ont interrompu le traitement ont été « censurés » à partir du moment de l'arrêt du traitement (modèles 1b et 2b).

Résultats :

La population incluse dans cette cohorte comprenait 283 adultes, dont 79 (28%) non traités et 204 (72%) traités par MYOZYME.

Tableau 1 : caractéristiques de la population incluse

Nombre total de patients inclus : 283	Traités par TES (n=204)	Non traités (n=79)
	A l'initiation du TES	A l'inclusion dans l'étude
Femme, n (%)	104 (51)	46 (58)
Age médian au diagnostic, années (min, max)	38 (1-68)	42 (2-67)
Age médian à l'inclusion dans l'étude, années (min, max)	47 (19-73)	51 (20-81)
Age médian au début de l'ERT, années (min, max)	51 (24-76)	-
Durée médiane de la maladie (min, max)	11 (0,2-33)	12 (0-32)
Période médiane de suivi, années (min, max)	7 (1-9)	4 (0,04-9)
Durée médiane de l'ERT, années (min, max)	4 (0,2 -8)	-
Pays de résidence, n (%)		
Pays-Bas	86 (42)	23 (29)
Royaume-Uni	18 (9)	5 (6)
Etats-Unis	44 (22)	27 (34)
Allemagne	37 (18)	11 (14)
Autre	19 (9)	13 (17)
Sévérité de la maladie à l'inclusion dans l'étude/au début de l'ERT, n (%)		
Pas d'utilisation du fauteuil roulant ou d'assistance respiratoire*	70(34)	35 (44)
Utilisation du fauteuil roulant	37(18)	12 (14)
Assistance respiratoire	29 (14)	11 (14)
Utilisation du fauteuil roulant et assistance respiratoire	68 (33)	22 (28)
Patients décédés n, (%)	18 (9)	28 (35)

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.

Nombre de décès :

Pendant la période de suivi, d'une durée médiane de 6 ans (0,04 à 9 ans), un décès est survenu chez 18 des 204 patients traités (9%) et 28 des 79 patients non traités (35%).

L'âge médian au décès était de 59 ans (23 à 86).

Concernant l'imputabilité des 46 décès, la cause (e.g. détresse respiratoire aiguë) :

- était reliée à la maladie de Pompe (16 cas),
- pouvait être reliée à la maladie de Pompe (4 cas),
- était non reliée à la maladie (22 cas),
- était non documentée (4 cas).

Approche statistique (a) en « ITT » de la survie :

Le modèle utilisant le traitement par MYOZYME comme unique variable dépendante du temps suggère un HR de 0,51 IC_{95%} [0,24 - 1,10] (modèle 2a).

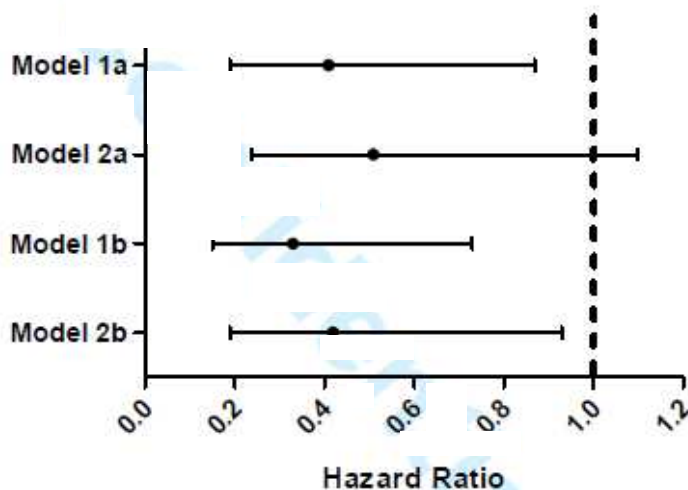
Après ajustement sur l'âge, le sexe, la sévérité de la maladie et le pays de résidence, le rapport des risques instantanés HR serait de 0,41 IC_{95%} [0,19 - 0,87] (modèle 1a).

Approche statistique (b) en « censure du temps après arrêt du traitement » :

Pendant le suivi, 19 patients traités par MYOZYME ont arrêté le traitement.

Les analyses dans lesquelles les patients qui ont interrompu le traitement ont été « censurés » à partir de la date d'arrêt suggèrent un HR de 0,33 IC_{95%} [0,15 - 0,73] et 0,42 IC_{95%} [0,19 - 0,93] respectivement pour les modèles 1b et 2b.

