

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : Myozyme

Indication(s) du médicament concernées (sur le site de la HAS) : traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de forme tardive de la maladie de Pompe.

Nom et adresse de l'association : **AFM-Téléthon**. 1, rue de l'Internationale – 91 000 EVRY

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

La maladie de Pompe, également appelée glycogénose de type 2, est une maladie de surcharge lysosomale. C'est une forme grave de myopathie qui provoque une forte altération des muscles squelettiques et cardiaques. A ce titre, elle entre directement dans l'objet social de notre association.

L'AFM-Téléthon a développé un réseau d'une centaine de Référents de Parcours de Santé, professionnels de proximité, spécialisés dans l'accompagnement à l'autonomie en santé des malades neuromusculaires. Les RPS de l'AFM-Téléthon accompagnent au quotidien des personnes atteintes de maladie de Pompe et leurs familles.

Ils interviennent aux cotés de 71 malades concernés par cette maladie, ce qui représente une part significative des malades français (36 hommes, 35 femmes ; 11 de moins de 20 ans, 8 entre 20 et 39 ans, 26 entre 40 et 59 ans, 26 de plus de 60 ans).

C'est sur la base de cette connaissance et de notre expérience d'association de malades que nous contribuons à l'évaluation de la HAS.

La HAS n'a pas communiqué le motif de réévaluation de ce médicament, Nous le regrettons fortement car cela ne facilite pas notre contribution.

2. Impact de la maladie / état de santé

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

La maladie de Pompe est une maladie chronique et évolutive dont le cumul des caractéristiques génère de réelles complexités tant pour les malades et leurs aidants que pour le développement de thérapeutiques.

Elle est non seulement très rare mais de plus son expression est multi-systémique avec des atteintes très hétérogènes selon les personnes. Pour les formes les plus tardives, la diversité des tableaux cliniques est souvent source d'une errance diagnostique de plusieurs années avant qu'un nom puisse être posé sur la maladie.

La forme infantile précoce est particulièrement grave et fulgurante. En l'absence de traitement, elle conduit à un décès avant la fin de la première année de vie. Mais les autres formes, bien que d'évolution possiblement beaucoup plus lente, n'en sont pas moins graves.

Les effets de la maladie peuvent commencer à se manifester à tout âge. Quelle que soit sa forme, son évolution vers des incapacités importantes est en l'absence de traitement inexorable. Globalement, plus la maladie se déclare tôt, plus le pronostic est sévère, mais ce n'est cependant pas toujours le cas.

Les atteintes sont multiples et progressives mais les conséquences musculaires et surtout respiratoires sont majeures. Le recours au fauteuil roulant électrique et à la trachéotomie peuvent concerner des malades de tout âge.

Les conséquences des évolutions invalidantes sur la vie quotidienne s'aggravent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, dégradant progressivement et fortement la qualité de vie de la personne malade et de son entourage. A tout stade de la maladie, les personnes se plaignent fréquemment de douleurs et d'une grande fatigabilité qui contribuent également à la dégradation de leur qualité de vie.

Concernant l'incidence et la prévalence, les participants au registre français de la maladie de Pompe écrivent: « en mars 2019, un total de 197 patients ont été enregistrés dans le registre français, dont 158 traités». (C Semplicini et al : Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. J Inher Metab Dis. Nov 2020). Cette même publication cite une prévalence à la naissance d'une naissance sur 69 927.

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients?

Au-delà de la prise en charge symptomatique, et notamment de la kinésithérapie qui concerne pratiquement tous les malades, Myozyme est le seul traitement existant pour cette maladie.

Plusieurs développements thérapeutiques sont en cours concernant des enzymes de substitution ainsi qu'une thérapie génique. Mais pour l'instant aucun autre traitement que le Myozyme n'est accessible pour tous les patients.

