



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

16 juin 2010

**MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

**1 flacon en verre de 20 ml : 569 575-1**

**10 flacons en verre de 20 ml : 569 576-8**

**25 flacons en verre de 20 ml : 569 577-4**

**GENZYME S.A.S.**

Alpha-amylase

Code ATC (2010) : A16AB07

liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM : 29 mars 2006 (procédure centralisée)

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription, modification du libellé des indications (Inscription Collectivités)

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

alpha alglucosidase

### 1.2. Originalité

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.

### 1.3. Indication

« 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).

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

### 1.4. 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.

La posologie recommandée pour l'alpha alglucosidase est de 20 mg/kg de poids corporel administrés toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse.

L'administration des perfusions doit être progressive. Il est recommandé de commencer la perfusion par un débit de 1 mg/kg/h et d'augmenter graduellement de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes en l'absence de réaction associée à la perfusion (RAP) jusqu'à un débit maximal de 7 mg/kg/h. Les RAP sont décrites dans la section 4.8.

Posologie pour les enfants, adolescents, adultes et personnes âgées :

Il n'y a pas lieu d'adopter de mesure spécifique pour l'administration de Myozyme à des enfants, des adolescents, des adultes ou des personnes âgées.

La tolérance et l'efficacité de Myozyme chez des patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées et aucune posologie spécifique ne peut être recommandée pour ces patients.

La réponse du patient au traitement doit être régulièrement évaluée en fonction d'une évaluation complète de toutes les manifestations cliniques de la maladie. »

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

A : Voies digestives et métabolisme  
A16 : Autres médicaments des Voies digestives et métabolisme  
A16A : Autres médicaments des Voies digestives et métabolisme  
A16AB : Enzymes  
A16AB07 : alfa glucosidase

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 5 rapports d'études cliniques, une publication et le rapport 2009 du registre français de la maladie de Pompe.

Une de ces études n'est pas détaillée ci-dessous. Il s'agit d'une étude observationnelle (AGLU 02303). Ses buts principaux étaient de décrire l'évolution clinique spontanée de la forme tardive de la maladie de Pompe pendant une durée d'observation d'un an et d'identifier les paramètres cliniques les plus pertinents et reproductibles pour évaluation de l'efficacité thérapeutique.

La distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT, *six-minute walk test*) et la capacité vitale forcée (CVF) ont été retenues comme les critères intermédiaires les plus pertinents pour juger de l'efficacité d'une intervention thérapeutique dans la forme tardive de la maladie de pompe

#### 3.1. Efficacité

##### 3.1.1 Etude AGLU02704 (LOTS)

###### Méthode :

Schéma de l'étude :

Etude randomisée (randomisation 2 :1) en double aveugle versus placebo.

Critères d'inclusion :

- Age  $\geq$  8 ans ;
- Diagnostic de maladie de Pompe confirmé par une activité de l' $\alpha$  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.

Critères de non inclusion :

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

Critères de jugement principaux :

- Evolution de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes (6MWT) entre le début et la fin de l'étude ;
- Evolution de la capacité vitale forcée (CVF) en position assise entre le début et la fin de l'étude.

Critères secondaires :

- Evolution du test musculaire quantitatif bilatéral (QMT, *quantitative muscle testing*) des fléchisseurs et extenseurs du genou entre le début et la fin de l'étude ;
- Evolution du score physique PCS (*physical component summary*) du questionnaire MOS-SF-36 (*medical outcome score 36-item short form*) ;
- Echelle de handicap de Rotterdam en 9 items (RIHS-9).

Traitement :

Myozyme : 20 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 78 semaines (18 mois).

### Statistiques :

- Le calcul initial du nombre de sujets nécessaire était basé sur le test de marche de 6 minutes avec les critères suivants : puissance de 80%, risque  $\alpha=5\%$ , randomisation 2/1, différence entre les 2 groupes de 52,5 mètres pour un écart-type de 70 mètres. En prenant pour hypothèse un taux de sorties d'essai de 10% à 15%, 72 patients devaient être recrutés (48 sous Myozyme et 24 sous placebo). Le critère principal étant évalué tous les 3 mois, le plan de l'analyse statistique a été adapté à une évaluation longitudinale après inclusion de 90 patients et basé sur une différence d'évolution mensuelle de 3,75 mètres et une puissance de 90%. Le nombre de 90 sujets inclus ne pouvant être augmenté, la durée de traitement initialement planifiée de 52 semaines a été augmentée pour obtenir le niveau d'information statistique nécessaire.
- L'EMA a retenu comme test principal le test de Wilcoxon-Mann-Whitney pour la comparaison deux groupes<sup>1</sup>, ajusté sur les strates de randomisation (basées sur le résultat du test de marche et de la capacité vitale forcée).

### Résultats :

#### Patients inclus :

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 AGLU 02303. Leurs principales caractéristiques figurent dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion (population en ITT)

	MYOZYME (n=60)	Placebo (n=30)
Age au début du traitement (ans)		
Moyenne $\pm$ écart-type	45,3 $\pm$ 12,4	42,6 $\pm$ 11,6
Médiane et étendue	45 [15,9 ; 70]	43,1 [10,1 ; 68,4]
Age d'apparition des premiers symptômes (ans)		
Moyenne $\pm$ écart-type	30,3 $\pm$ 12,3	23,9 $\pm$ 11
Médiane et étendue	33,6 [5,3 ; 58,6]	27,8 [2,7 ; 42,6]
Ancienneté de la maladie (ans)		
Moyenne $\pm$ écart-type	9 $\pm$ 6,3	10,1 $\pm$ 8,4
Médiane et étendue	7,5 [0,3 ; 24,8]	7,6 [0,5 ; 31,3]
% d'activité de la GAA (fibroblastes)		
Moyenne $\pm$ écart-type	27,7 $\pm$ 21,3	26,6 $\pm$ 19,9
Médiane et étendue	23,4 [0 ; 123,2]	24,8 [0,7 ; 83,7]
Utilisation d'outil d'aide à la marche (% , n)	38,3%(23)	53,3% (16)
Utilisation d'un support de ventilation (% , n)	33,3% (20)	36,7% (11)

#### Critères de jugement principaux :

- Distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (6MWT) : les résultats figurent dans le *tableau 2*.

Tableau 2 : test de marche de 6 minutes (population en ITT)

	MYOZYME (n=60)	Placebo (n=30)	P*
6MWT à l'inclusion (mètres)			
Moyenne $\pm$ écart-type	332,3 $\pm$ 126,7	317,9 $\pm$ 132,3	NS
Médiane et étendue	360 [77 ; 626]	339 [41 ; 608]	
6MWT : différence entre l'inclusion et la fin de l'étude (mètres) †			< 0,03
Moyenne $\pm$ écart-type	26,1 $\pm$ 64,4	- 4,9 $\pm$ 45,2	
Médiane et étendue	15 [-87 ; 260]	- 7,5 [-112 ; 7]	

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

1 EPAR de MYOZYME - <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/myozyme/Myozyme-H-636-II-07-AR.pdf>

- Capacité vitale forcée : les résultats figurent dans le *tableau 3*.

Tableau 3 : capacité vitale forcée (population en ITT)

	MYOZYME (n=60)	Placebo (n=30)	P*
CVF à l'inclusion (% de la valeur théorique)			
Moyenne ± écart-type	55,4 ± 14,4	53 ± 15,7	NS
Médiane et étendue	53,5 [31 ; 78]	49 [30 ; 78]	
CVF : différence entre l'inclusion et la fin de l'étude (% de la valeur théorique) †			< 0,003
Moyenne ± écart-type	1,25 ± 5,5	- 2,3 ± 4,3	
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 ;

Critères de jugement secondaires :

- Test musculaire quantitatif bilatéral des fléchisseurs et extenseurs du genou (QMT) : les résultats figurent dans le *tableau 4*.

Tableau 4 : test musculaire quantitatif bilatéral au membre inférieur (population en ITT)

	MYOZYME (n=60)	Placebo (n=30)	P*
QMT à l'inclusion (% de la valeur théorique)			
Moyenne ± écart-type	37,7 ± 18,9	32,5 ± 18,2	NS
Médiane et étendue	34,4 [8,8 ; 94,3]	28,6 [6,8 ; 80,5]	
QMT : différence entre l'inclusion et la fin de l'étude (% de la valeur théorique) †			<0,03
Moyenne ± écart-type	1,2 ± 9,9	- 2,1 ± 5,1	
Médiane et étendue	0,5 [-19,3 ; 48,5]	- 2,1 [-16,3 ; 14,3]	

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

- Questionnaire SF-36 et échelle de handicap de Rotterdam.

La comparaison de l'évolution des scores du questionnaire SF-36 entre le début et la fin de l'étude n'a pas montré de différence significative entre les groupes.

Il en a été de même pour les scores de l'échelle de handicap de Rotterdam.

### 3.1.2 Etude AGLU03206

#### Méthode

Etude ouverte, extension de la précédente (AGLU02704).

Critère d'inclusion :

Patients ayant terminé l'étude AGLU02704

Critères de jugement principaux :

- Evolution de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes (6MWT, *six-minute walk test*) entre le début et la fin de l'étude ;
- Evolution de la capacité vitale forcée (CVF) en position assise entre le début et la fin de l'étude.

Critères secondaires :

- Evolution du test musculaire quantitatif bilatéral (QMT, *quantitative muscle testing*) des fléchisseurs et extenseurs du genou entre le début et la fin de l'étude ;
- Evolution du score physique PCS (*physical component summary*) du questionnaire MOS-SF-36 (*medical outcome score 36-item short form*) ;

Traitement :

Myozyme : 20 mg/kg toutes les 2 semaines.

Les patient devaient avoir une durée totale d'inclusion dans les 2 études de 104 semaines minimum, soit 26 semaines minimum de traitement pour le groupe placebo de l'étude AGLU02704 et 104 semaines pour le groupe actif.

## Résultats :

### Patients inclus :

Au total, 81 patients ont été inclus dans l'étude : 55 patients traités par Myozyme dans l'étude précédente et 26 patients du groupe placebo.

### Traitement :

Tous les patients ont terminé les 26 semaines de traitement.

### Critères de jugement principaux :

- Evolution de la distance parcourue au cours du test de marche de 6 minutes. Les résultats figurent dans le *tableau 5*

Tableau 5 : évolution du test de marche de 6 minutes au cours de l'étude d'extension

	MYOZYME/MYOZYME (n=52)	Placebo/MYOZYME (n=23)
6MWT : différence entre l'inclusion et la fin de l'étude ( $\Delta$ S78/S104) (mètres)		
Moyenne $\pm$ écart-type	- 6,9 $\pm$ 32,8	4,2 $\pm$ 23,8
Médiane et étendue	-9 [-16,1 ; 2,2]	0 [-26 ; 58]

- Evolution de la capacité vitale forcée (CVF) en position assise. Les résultats figurent dans le *tableau 6* :

Tableau 6 : évolution de la capacité vitale forcée (CVF) assise au cours de l'étude d'extension

	MYOZYME/MYOZYME (n=52)	Placebo/MYOZYME (n=23)
CVF : différence entre l'inclusion et la fin de l'étude ( $\Delta$ S78/S104) (% de la valeur théorique)		
Moyenne $\pm$ écart-type	-0,7 $\pm$ 3,7	-1 $\pm$ 5,4
Médiane et étendue	-1[-9 ; 11]	1 [-12 ; 8]

### Critères secondaires :

- Evolution du test musculaire quantitatif bilatéral : les résultats figurent dans le *tableau 7*

Tableau 7 : test musculaire quantitatif bilatéral au membre inférieur au cours de l'étude d'extension

	MYOZYME/MYOZYME (n=52)	Placebo/MYOZYME (n=23)
QMT : différence entre l'inclusion et la fin de l'étude ( $\Delta$ S78/S104) (% de la valeur théorique)		
Moyenne $\pm$ écart-type	1,1 $\pm$ 4,8	0,2 $\pm$ 3,4
Médiane et étendue	0,5 [-13,3 ; 20]	0,3 [-9,3 ; 7,3]

### 3.1.3 Etude AGLU03105

#### Méthode

Cinq patients ayant une forme tardive de la maladie de Pompe à un stade avancé ont été inclus dans cette étude prospective non comparative.

Ils étaient âgés de 28 ans à 62 ans.

Le diagnostic était confirmé par un déficit de l'activité de l' $\alpha$  glucosidase acide (GAA) et par le génotype.

Tous les patients inclus étaient en ventilation assistée depuis 5 ans ou plus, dont 4 sous ventilation invasive depuis 5 à 23 ans et confinés au fauteuil roulant voire alités.

Les critères d'évaluation étaient la fonction respiratoire et la fonction motrice.

Les patients ont été traités par une perfusion IV de 20 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 52 semaines.

### Résultats :

Quatre patients ont terminé l'étude (un patient est décédé en cours d'étude, sans relation de causalité avec le traitement).

Deux patients ont eu une amélioration de la fonction respiratoire avec une augmentation du temps sans ventilation assistée supporté en position assise de 20 et 30 mn ;

La fonction motrice s'est améliorée chez 2 patients.

#### 3.1.4 Etude AGLU02804

Un rapport intermédiaire de cette étude (à 26 semaines de traitement) avait été soumis à la Commission de la Transparence en 2006.

### Méthode

Cinq patients âgés de 5 à 15 ans ont été inclus dans cette étude prospective non comparative.

Le diagnostic de maladie de Pompe était confirmé par un déficit de l'activité de l' $\alpha$  glucosidase acide (GAA) ou l'identification d'une mutation du gène de la GAA.

La faiblesse musculaire était objectivée par le MMT (manual muscle testing).

Pour être inclus, les patients devaient pouvoir réaliser les tests fonctionnels et l'exploration respiratoire en position allongée et marcher au moins 10 mètres avec ou sans outil d'aide à la marche.

L'utilisation d'un support de ventilation invasive sur tube endotrachéal ou d'un support de ventilation non invasive durant l'éveil en position debout étaient des critères de non inclusion.

### Critères d'évaluation :

Evolution entre le début et la fin de l'étude du test de marche de 6 minutes en marche de confort et en marche rapide.

Evolution entre le début et la fin de l'étude de la capacité vitale forcée (CVF) ajustée à l'âge en position assise et couchée ;

Evolution du test de force musculaire (Score MMT corporel total).