Figure 1 : risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% de tous les modèles



Arrêt du traitement :

Dix-neuf des 204 patients (9,3%) traités par TES ont arrêté leur traitement au cours du suivi. La durée médiane du traitement chez ces patients a été de 1,4 ans (de 0,2 à 4,7) et la durée médiane du suivi après arrêt du traitement a été de 1,2 ans (de 0,05 à 4,0).

Les causes d'arrêt ont été liées à des réactions à la perfusion de type allergique ou à d'autres événements indésirables (n = 10), à l'absence d'effet du traitement (n = 4), à une grossesse (n = 2) ou à un motif inconnu (n = 3). Quatre des patients qui ont arrêté le traitement sont décédés, dont 3 ayant été traités pendant moins de 1,5 ans. L'un de ces 4 patients est décédé 6 semaines après l'arrêt du traitement et les 3 autres sont décédés 1 à 2,5 ans après l'arrêt du traitement.

Il faut cependant souligner :

- le 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 différent entre les deux groupes (34% versus 44% dans le groupe non traité)
- l'absence d'information sur les raisons d'instauration ou non d'un TES.

Au total, compte tenu du caractère observationnel de cette étude et des biais liés à ce type d'approche, le niveau de preuve des résultats reste modeste. Ainsi, ces résultats peuvent seulement être considérés à titre exploratoire et ne permettent notamment pas une quantification précise et fiable de l'effet du traitement.

8.1.2 Autres études observationnelles

Les autres études observationnelles présentées ont été réalisées sur des cohortes de faible effectif chez des patients traités par MYOZYME à raison de 20 mg/kg toutes les deux semaines après confirmation biologique du diagnostic et mesure de l'intensité basale des signes de faiblesse musculaire et/ou respiratoire.

Parmi les nombreux critères utilisés pour évaluer les fonctions motrices et respiratoires des patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, seuls les critères suivants seront détaillés systématiquement :

- la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT, *six-minute walk test*)
- la capacité vitale forcée (CVF).

Ces critères, fiables et reproductibles, ont été retenus comme les critères les plus pertinents pour juger de l'efficacité d'une intervention thérapeutique dans la forme tardive de la maladie de Pompe⁵.

8.1.2.1 Etude de Vries et al (publiée en 2012)⁷

Il s'agit d'une étude observationnelle, ouverte, monocentrique, réalisée entre 2004 et 2009 sur 71 patients adultes néerlandais.

Parmi les critères d'évaluation :

- fonction motrice : testing musculaire manuel (échelle MRC)¹²
- fonction respiratoire : CVF en position assise et couchée.

A noter que les critères évalués ne correspondent pas aux recommandations du Comité d'Evaluation et de Traitement de la maladie de Pompe (CETP)² notamment concernant la fonction motrice puisque le test de marche de 6 minutes n'a pas été réalisé.

Résultats :

Les données de 69 des 71 patients inclus dans l'étude ont été utilisées pour l'analyse (données insuffisantes pour 2 patients). A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 52,1 ans. L'utilisation d'un fauteuil roulant n'était pas nécessaire pour 61% (42/69) des patients et aucune assistance respiratoire n'était utilisée pour 64% (44/69) des patients.

La durée de suivi médiane sous TES a été de 23 mois.

Les résultats disponibles sur la motricité et la fonction respiratoire sont disponibles uniquement sous forme de différence moyenne entre l'état avant et après traitement.

¹² Le testing musculaire manuel permet d'évaluer la force musculaire grâce à une cotation de 5 (force normale) à 0 (absence de contraction).

- Fonction motrice :

La force musculaire a augmenté entre le début et la fin du traitement avec une augmentation moyenne de 1,4% par an ($p < 0,001$).

- Fonction respiratoire :

La CVF en position assise est restée stable. La CVF en position couchée a diminué de 1,1% par an ($p = 0,03$).

8.1.2.2 Etude Bembi et al (publiée en 2010)⁸

Il s'agit d'une étude observationnelle, ouverte, monocentrique, réalisée pendant 3 ans ayant inclus 24 patients italiens.

Parmi les critères d'évaluation :

- fonction motrice : test de marche de 6 minutes
- fonction respiratoire : CVF en position assise.

