

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MYOZYME (alpha alglucosidase), enzyme recombinante

Progrès thérapeutique mineur confirmé dans la forme tardive de la maladie de Pompe

L'essentiel

- ▶ MYOZYME a l'AMM comme traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme des formes infantile ou tardive de la maladie de Pompe (déficit en alpha-glucosidase acide).
- ▶ Dans la forme tardive de la maladie de Pompe :
 - la démonstration de son efficacité est limitée ;
 - les nouvelles données observationnelles ne démontrent pas d'effet sur la survie et sur les fonctions motrices et respiratoires.

Stratégie thérapeutique

- 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 traitement substitutif disponible du déficit en alpha-glucosidase.

Son instauration doit être réalisée dès les premiers signes de déficit musculo-squelettique ou respiratoire chez les patients dont le diagnostic a été confirmé biologiquement. Son suivi repose sur une évaluation semestrielle des fonctions motrices et respiratoires. Son administration peut être poursuivie tant que le bilan clinique annuel montre une amélioration ou une stabilisation des déficiences musculo-squelettiques et diaphragmatique.

Ce traitement est associé à une prise en charge symptomatique de l'atteinte motrice ou respiratoire : aides à la marche (cannes, déambulateur) puis fauteuil, ventilation assistée non invasive puis invasive.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

MYOZYME est le seul traitement substitutif ayant une AMM dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

Données cliniques

Les données nouvelles pour répondre à la demande de la Commission de la transparence et solliciter une réévaluation dans la forme tardive de la maladie de Pompe sont cinq études observationnelles.

- Une étude a inclus 283 adultes, dont 79 (28 %) non traités et 204 (72 %) traités par alpha alglucosidase. Elle a comparé la mortalité globale des patients traités et non traités par alpha alglucosidase, exprimée sous forme de rapports de risques (Hazard Ratio, HR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95 %.
 - Résultats :
 - HR = 0,51 (IC : [0,24 - 1,10]) avec l'alpha alglucosidase comme unique variable dépendante du temps ;
 - HR = 0,41 (IC : [0,19 - 0,87]) après ajustement sur l'âge, le sexe, la sévérité de la maladie et le pays de résidence.
 - Il faut cependant souligner que :
 - les raisons de l'instauration ou non de l'alpha alglucosidase ne sont pas renseignées ;
 - les groupes traités et non traités ne sont pas similaires en termes de sévérité de la maladie, notamment pour le recours à une assistance respiratoire ou à l'utilisation d'un fauteuil roulant, plus fréquent chez les traités par alpha alglucosidase que chez les non traités (66 % *versus* 56 %).

Ces résultats exploratoires ne permettent pas une quantification fiable de l'effet du traitement, du fait du caractère observationnel de cette étude.

- Les quatre autres études, réalisées sur des cohortes de faibles effectif, ont évalué principalement les fonctions motrices et respiratoires chez des patients traités par alpha alglucosidase. Les résultats de ces études ont été regroupés et exprimés avant et après traitement par alpha alglucosidase.
 - Le test de marche de 6 minutes, évalué chez 70 % des patients de deux études (n = 79/112), a montré un gain absolu de 32 et de 63 mètres.
 - La capacité vitale, évaluée chez 92 % des patients de trois études (n = 190/207), n'a pas été améliorée.Ces nouvelles données n'ont pas démontré d'effet de l'alpha alglucosidase sur la survie globale et sur les fonctions motrices et respiratoires dans la forme tardive de la maladie de Pompe.
- Concernant la tolérance, depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence en 2010, les ajouts dans le RCP ont porté principalement sur des 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.

Conditions particulières de prescription

Médicament de réserve hospitalière : la prescription initiale doit être validée par le centre de référence ou un centre de compétence pour la maladie de Pompe.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MYOZYME reste faible dans cette indication.
- L'amélioration du service médical rendu** par MYOZYME reste mineure (ASMR IV) dans la forme tardive de la maladie de Pompe.
- Maintien de l'avis favorable à la prise en charge à l'hôpital dans cette indication.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