Traitement : une perfusion IV de 20 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 74 semaines.

### Résultats :

La distance parcourue en 6 minutes lors du test en marche de confort a diminué chez 3 patients (de 5, 48 et 61m) et augmenté chez les 2 autres (de 22 et 64 m).

La distance parcourue en 6 minutes lors du test en marche rapide a augmenté chez les 5 patients (27 m à 158 m).

En début d'étude, 2 patients avaient une CVF comprise entre 80 et 100% de la valeur théorique : 1 de ces patients a eu une diminution de la CVF en cours d'étude, l'autre une augmentation. Trois patients avaient une CVF inférieure à 80% de la valeur théorique à l'inclusion : ils ont eu une augmentation de la CVF en cours d'étude (6,8 à 21,8% en position assise).

Le score MMT a augmenté chez les 5 patients ; cette augmentation était comprise entre 9 et 79 points (les scores totaux en début d'étude étaient compris entre 243 et 290).

#### 3.1.5 Etude observationnelle chez 44 patients atteints de la forme tardive de la maladie de pompe<sup>2</sup>.

### Méthode

#### Critère d'inclusion :

Déficit de l'activité de la GAA endogène confirmé par au moins 2 méthodes biochimiques.

---

2 Strothotte S, Strigl-Pill N. Enzyme replacement therapy with  $\alpha$ glucosidase 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

Principaux critères d'évaluation :

Test de marche de 6 minutes ;

Capacité vitale forcée (CVF) en position assise.

Durée du traitement : 12 mois.

#### Résultats :

Patients inclus :

L'âge moyen des 44 patients était  $48,9 \pm 12,9$  ans (21 à 69 ans) ;

Un trouble de la marche était présent chez 40,5% d'entre eux, 21,6% utilisaient un outil d'aide à la marche et 18,9% un fauteuil roulant.

43,2% nécessitaient une ventilation assistée, invasive dans 5,4% des cas, non invasive sur masque dans 37,8% des cas.

Efficacité :

Test de marche de 6 minutes

Neuf patients sur 44 n'étaient pas capables de réaliser le test dès le début de l'étude ;

Les résultats du test sont disponibles pour 22 patients. La distance moyenne parcourue a augmenté de 52 mètres pendant l'étude (valeur moyenne à l'inclusion :  $341 \pm 149,5$  mètres) ;

Capacité vitale forcée (% de la valeur théorique) :

Évaluée chez 33 patients, elle est restée stable pendant l'étude : évolution de  $0,5 \pm 10,7$  (valeur moyenne à l'inclusion :  $69,6 \pm 28,1$ ).

3.1.6 Données issues du registre français de la maladie de Pompe (rapport septembre 2009).

Ce registre a été créé en 2004, initialement dans un but d'étude épidémiologique. Depuis la mise sur le marché de Myozyme, il a été recommandé que tous les patients traités y soient inclus.

Pour les patients traités une évaluation par un centre de référence est recommandée tous les 6 mois, tous les ans pour les patients non traités.

Au 1<sup>er</sup> janvier 2009, 60 patients sur 75 inclus dans le registre étaient traités par Myozyme.

L'âge moyen des patients traités était  $50 \pm 15$  ans

La durée de suivi de ces patients était comprise entre 6 et 36 mois.

Seize/60 (27%) étaient en fauteuil roulant et 42/60 (70%) avaient une assistance respiratoire.

Leurs données d'évolution figurent dans le *tableau 8*

Tableau 8 : évolution des patients traités

	CV* (n=52)	6MWT† (n=41)
Evolution moyenne	0,042 litres/an, soit 2% de la valeur initiale	20,20 mètres/an
Aggravation % (n)	29% (15 dont 12 V : 8 VI, 4 VNI)	34% (14)
Amélioration % (n)	56% (29 dont 20 V : 6 VI, 14 VNI)	59% (24)
Etat stable % (n)	15% (8 dont 4V : 1 VI, 3VNI)	7% (3)

\*CV : capacité vitale assise ; † : Test de marche de 6 minutes ; V : ventilés ; VI : ventilation invasive ; VNI : ventilation non invasive

La conclusion du rapport concernant l'efficacité est la suivante : « les données préliminaires de suivi des patients traités montrent une grande variabilité d'évolution entre les patients pour les valeurs de CV assise et du test de marche de 6 minutes. Une tendance à l'amélioration ou à la stabilité semble se dégager pour les 2/3 des patients. Néanmoins, il faudra probablement une durée de suivi nettement plus longue pour tous les patients (3 à 5 ans) afin de tirer des conclusions significatives sur le degré d'efficacité du traitement par enzymothérapie recombinante. ».

3.1.7 Données issues du registre international de la maladie de Pompe – rapport de février 2009 (données collectées entre septembre 2004, date de début du registre, et octobre 2008).

Ce registre a pour but de recueillir les données des patients ayant la maladie de Pompe, qu'ils soient traités ou non par Myozyme. Cette spécialité a obtenu l'AMM en mars 2006 en Europe et en avril 2006 aux Etats Unis

Au 3 octobre 2008, 564 patients étaient inclus dans le registre

Patients inclus dans le registre : leurs caractéristiques figurent dans le *tableau 9*

Tableau 9 : caractéristiques des patients (données arrêtées au 3 octobre 2008)

	Patients traités	Patients non traités	Statut inconnu	Total
Nombre de patients n(%)	392 (69,5%)	121 (21,5%)	51 (9%)	564
Age au début du suivi* (ans) n	392	92	35	519
moyenne ± écart-type	30,87 ± 23,2	25,9 ± 21,9	29,5 ± 18,1	29,9 ± 22,7
médiane [étendue]	34,0 [0,0 ; 74,7]	24,33 [0,0 ; 78,1]	33,17 [0,0 ; 59,6]	31,46 [0,0 ; 78,1]
Age à la 1 <sup>ère</sup> perfusion (ans) n	392	–	–	392
moyenne ± écart-type	30,9 ± 23,2	–	–	30,9 ± 23,2
médiane [étendue]	34 [0 ; 74,7]	–	–	34 [0 ; 74,7]
Age à l'enregistrement le plus récent (ans) n	392	121	51	564
moyenne ± écart-type	32,2 ± 22,8	31,1 ± 23,0	34,8 ± 18,6	32,2 ± 22,5
médiane [étendue]	35,1 [0,1 ; 76,2]	32,8 [0,2 ; 78,9]	36,9 [0,5 ; 65,7]	34,9 [0,1 ; 78,8]

\* le début du suivi est la date de la première perfusion pour les patients traités, la date de la première donnée recueillie pour les autres patients. Le début du suivi peut précéder l'inclusion dans le registre car certaines données peuvent avoir été entrées rétrospectivement.

Parmi les patients traités, 58,4% (n=229) avaient plus d'1 an au début des symptômes, 18,9% (n=74) avaient 6 mois ou moins et 2,8% des patients (n=11) avaient entre 6 mois et 1 an.

Données analysées : les données présentées ne correspondent pas à un suivi longitudinal des patients ; les patients ayant un suivi à 12 mois ne sont pas nécessairement un sous groupe des patients ayant des données à 6 mois, ce qui complique l'interprétation de l'évolution de ces données au cours du temps. Les données longitudinales des patients traités ont été présentées lorsque des informations suffisantes étaient disponibles.

Traitement : les principales données figurent dans le *tableau 10*

Tableau 10 : traitement

	Début	6mois	12 mois	18 mois	24 mois	30 mois
Patients traités avec date de début de traitement connue - n	392	154	120	87	58	21
Dose (mg/kg) n	347	151	115	82	55	20
moyenne ± écart-type	20,3 ± 3,4	20,7 ± 3,8	20,9 ± 4,1	21,2 ± 4,5	21,7 ± 6,0	24,6 ± 8,2
médiane [étendue]	20 [10 ; 40]	20 [12 ; 40]	20 [19; 40]	20 [20 ; 40]	20 [10 ; 40]	20 [20 ; 40]
Modifications ou arrêt n (%)						
- décès	–	1 (3,8)	0	0	0	0
- événement indésirable	–	5 (19,2)	2 (10,5)	2 (20)	0	0
- absence d'efficacité	–	3 (11,5)	1 (5,3)	1 (10)	0	1 (33,3)
- grossesse	–	0	1 (5,3)	0	0	0
- problèmes d'observance	–	0	1 (5,3)	1 (10)	0	0
- problèmes de remboursement	–	2 (7,7)	0	0	0	0
- raisons personnelles	–	0	0	0	1 (20)	0
- autres	1 (100)	13 (50)	13 (68,4)	4 (40)	3 (60)	2 (66,7)

Ventilation chez les patients traités. Les données figurent dans le *tableau 11*

Tableau 11 : données concernant la ventilation des patients traités

	Début du traitement	6mois	12 mois	24 mois	30 mois
Patients dont l'état ventilatoire est connu - n	59	86	68	29	17
Ventilation non invasive n (%)	21 (35,6)	25 (29,1)	18 (26,5)	29 (37,9)	7 (41,2)
Ventilation invasive n (%)	1 (1,7)	5 (5,8)	5 (7,4)	6 (20,7)	2 (11,8)

Etat ambulatoire chez les patients traités âgés de plus de 12 mois au début des symptômes

Tableau 12 : état ambulatoire des patients

	Début	6 mois	12 mois	24 mois
Patients dont l'état ambulatoire est connu - n	54	65	54	19
Ambulatoire n (%)	43 (79,6)	55 (84,6)	43 (79,6)	10 (52,6)
Non ambulatoire n (%)	11 (20,4)	9 (13,8)	7 (13)	4 (21,1)
Inconnu n (%)	0	1 (1,5)	4 (7,4)	5 (26,3)

Les données concernant le test de marche de 6 minutes figurent dans les *tableaux 12 et 13*

Tableau 12 : résultats du test de marche de 6 mn chez les patients ≥ 8 ans, traités

	Début	12 mois	24 mois
Patients ayant un résultat de test de marche (n)	36	42	15
Distance parcourue (m) moyenne ± écart-type médiane [étendue]	355,9 ± 182,3 346 [71 ; 794]	365,3 ± 152,7 369,5 [97 ; 684]	303,2 ± 185,5 298 [0 ; 667]

Tableau 13 : évolution de la distance parcourue, patients ≥ 8 ans, traités

	12 mois (n=22)	24 mois (n=5)
Distance parcourue (m) moyenne (écart-type) médiane [étendue]	367,4 ± 181,7 360,5 [75-668]	406,8 ± 231 405 [157-655]
Evolution depuis le début du traitement moyenne ± écart-type médiane [étendue]	26,5 ± 116,48 21,5 [-354 ; 296]	-10,6 ± 22,8 -4 [-39 ; 12]

## 3.2. Tolérance

### 3.2.1 Etude AGLU02704

Durée du traitement :

La durée médiane de présence dans l'étude a été de 78 semaines et le nombre médian d'administrations du traitement a été 39 dans les 2 groupes. Dans le groupe myozyme, 91,7% des patients et 86,7% dans le groupe placebo ont terminé l'étude avec un minimum de 77 semaines de traitement.

Un résumé des événements indésirables survenus en cours d'étude figure dans le *tableau 14* :

Tableau 14 : événements indésirables survenus au cours de l'étude AGLU02704

	MYOZYME (n=60)	Placebo (n=30)
Patients ayant présenté au moins 1 EI % (n)	100% (60)	100% (30)
Patients ayant présenté des EI liés au traitement % (n)*	53,3% (32)	56,7% (17)
Dont réactions associées aux perfusions % (n)	28,3% (17)	23,3% (7)
Patients ayant présenté des EIG % (n)	21,7% (13)	20 % (6)
Sorties d'essai dues à un EI	5% (3)	3,3% (1)
Décès % (n)	1,7% (1) †	0

EI : événement indésirable ; EIG : événement indésirable grave ; \* : relation possible à certaine ; † : considéré comme non lié au traitement.

Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe Myozyme (≥ 5% des patients) et qui n'ont pas été observés dans le groupe placebo ont été : urticaire, hyperhidrose, gêne thoracique, contractions musculaires, cataracte, bouffées vasomotrices, myalgies, élévation de la tension artérielle et vomissements.

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5\%$  des patients) notés dans les 2 groupes ont été : nausées, céphalées, vertiges, fatigue.

La majorité des effets indésirables ont été des réactions à la perfusion dans les 2 groupes :

- 79,2 % des effets indésirables survenus chez 28,3% des patients (n=17) dans le groupe Myozyme ;
- 50,7% des effets indésirables survenus chez 23,3% des patients (n=7) dans le groupe placebo.

Effets indésirables graves :

- Dans le groupe Myozyme : 3 réactions anaphylactiques considérées comme des réactions à la perfusion : 1 avec gêne thoracique et sensation de constriction de la gorge, 1 avec douleurs thoraciques d'origine non cardiaque et 1 œdème angioneurotique.  
Un cas de tachycardie supraventriculaire ;
- Dans le groupe placebo : 1 hypodermite septale et 1 cas de céphalées.

Sorties d'essai :

- Deux patients du groupe Myozyme ont arrêté le traitement en raison d'un effet indésirable : une réaction grave d'hypersensibilité et 1 œdème angioneurotique grave ;
- Un patient du groupe placebo a arrêté le traitement à la suite de céphalées graves considérées comme réactions à la perfusion.
- Cinq patients sont sortis d'essai pour d'autres raisons : 4 ont voulu continuer le traitement avec la forme commerciale de Myozyme et 1 est sorti d'essai pour raisons personnelles.
- Un décès dans le groupe Myozyme a été considéré comme non lié au traitement.

### 3.2.2 Etude AGLU03206

Durée du traitement :

Cette étude était une extension en ouvert de la précédente. La durée totale de traitement des patients du groupe traité par Myozyme dès l'étude précédente a été de  $113 \pm 29$  semaines (médiane : 113 semaines).

La durée totale de traitement des patients du groupe placebo de l'étude précédente a été de  $40 \pm 13$  semaines (médiane : 44 semaines).