Résultats :

L'âge d'apparition des premiers symptômes était inférieur à 16 ans (âge moyen de 2,5 ans) pour 7 patients et supérieur à 16 ans (âge moyen de 27 ans) pour 17 patients. Selon le score de Walton¹³ (SW), 38% (9/24) des patients avaient une altération importante de la motricité. Une assistance respiratoire était nécessaire pour 38% (9/24) des patients.

- Fonction motrice :

L'analyse a porté sur deux sous groupes définis en fonction du score de Walton à l'entrée dans l'étude. Cependant, compte tenu d'un effectif restreint dans chacun des sous groupes (11 et 13 patients), ces données ne permettent pas de tirer de conclusions fiables sur l'apport du traitement sur ce paramètre.

- Fonction respiratoire :

Aucune différence n'a été observée sur l'évolution de la CVF en position assise entre l'état avant et après traitement : 54% à l'entrée dans l'étude et 59,5% après 3 ans de traitement.

8.1.2.3 Etude Angelini et al (publiée en 2011)⁹

Il s'agit d'une étude observationnelle, ouverte, multicentrique, réalisée pendant 12 à 54 mois ayant inclus 74 patients italiens traités antérieurement par MYOZYME pendant au moins 12 mois.

Parmi les critères d'évaluation :

- fonction motrice : test de marche de 6 minutes
- fonction respiratoire : CVF en position assise.

Résultats :

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 43 ans (de 7 à 72 ans). L'utilisation d'un fauteuil roulant était nécessaire pour 10% (7/74) des patients et une assistance respiratoire était utilisée pour 36% (27/74) des patients.

- Fonction motrice :

Le test de marche de 6 minutes a été réalisé chez 58 des 74 patients inclus. Une augmentation de la distance de marche parcourue de 20% correspondant à un gain absolu de 63 m ($p < 0,0001$) a été observée.

- Fonction respiratoire :

¹³ Le score de Walton permet d'évaluer l'activité fonctionnelle grâce à une échelle (échelle de Gardner-Medwin et Walton) allant de 0 (activité normale) à 10 (patient alité).

La CVF a été mesurée pour 69 des 74 patients inclus. Aucune différence n'a été observée sur la CVF assise.

8.1.2.4 Etude Regnery et al (publiée en 2012)¹⁰

Il s'agit d'une étude observationnelle, ouverte, multicentrique, ayant inclus 38 patients allemands suivis pendant 3 ans.

Parmi les critères d'évaluation :

- fonction motrice : test de marche de 6 minutes
- fonction respiratoire : CVF en position assise
- qualité de vie : questionnaire SF-36¹⁴

Résultats :

A l'inclusion, l'âge moyen des patients était de 53 ans (de 27 à 73 ans). L'utilisation d'un fauteuil roulant était nécessaire pour 29% (11/38) des patients et une assistance respiratoire était utilisée pour 34% (13/38) des patients.

- Fonction motrice :

Le test de marche de 6 minutes a été réalisé chez 21 des 38 patients inclus.

La distance moyenne parcourue a augmenté la première année avec un gain absolu de 32 m puis s'est stabilisée pendant la deuxième et la troisième année de suivi.

- Fonction respiratoire :

La CVF a été mesurée pour 28 des 38 patients inclus. Aucune différence n'a été observée sur ce critère.

- Qualité de vie :

Le score global moyen entre l'état avant et après traitement n'a pas évolué au cours des 36 mois de l'étude.

8.1.2.5 Etudes issues d'une revue de la bibliographie

Par ailleurs, le laboratoire fait état d'une analyse issue de la littérature¹⁵, regroupant 24 études observationnelles dont certaines ont été analysées dans ce document. Compte tenu de l'hétérogénéité des objectifs et des caractéristiques des patients, les résultats groupés de cette analyse ne permettent pas de conclure et ne seront pas présentés.

08.2 Registres national et international

8.2.1 Registre français de la maladie de Pompe

Le registre français de la maladie de Pompe a été débuté en 2004 pour permettre un suivi prospectif des patients atteints de maladie de Pompe en France. Il s'agit d'un programme observationnel multicentrique coordonné par l'Institut de Myologie, Pitié-Salpêtrière.

