

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MYOZYME (alpha alglucosidase), enzymothérapie substitutive

Progrès thérapeutique modéré dans la stratégie thérapeutique des formes infantiles de la maladie de Pompe

Progrès thérapeutique mineur dans la stratégie thérapeutique des formes tardives de la maladie de Pompe

L'essentiel

- ▶ MYOZYME a l'AMM 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).
- ▶ Dans les formes infantiles de la maladie, les nouvelles données disponibles confirment le bénéfice sur la survie globale des patients. En revanche aucune donnée ne documente leur qualité de vie pourtant très dégradée, ni l'atteinte neurologique entraînant provoquant un handicap majeur et une mortalité importante.
- ▶ Dans les formes tardives de la maladie, les données disponibles uniquement sur des critères fonctionnels restent très hétérogènes selon les caractéristiques des patients. Elles ne permettent pas d'évaluer MYOZYME sur la progression du handicap ni sur la survie globale.

Stratégie thérapeutique

Le traitement de la maladie de Pompe associe un TES par alpha-alglucosidase à une prise en charge symptomatique.

■ Dans les formes infantiles :

Dès le diagnostic 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, assistance ventilatoire et nutritionnelle,... 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 et respiratoires. 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.

- **Dans toutes les situations** et en accord avec le protocole national de diagnostic et de soins (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 parents, 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).

■ Place de la spécialité 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.

Données cliniques

- L'évaluation de MYOZYME dans les formes infantiles 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.
 - o Dans la 1^{ère} étude, après 52 semaines de traitement, 15/18 patients, atteints d'une forme infantile classique de la maladie, non ventilés et âgés de moins de 6 mois, étaient en vie et sans assistance respiratoire. 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.
 - o Dans la 2^{ème} étude, après 104 semaines de traitement 14 patients étaient en vie sur les 21 atteints d'une forme infantile classique ou atypique inclus. Ils étaient alors âgés de 34,7 à 80,3 mois. La moitié des patients sans aucune assistance respiratoire à l'inclusion, le sont restés après 104 semaines de traitement. 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.
- Les données de suivi de ces études confirment l'impact positif sur la survie globale des patients. En revanche, aucune donnée ne documente l'impact de MYOZYME sur la qualité de vie et sur l'évolution du handicap à long terme liée à l'atteinte neurologique désormais clairement établie.
- L'évaluation de MYOZYME dans les formes tardives 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 vitale forcée en position assise (+1,25% de la valeur théorique versus -2,3%).
- Les données de suivi à long terme (jusqu'à 10 ans) des patients atteints d'une forme tardive de la maladie sont issues du « 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.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par MYOZYME est :
 - o important dans les formes infantiles de la maladie ;
 - o faible dans les formes tardives de la maladie.
- MYOZYME apporte une amélioration du service médical rendu**:
 - o modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique des formes infantiles de la maladie de Pompe ;
 - o mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique des formes tardives de la maladie de Pompe.
- Avis favorable au maintien de la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 22 mars 2017 (CT-15569)
disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »