

Décision n 2022.0330/DC/SEM du 29 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité NEXVIADYME

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 29 septembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité NEXVIADYME ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE pour la spécialité NEXVIADYME, reçue le 28 juin 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 4 juillet 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 21 septembre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament NEXVIADYME, dans l'indication « pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) en cas d'échec à l'αglucosidase alfa », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Il s'agit d'une maladie héréditaire chronique et évolutive qui réduit progressivement les capacités fonctionnelles et diminue l'espérance de vie du patient. La maladie est à l'origine d'un handicap moteur avec un impact sur toutes les dimensions de la vie : professionnelle, familiale, sociale.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.
- Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge dans les formes tardives dans une étude de non-infériorité de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle ainsi que dans les formes infantiles dans une étude multi cohortes. Le plan de développement est jugé adapté au regard de la spécificité de la pathologie malgré l'absence de supériorité démontrée de NEXVIADYME par rapport au MYOZYME dans

la population adulte, et l'existence d'une cohorte pédiatrique comparative dans l'étude de phase II mini-COMET reposant sur des critères d'efficacité exploratoires uniquement. Il comble un besoin thérapeutique non couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

NEXVIADYME 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

B/1

du laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE

dans l'indication « traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) en cas d'échec à l'aglucosidase alfa ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 29 septembre 2022

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****avalglucosidase alfa****NEXVIADYME 100 mg,****poudre pour solution à diluer pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 21 septembre 2022**

- **Maladie de Pompe**
- **Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) en cas d'échec à l'alglucosidase alfa.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Indication	3
3. Posologie et mode d'administration	3
4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	4
4.2 Existence de traitements appropriés	5
4.3 Mise en œuvre du traitement	6
4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	6
4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	6
5. Conclusions de la Commission	14
6. Recommandation de la Commission	15
7. Informations administratives et réglementaires	15
8. Annexes	16

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de NEXVIADYME 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (avalglucosidase alfa) dans l'indication « *pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) en cas d'échec à l'alglucosidase alfa* », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

L'avalglucosidase alfa est une alpha-glucosidase acide recombinante humaine (rhGAA) qui fournit une source exogène de GAA. L'avalglucosidase alfa est le résultat d'une modification de l'alglucosidase alfa (principe actif de la spécialité MYOZYME) avec notamment une conjugaison de 7 structures d'hexamannose.

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) a fait l'objet d'ATU nominatives depuis le 11 juin 2020 puis d'une ATU de cohorte octroyée le 17 juin 2021, débutée le 6 octobre 2021 dans la même indication que celle sollicitée pour l'accès précoce. 45 patients ont bénéficié d'une ATU de cohorte au 20 juillet 2022 (32 patients dans la forme tardive de la maladie de Pompe, 13 patients dans la forme infantile), dont 20 avaient déjà bénéficié d'une ATU nominative.

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 24 juin 2022 dans une indication plus large, à savoir « *dans le traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide)* ».

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée auprès de la Commission de la Transparence.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) en cas d'échec à l'alglucosidase alfa.

Le périmètre de l'indication sollicitée pour l'accès précoce est plus restreint que l'indication validée par l'AMM.

3. Posologie et mode d'administration

« Le traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) 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 ou neuromusculaires héréditaires.

Posologie

Les patients peuvent recevoir une prémédication d'antihistaminiques, antipyrétiques, et/ou corticoïdes pour prévenir ou réduire les réactions allergiques.

La posologie recommandée est de 20 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines.

[...]

Mode d'administration

Les flacons de NEXVIADYME sont exclusivement destinés à un usage unique et le médicament doit être administré en perfusion intraveineuse. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de NEXVIADYME (aval-glucosidase alfa) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La maladie de Pompe, ou glycogénose de type II, est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive, due à un déficit en alpha-1,4-glucosidase acide (α -GAA) ou maltase acide¹. Le déficit en GAA (partiel ou complet) entraîne une surcharge glycogénique dans les lysosomes, à l'origine de dommages cellulaires irréversibles affectant principalement les muscles squelettiques et respiratoires, le myocarde et le foie.