Objectifs :

- recenser tous les patients atteints de maladie de Pompe en France

¹⁴ Questionnaire permettant d'évaluer la santé physique et mentale, d'un individu âgé de 14 ans au moins, à l'aide de 36 questions relatives à 8 aspects de la santé (activités physiques, activités sociales, résistance morale, physique et émotionnelle pour accomplir les tâches quotidiennes, douleur physique, santé mentale générale, vitalité, perception de l'état de santé en général). Les scores sont cotés de 0 à 100 dans chaque catégorie. Un algorithme permet de calculer un score global, coté de 0 à 100, déterminé tant pour la santé physique que mentale.

¹⁵ Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. J Neurol. 2012 Aug 28. Publié en ligne.

- 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
- permettre de développer des recherches scientifiques par l'intermédiaire des réseaux constitués par les centres de référence de pathologie neuromusculaires et de maladies métaboliques.

Critères d'inclusion :

- diagnostic de maladie de Pompe confirmé par la mise en évidence d'un déficit enzymatique en GAA et/ou de deux mutations du gène codant la GAA
- aucun critère de non-inclusion.

Traitement :

MYOZYME a été administré toutes les deux semaines en perfusion intraveineuse à raison de 20 mg/kg. Les patients ont été suivis tous les 6 mois selon les recommandations du CETP².

Critères d'évaluation :

Les données recueillies portent sur les critères de suivi cliniques et biologiques recommandés par le CETP.

Le suivi des patients a été reconstruit *a posteriori* en définissant la visite « initiale » comme la visite la plus proche de l'instauration du traitement pour les patients traités ou comme la première visite enregistrée pour les patients non traités.

Résultats :

Au 7 juillet 2011, 104 patients adultes ont été enregistrés mais 94/104 patients 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 (test de marche de 6 minutes) a été observée chez les patients traités alors qu'aucune différence n'a été observée chez les patients non traités pour l'ensemble de la période de suivi. 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 capacité vitale forcée 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

8.2.2 Registre international de la maladie de Pompe

Le registre international de la maladie de Pompe est un programme observationnel basé sur le volontariat des médecins et des patients. Il a été conçu en 2004 pour un suivi d'au moins 15 ans des patients atteints de la maladie de Pompe. Le laboratoire GENZYME est le promoteur de ce registre.

Objectifs :

- améliorer la compréhension et l'identification des manifestations, de leur variabilité et de leur progression dans l'histoire naturelle de la maladie de Pompe
- aider à développer des recommandations pour le suivi et l'évaluation clinique des patients afin d'optimiser leur prise en charge
- caractériser et décrire la population atteinte de la maladie de Pompe
- évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme des options thérapeutiques disponibles.

Critères d'inclusion :

- diagnostic de maladie de Pompe confirmé par la mise en évidence d'un déficit enzymatique en GAA et/ou de deux mutations du gène codant la GAA.
- aucun critère de non-inclusion.

Traitement :

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

Parmi les critères d'évaluation :

- fonction motrice : test de marche de 6 minutes
- fonction respiratoire : CVF en position assise
- qualité de vie : questionnaire SF-36

Résultats :

Au 3 octobre 2011, 430 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe ont été enregistrés dans le registre dont 371 (86%) patients traités par MYOZYME. La durée médiane du traitement a été de 2,95 ans avec un maximum de 5,8 ans.

En l'absence d'analyse statistique, les résultats sont présentés à titre descriptif et ne permettent pas de conclure.

- Fonction motrice :

Tableau 4 : performances au test de marche de 6 minutes chez les patients traités >18 ans

Paramètre	Statistiques	Baseline	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
Distance totale parcourue (m)	n		60	42	33	19
	Moyenne (DS)	300,2	330,2 (136,47)	340,7 (120,98)	353,7 (125,38)	352,4 (120,19)
	Médiane		360,0	351,5	360,0	360,0
	Min, Max		30; 620	75; 620	75; 620	159; 620

DS : Déviation standard

- Fonction respiratoire :

Tableau 5 : CVF des patients traités >18 ans

Paramètre	Statistiques	Baseline	12 mois	24 mois	36 mois	48 mois
CVF	n	157	152	116	73	46
	Moyenne (DS)	2,4 (1,0)	2,3 (1,0)	2,4 (1,1)	2,1 (0,97)	2,0 (0,92)
	Médiane	2,4	2,2	2,2	1,9	1,8
	Min, Max	0; 6	0; 6	0; 6	1; 5	0; 5

DS : Déviation standard

- Qualité de vie :

Le score global moyen n'a pas été calculé mais les variations individuelles des 8 sous-scores ont été minimales (de 0 à 31 sur une échelle allant de 0 à 100).