Un résumé des événements indésirables survenus en cours de traitement par Myozyme au cours des études AGLU02704 et AGLU03206 figure dans le *tableau 15* :

Tableau 15 : événements indésirables survenus en cours de traitement par Myozyme

	MYOZYME/MYOZYME (n=60) (durée médiane de traitement: 113 semaines)	Placebo/MYOZYME (n=26) (durée médiane de traitement: 44 semaines)
Patients ayant présenté au moins 1 EI % (n)	100% (60)	96,2% (25)
Patients ayant présenté des EI liés au traitement % (n)*	61,7% (37)	23,1% (6)
Dont réactions aux perfusions % (n)	35% (21)	7,7% (2)
Patients ayant présenté des EIG % (n)	25% (15)	7,7% (2)
Sorties d'essai dues à un EI	5% (3)	0
Décès % (n)	1,7% (1)	

EI : événement indésirable ; EIG : événement indésirable grave ; \* : relation possible à certaine ; † : considéré comme non lié au traitement.

### 3.2.3 Etude AGLU03105

Cinq événements indésirables/59 (8,4%) ont été considérés comme liés à l'administration de Myozyme : 3 épisodes de réaction à la perfusion (2 épisodes de fièvre et 1 épisode de crampes) et 2 érythèmes localisés au site de perfusion.

### 3.2.4 Etude AGLU02804

Les 5 patients ont reçu la totalité du traitement.

Aucun des événements indésirables notés pendant l'étude n'a été considéré comme lié au traitement.

### 3.2.5 Etude observationnelle chez 44 patients atteints de la forme tardive de la maladie de pompe<sup>3</sup>.

Trois patients ont reçu régulièrement un traitement antihistaminique avant chaque perfusion et 3 autres après avoir présenté des réactions allergiques considérées comme modérées pendant ou dans les 6 heures suivant la perfusion : érythème, tachycardie, chute du taux de saturation en oxygène, exanthème, sensation de « boule dans la gorge », et prurit.

Un patient a eu un œdème des mains, une perte aiguë d'audition, un herpès, une pollakiurie, une sensation de « picotements musculaires » et une crise hypertensive.

Les 44 patients ont terminé le traitement d'un an.

### 3.2.6 Données issues du registre français de la maladie de Pompe<sup>4</sup>.

Les effets indésirables mentionnés dans le rapport pour les 60 patients traités comprennent : un laryngospasme ayant entraîné un arrêt de traitement, 1 prise de poids de 10 kg, 1 élévation de pression artérielle, 1 éruption cutanée, douleurs dorsales et nausées, 1 fièvre, 1 rougeur et 1 encombrement bronchique.

### 3.2.7 Données issues du registre international de la maladie de Pompe – février 2009 (données collectées entre septembre 2004, date de début du registre, et octobre 2008).

Les déclarations au registre d'événements indésirables reposant sur le volontariat, il n'est pas possible de savoir si les événements indésirables concernaient les 392 malades traités recensés ni s'ils ont tous été déclarés. Les effets indésirables sont donc notés en valeurs absolues et non en pourcentage de personnes traitées.

Les événements indésirables figurent dans le *tableau 16*

Tableau 16 : événements indésirables sous traitement

Patients traités (n)	392
Patients ayant eu un événement indésirable (n)	90
Patients ayant eu une réaction à la perfusion (n)	44
Patients ayant eu un événement indésirable grave	57
Patients ayant eu un effet indésirable grave*	27
Dont réactions à la perfusion	17

Effets indésirables graves notifiés pour 3 patients ou plus : tachycardie (n=5), diminution de la saturation en oxygène (n=5), urticaire (n=5), bradycardie (n=4), faiblesse musculaire (n=4), hypersensibilité (n=3), pneumonie (n=3), dyspnée (n=3), détresse respiratoire (n=3), hyperhidrose (n=3), hypotension (n=3).

Des événements indésirables suggestifs d'une réaction allergique/hypersensibilité ont été notifiés pour 9 patients sur les 392 traités, dont 8 ont eu un événement indésirable grave. Cinq de ces patients avaient une forme tardive.

Vingt trois décès ont été enregistrés parmi les patients traités, dont 16 étaient des enfants de moins de 5 ans. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement.

3 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

4 registre français de la maladie de Pompe-Rapport de septembre 2009

3.2.8 Le RCP du produit précise que « des réactions anaphylactiques graves avec menace du pronostic vital, dont un choc anaphylactique, ont été rapportées chez des patients atteints de la forme infantile ou tardive de la maladie pendant les perfusions de Myozyme. En raison de réactions potentiellement sévères associées à la perfusion, des mesures médicales d'urgence appropriées, incluant un dispositif de réanimation cardio-respiratoire, doivent être immédiatement disponibles lorsque Myozyme est administré. ».

### 3.3. Conclusion

Une étude de 78 semaines avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de Myozyme versus placebo chez des patients ne nécessitant pas d'assistance ventilatoire non invasive dans la journée en position debout ou invasive et capables d'effectuer le test de marche de 6 minutes. Elle a montré une différence significative en faveur du groupe traité pour l'évolution moyenne, entre le début et la fin de l'étude, de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (26,08 mètres versus - 4,87 mètres) et la capacité vitale forcée en position assise (1,25% de la valeur théorique versus - 2,3%).

Au cours de l'extension de 26 semaines en ouvert de l'étude précédente, l'évolution moyenne du test de marche de 6 minutes entre le début et la fin du traitement a été de -6,9 mètres dans le groupe déjà traité (104 semaines en tout) et 4,2 mètres dans le groupe placebo/Myozyme (traité 26 semaines en tout) ; pour la capacité vitale forcée en position assise l'évolution a été de -0,7% dans le groupe déjà traité et -1% dans le groupe placebo/Myozyme.

Deux études non comparatives de très faible effectif ne permettent pas de conclure sur l'efficacité du traitement.

Dans une étude observationnelle, les résultats du test de marche de 6 minutes (22 patients/44) ont montré une augmentation moyenne de la distance parcourue de 52 mètres en 1 an. La capacité vitale forcée (33 patients/44) est restée stable : augmentation de 0,5% de la valeur théorique.

D'après le registre français de la maladie de Pompe (60 patients traités suivis depuis 6 à 36 mois au 1<sup>er</sup> janvier 2009), l'évolution moyenne du test de marche de 6 minutes a été de 20,20 mètres par an (aggravation pour 34% des patients, amélioration pour 59% et stabilité pour 7%) et celle de la capacité vitale assise de 0,042 litres par an, soit 2% de la valeur initiale (aggravation pour 29% des patients, amélioration pour 56% et stabilité pour 15%).

Au cours de l'étude contrôlée, 53% des patients ont eu des effets indésirables considérés comme liés au traitement dans le groupe Myozyme et 56,7% dans le groupe placebo. Les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes ont été des réactions associées aux perfusions. Trois patients du groupe Myozyme ont eu des réactions anaphylactiques graves qui ont motivé la sortie d'essai pour 2 d'entre eux.

Dans les études non contrôlées, les effets indésirables le plus fréquemment notés ont aussi été des réactions allergiques à la perfusion. Le RCP de Myozyme contient une mise en garde vis-à-vis de la possibilité de réactions anaphylactiques graves avec menace du pronostic vital.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La maladie de Pompe est une myopathie métabolique due à des mutations entraînant un déficit fonctionnel de l'alpha-1,4-glucosidase acide (GAA), responsable de l'hydrolyse du glycogène en glucose. Ce déficit enzymatique entraîne une surcharge intralysosomale en glycogène, principalement au niveau des muscles striés, squelettiques et cardiaques. Les dépôts de glycogène sont à l'origine d'une perte progressive de la contractilité musculaire se manifestant par une atteinte des fonctions motrice, respiratoire et cardiaque d'intensité variable selon la forme et la durée de la maladie.

La forme tardive peut débuter à partir de la petite enfance jusqu'à un âge adulte avancé. Elle se caractérise par une atteinte des muscles squelettiques et respiratoires de progression lente, évoluant sur plusieurs années vers la dépendance au fauteuil roulant et la ventilation assistée.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée substitutive,

Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré,

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 rare 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 résultats de l'étude LOTS sur des critères fonctionnels (gain médian de 22 mètres au test de marche, gain médian de 3% de la capacité vitale forcée) et compte tenu de l'insuffisance de données permettant de documenter l'impact sur la progression du handicap (passage en fauteuil, nécessité de passage à une ventilation invasive), il n'est pas attendu d'impact de la spécialité MYOZYME sur la morbidité des patients traités.

Par ailleurs, aucune amélioration de la qualité de vie n'a été démontrée dans l'étude LOTS.

La transposabilité des résultats de cette étude à la pratique clinique est acceptable.

Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation du système de soins.

La spécialité MYOZYME ne devrait donc pas être susceptible d'apporter une réponse au besoin identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu pour MYOZYME un intérêt de santé publique dans cette indication.

Cette spécialité est un traitement de première intention,

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique,

Le service médical rendu par cette spécialité est faible

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

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.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

La prise en charge habituelle de la forme tardive de la maladie de Pompe était symptomatique et palliative fonction du degré d'atteinte motrice ou respiratoire : nécessité d'aides à la marche (cannes, déambulateur) jusqu'à la mise au fauteuil, ventilation assistée, non invasive puis invasive.

MYOZYME, administré par voie intra-veineuse, est le premier traitement enzymatique substitutif de la forme tardive de la maladie de Pompe.

#### **4.4. Population cible**

D'après le registre français de la maladie de Pompe, 120 cas étaient recensés en France au 1<sup>er</sup> janvier 2009.

Considérant le sous diagnostic possible, la population cible de Myozyme pour la forme tardive de la maladie de Pompe est au maximum de 150 personnes en France.

Cette évaluation de la population cible sera périodiquement réévaluée par la Commission de la Transparence en fonction des données fournies par les centres de référence et/ou des données françaises fournies par la firme.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

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.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.