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

Bien entendu, les malades souhaiteraient pouvoir disposer de traitements pouvant guérir en supprimant tous les effets de la maladie. Mais tout ralentissement de la vitesse de dégradation est déjà un gain précieux. Et un arrêt de l'évolution de la maladie représente une avancée considérable.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Et même si pour certains les effets positifs sont temporaires ils n'en sont pas moins réels. Retarder le recours à l'utilisation d'un fauteuil de plusieurs mois ou années, c'est autant d'autonomie et de liberté gagnée. Pouvoir continuer à s'habiller, à se laver ou à manger seul pendant plus longtemps que ce que la maladie avait programmé, c'est autant de liberté préservée. Plus les effets de la maladie sont avancés plus l'évitement de la perte d'un geste ou d'une fonction est important.

Les attentes des malades sont aussi d'avoir un traitement dont les modalités d'administrations soient simples, peu contraignantes et à domicile.

Dans le cadre d'essais cliniques pour des maladies musculaires, la mesure de la préservation de gestes qui dans la vie quotidienne comptent le plus pour les patients, n'a jusqu'à présent que peu été réalisée. Le test de marche à 6 minutes et la mesure de la fonction respiratoire (CVF) ont été les principaux tests de références validés par les agences réglementaires. On sait que ces critères de jugement sont mal adaptés pour juger facilement de l'impact d'un traitement sur l'évolution d'une maladie musculaire hétérogène et lentement évolutive.

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation?

L'administration de ce médicament est particulièrement contraignante. Pour les malades que nous connaissons il s'agit le plus souvent de consacrer une journée entière tous les 15 jours pour se rendre à l'hôpital (avec des temps de transports parfois élevés), y subir des attentes interminables et passer trois à quatre heures sous perfusion. En France, les possibilités de perfusion à domicile sont rares et il est regrettable qu'elles ne puissent pas se généraliser.

Au-delà des premières injections de mise sous traitement, et en l'absence de comorbidités particulières, il n'est pas compréhensible que le traitement ne puisse être disponible à domicile.

L'administration de ce médicament est très contraignante et impactant sur la vie des personnes. Et pourtant, à notre connaissance, l'observance, est particulièrement élevée ce qui témoigne de l'intérêt des patients.

En France, lors du premier confinement de 2020, certaines perfusions de Myozyme ont dû être reportées afin de ne pas faire venir à l'hôpital ces patients à haut risque de forme graves de Covid19. Les conséquences négatives de ces reports ont été réelles pour de nombreux patients. Confronté à la même situation une équipe allemande a récemment publié une analyse où les trois quarts des patients témoignaient d'un impact négatif (S Wenninger et al. The impact of interrupting enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease – J Neurology Feb 2021).

4.2 Si vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

Une étude prospective menée aux Pays-Bas et en France a suivi 30 malades qui avaient débuté le traitement avec Myozyme lors de la phase pivotale de l'essai, ou son extension, entre 2005 et 2008 (forme tardive de la maladie). (L Harlaar et al : Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. Neurology, 2019;93).

Les principaux paramètres suivis étaient la distance de marche en 6 minutes, la force musculaire (échelle MRC) et la fonction pulmonaire (CVF). La durée médiane de suivi a été de 10 ans. Au début de l'étude, la valeur moyenne du périmètre de marche était de 49% de la valeur prédite et a décru de 22% à 10 ans. La fonction pulmonaire était de 54% de la valeur prédite et a décru de 11% à 10 ans.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Au niveau individuel, 93% des patients avaient un bénéfice initial du traitement. Suivant le paramètre mesuré, 35% à 63% connaissaient un déclin après 3 à 5 ans de traitement. Après 10 ans de traitement, 52% avaient un périmètre de marche ou une fonction pulmonaire supérieure ou égale à la valeur enregistrée lors de l'entrée dans l'étude. La variation inter-individuelle était forte.

Le PNDS demande que la discussion de la poursuite ou de l'arrêt du traitement fasse l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire réunissant les praticiens ayant en charge le patient et l'équipe du Centre de Référence/Compétences afin de confronter l'ensemble des données techniques mais aussi éthiques nécessaires et soumises au groupe d'experts du comité d'évaluation du traitement de la maladie de Pompe (CETP). L'avis du patient est intégré dans cette réflexion.

Sur la base de 10 ans d'expérience, un consensus européen sur l'initiation et l'arrêt du traitement enzymatique substitutif par Myozyme chez les adultes souffrant de la maladie de Pompe a été publié en 2017 (AT van der Ploeg et al : European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. Eur J Neurol. 2017; 24(6)).

Dans les critères d'initiation du traitement, sont retenus par exemple ceux liés au caractère symptomatique de la maladie (faiblesse des muscles squelettiques et/ou troubles respiratoires) et aux fonctions musculo-squelettique et respiratoire résiduelles du patient (considérées comme fonctionnelles et permettant un maintien ou une amélioration clinique de celui-ci). Dans les critères d'arrêt du traitement, on note par exemple les concentrations sériques élevées en anticorps anti-alglucosidase alpha, neutralisant considérablement l'effet du traitement, et l'absence d'amélioration ou de stabilisation des symptômes musculaires et/ou respiratoires dans les 2 ans suivant l'initiation du traitement.

Ces informations montrent l'intérêt que les patients peuvent tirer du traitement à long terme et le rôle important joué par la concertation pluridisciplinaire pour la poursuite du traitement, aidés par des recommandations européennes.

6. Synthèse de votre contribution

La HAS n'a pas communiqué le motif d'évaluation du médicament, ce que nous regrettons.

La maladie de Pompe est une maladie très rare. Elle peut se déclarer à tout âge. **En l'absence de traitement, quelle que soit sa forme, son évolution vers des incapacités importantes est inexorable.** Les atteintes sont multiples et progressives mais les conséquences musculaires et surtout respiratoires sont majeures. Le recours au fauteuil roulant électrique et à la trachéotomie peuvent concerner les malades à différents âges. Quel que soit le stade de la maladie, les personnes se plaignent fréquemment de douleurs et d'une grande fatigabilité qui contribuent aussi à la dégradation de leur qualité de vie.

Pour les patients concernés, une amélioration est importante mais un ralentissement de la vitesse de dégradation d'une fonction est déjà un gain précieux. La préservation d'un geste est d'autant plus valorisée que la maladie progresse. Elle est malheureusement peu mesurée dans les essais qui se concentrent sur le test de marche à 6 minutes et la mesure de la fonction respiratoire.

Alors que l'administration de ce médicament est particulièrement contraignante, les malades que nous suivons ont **une observance très forte du traitement.**

Des études avec un recul de 10 ans sur les formes tardives montrent une amélioration les premières années puis un déclin « en moyenne » sur les paramètres de marche, de force musculaire, et de fonction pulmonaire. Après 10 ans de traitement, plus de la moitié des patients a néanmoins une

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

distance de marche ou une fonction pulmonaire supérieure ou égale à la valeur enregistrée lors de l'entrée dans l'étude.

Dans la durée, la variabilité de réponse à ce traitement est très forte d'un individu à l'autre. Les moyennes statistiques qui résultent des essais, **cachent donc des réalités très différentes.** L'intérêt à long terme de ce traitement est fort pour les patients chez qui l'effet ne décline pas fortement au bout de quelques années.

En France, conformément aux modalités prévus dans le PNDS et préconisées par la Commission de transparence, la poursuite ou l'arrêt du traitement par Myozyme fait l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale. Les experts s'appuient notamment sur des recommandations issues d'un consensus européen sur l'initiation et l'arrêt du traitement.

Ce dispositif doit permettre d'arrêter le traitement pour les patients chez qui le traitement n'est pas ou n'est plus efficace et utile.

L'évaluation du SMR et de l'ASMR de ce traitement particulier **ne doit pas se faire sur des moyennes statistiques incluant des patients qui ne devraient pas poursuivre le traitement sur le long terme. Elle doit prioritairement prendre en compte l'intérêt des patients qui sur des longues durées doivent poursuivre le traitement car ils bénéficient d'effets positifs.** Un mauvais SMR ou un trop faible SMR ne doivent avoir pour conséquence d'exclure du traitement les patients qui en tirent sur le long terme de réels bénéfices.

Il est important de souligner qu'il **n'existe aujourd'hui aucune alternative thérapeutique** pour cette maladie grave. Les essais en cours d'autres traitements ne permettent pas d'envisager à très court terme d'avancées majeures.