08.3 Critères d'interruption ou d'arrêt du traitement

A ce jour, les données des études cliniques, le rationnel physiopathologique et l'absence de facteurs prédictifs identifiés n'ont pas encore permis d'établir de critères consensuels d'arrêt de l'enzymothérapie substitutive dans les formes tardives de la maladie.

Selon les recommandations de l'American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) publiées en octobre 2011³ le TES doit être instauré à l'apparition des premiers signes de déficits musculo-squelettiques ou respiratoires. Il doit être réévalué annuellement et peut être poursuivi tant que le bilan clinique annuel montre une amélioration ou une stabilisation de la maladie (amélioration ou stabilisation de la fonction motrice ou de la fonction respiratoire).

08.4 Tolérance

8.4.1 Données du RCP

Depuis le précédent avis de la Commission, les modifications suivantes ont été apportées au RCP :

- Rubrique « Effets indésirables » :
 - identification de la survenue possible de réactions cutanées sévères, possiblement d'origine auto-immune, parmi lesquelles des lésions cutanées ulcéreuses et nécrosantes ;
 - ajout de signes cliniques rapportés dans le cadre de réactions à la perfusion : conjonctivite, douleur abdominale, arthralgie, apnée et arrêt respiratoire.
- Rubrique « Mises en garde et précautions d'emploi » : ajout d'une mise en garde relative à la surveillance de tout signe de réactions systémiques à complexe immun impliquant la peau et d'autres organes, ainsi que la conduite à tenir le cas échéant.

8.4.2 Plan de Gestion de Risque

Le PGR regroupe l'ensemble des données recueillies au niveau international, quel que soit le mode de distribution de MYOZYME (essais cliniques, programme compassionnel, expérience post-marketing). Au 1^{er} août 2011, il a permis d'estimer le nombre cumulé de patient-année entre 4 038 et 4 519.

Les nouvelles données recueillies confirment le profil de tolérance établi. Les effets indésirables sont majoritairement des réactions lors de la perfusion incluant des réactions d'hypersensibilité et des réactions anaphylactiques.

Certains facteurs de risque de réactions à la perfusion ont été identifiés :

- des antécédents de réactions à la perfusion
- un débit de perfusion de MYOZYME élevé
- une dose élevée (40 mg/kg) de MYOZYME
- une pathologie aiguë sous-jacente
- des anticorps IgE chez le patient traité
- des titres élevés d'anticorps IgG chez les patients traités pour la forme infantile

Au total, les événements indésirables liés au traitement sont essentiellement de réactions à la perfusion, incluant des réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques sévères chez environ 3% des patients traités. Ce risque de réactions à la perfusion est estimé à 28% de la population traitée. Il est, dans la plupart des cas, d'évolution favorable après une prise en charge adaptée. La majorité des patients (approximativement 90% des patients) développe par ailleurs des anticorps anti-rhGAA dont le titre a tendance à diminuer au cours du traitement. A ce jour, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre l'apparition de ces anticorps et l'évolution clinique ou la tolérance observée.

08.5 Données d'utilisation

En France, environ 95 patients, âgés de 11 à 78 ans avec un âge médian de 50 ans, étaient traités pour une forme tardive de la maladie de Pompe (point effectué en juin 2012).

08.6 Résumé & discussion

Le laboratoire a présenté de nouvelles données cliniques afin de répondre à la demande de la Commission et solliciter une réévaluation du SMR et du niveau d'ASMR dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

Ces nouvelles données reposent sur :

- une étude observationnelle (étude GÜNGÖR) ayant pour objectif de comparer la mortalité globale des patients non traités et traités par alpha alglucosidase
- quatre études observationnelles visant notamment à évaluer les fonctions motrices et respiratoires des patients traités par alpha alglucosidase.

Dans l'étude GÜNGÖR qui a inclus 283 adultes, dont 79 (28%) non traités et 204 (72%) traités par alpha alglucosidase, l'analyse de la mortalité globale en « ITT » a montré :

- HR de 0,51 IC95% [0,24 - 1,10] avec le traitement par alpha alglucosidase comme unique variable dépendante du temps
- HR de 0,41 IC95% [0,19 - 0,87] avec le traitement par alpha alglucosidase après ajustement sur l'âge, le sexe, la sévérité de la maladie et le pays de résidence

L'analyse en « censure du temps après arrêt du traitement » a montré :

- HR de 0,42 IC95% [0,19 - 0,93] avec le traitement par alpha alglucosidase comme unique variable dépendante du temps
- HR de 0,33 IC95% [0,15 - 0,73] avec le traitement par alpha alglucosidase après ajustement sur l'âge, le sexe, la sévérité de la maladie et le pays de résidence

Il faut cependant souligner :

- l'absence d'information sur les raisons d'instauration ou non d'un traitement enzymatique substitutif
- le déséquilibre numérique entre les groupes en termes de sévérité de la maladie, notamment le pourcentage de patients ayant recours à une assistance respiratoire ou à l'utilisation d'un fauteuil roulant plus élevé chez les traités par alpha alglucosidase que chez les non traités (66% versus 56%).

Compte tenu des biais liés au caractère observationnel de cette étude, le niveau de preuve de ses résultats reste modeste. Ainsi, ces résultats peuvent seulement être considérés à titre exploratoire et ne permettent notamment pas une quantification précise et fiable de l'effet du traitement.

Dans les quatre autres études observationnelles sur des cohortes de faible effectif chez des patients traités par alpha alglucosidase, détaillées dans ce document, portant principalement sur la motricité et la fonction respiratoire.

Le test de marche de 6 minutes réalisé dans deux études a montré un gain absolu de 32 et de 63 mètres chez les 70% (79/112) des patients évalués.

La capacité vitale assise évaluée dans 3 études soit chez 92% (190/207) des patients n'a pas montré de différence entre l'état avant et après traitement.

La qualité de vie évaluée dans une seule étude n'a pas été améliorée.

Au total, les nouvelles données cliniques observationnelles présentées ne permettent pas de démontrer l'effet du traitement par alpha alglucosidase sur la survie globale et les fonctions motrices et respiratoires dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

Depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence en 2010, les ajouts dans le RCP ont porté principalement sur les réactions cutanées sévères (possiblement d'origine auto-immune) parmi lesquelles des lésions cutanées ulcéreuses et nécrosantes.

Le risque de réactions à la perfusion déjà identifié est actuellement estimé à 28% dans la population traitée. Ces réactions incluent des réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques sévères qui sont rencontrées chez environ 3% des patients traités.

09 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de la forme tardive de la maladie de Pompe associe un traitement enzymatique substitutif par alpha-alglucosidase et une prise en charge symptomatique.

MYOZYME est le seul TES du déficit en alpha-glucosidase acide actuellement disponible. Selon les recommandations^{2,3}, son instauration doit être réalisée dès les premiers signes de déficits 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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ La forme tardive de la maladie de Pompe est une pathologie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital
- ▶ MYOZYME entre dans le cadre d'un traitement substitutif
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables est modéré
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention

- ▶ Intérêt de santé publique :

La maladie de Pompe, y compris dans ses formes tardives, est une maladie grave dont l'évolution peut conduire au handicap fonctionnel et à la perte d'autonomie mais qui constitue un fardeau de santé publique faible eu égard au caractère orphelin de la pathologie.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan maladies rares).

Au vu des données disponibles (issues d'études observationnelles), il est considéré que la spécialité MYOZYME n'a pas d'impact sur la morbidité et la qualité de vie des patients traités. La spécialité MYOZYME n'est donc pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, la spécialité MYOZYME ne présente pas d'intérêt de santé publique dans cette indication (forme tardive de la maladie de Pompe).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MYOZYME reste faible dans le traitement de la forme tardive de la maladie de Pompe.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu revendiquée par le laboratoire

Au vu des données disponibles, la Commission considère que l'amélioration du service médical rendu par MYOZYME reste mineure (niveau IV) dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

010.3 Population cible

D'après le registre français de la maladie de Pompe, 132 patients (dont l'âge à l'inclusion dans le registre est \geq à 14, 7 ans) étaient recensés en France au 11 janvier 2013. Les patients pédiatriques (dont les premiers symptômes sont apparus à partir de l'âge de 1 an) et d'âge inférieur à 14,7 ans à l'inclusion n'apparaissent pas dans le registre.

La population cible de MYOZYME dans la forme tardive de la maladie de Pompe peut être estimée à 150 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission de la transparence 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.

► Demandes de données

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.

► Autres demandes

Le conditionnement n'est toujours pas adapté à l'administration de MYOZYME chez l'adulte.