La prévalence de la maladie de Pompe varie entre 1/14 000 et 1/300 000 selon les groupes ethniques. Selon la contribution de l'association de patients, en mars 2019, un total de 197 patients ont été enregistrés dans le registre français de la maladie de Pompe, dont 158 patients traités. La maladie présente un large spectre clinique, allant d'une forme à révélation précoce, rapidement progressive (forme infantile), à une forme à révélation tardive, d'évolution plus lente (formes tardives juvénile et adulte).

Dans la forme infantile, les symptômes apparaissent classiquement dans les 6 mois qui suivent la naissance, voire dès la période anténatale ; ils associent une hypotonie majeure, une cardiomyopathie hypertrophique sévère, une hyporéflexie, une macroglossie et fréquemment une hépatomégalie. Dans la plupart des cas, en l'absence de traitement spécifique, le décès survient par insuffisance cardiaque et/ou respiratoire avant que l'enfant n'atteigne l'âge de 2 ans.

Dans la forme tardive de la maladie (qui représente plus de 85% des patients en France), le déficit enzymatique est partiel. La maladie, qui se caractérise essentiellement par un phénotype myopathique associé à une insuffisance respiratoire restrictive, présente une grande hétérogénéité d'évolution clinique en termes de sévérité et de délai d'expression clinique du déficit ; les symptômes peuvent apparaître dès la petite enfance et jusqu'à l'âge adulte. L'évolution clinique de la forme tardive associe une faiblesse musculaire proximale prédominant à la ceinture pelvienne, une atteinte des muscles axiaux, et un trouble ventilatoire restrictif par atteinte des muscles respiratoires. Des douleurs à type de myalgies, crampes ou lombalgies, ainsi que la fatigue sont des manifestations fréquentes. L'évolution de la forme tardive de la maladie entraîne une aggravation progressive des déficiences motrices et respiratoires puis une perte d'autonomie (fauteuil roulant, assistance respiratoire). La contribution de l'association de patients souligne que 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.

¹ Filières de Santé Maladies Rares FILNEMUS et G2M. Protocole national de diagnostic et de soins. PNDS. Maladie de Pompe. Juillet 2016.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Le traitement spécifique de la maladie de Pompe repose sur une enzymothérapie substitutive^{2,3}. La spécialité MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (alglucosidase alpha) est la seule enzyme de substitution disposant d'une AMM dans la maladie de Pompe⁴. Le traitement doit être débuté le plus tôt possible chez tout enfant ayant un diagnostic confirmé de forme infantile de la maladie. Le traitement est indiqué pour tout patient symptomatique. Pour les patients asymptomatiques, la décision thérapeutique doit être discutée au cas par cas de façon multidisciplinaire avec les experts du Comité d'Evaluation Thérapeutique de la maladie de Pompe (CETP). Certaines recommandations indiquent qu'un traitement peut être envisagé chez des patients présymptomatiques avec des résultats anormaux d'imagerie musculaire ou de biopsie. Mais il n'existe pas encore de biomarqueurs prédictifs de l'évolution de la maladie.

Tous les patients, traités ou non, doivent faire l'objet d'un suivi régulier. Selon les recommandations du consensus européen, l'arrêt du traitement doit être envisagé dans les cas suivants :

- le patient souffre de réactions sévères liées à la perfusion, qui ne peuvent être correctement prises en charge,
- des titres d'anticorps élevés interférant avec l'effet du TES de manière significative sont détectés,
- le patient souhaite arrêter le traitement,
- le patient a une autre maladie grave à un stade avancé pour laquelle un traitement de maintien en vie est inapproprié,
- le patient ne se conforme pas aux perfusions régulières ou aux évaluations cliniques annuelles,
- rien n'indique que la fonction musculaire squelettique et/ou la fonction respiratoire évaluées cliniquement se soient stabilisées ou améliorées au cours des 2 premières années après l'instauration du traitement.

L'analyse de la littérature ne permet pas de définir clairement les critères d'arrêt du traitement. La décision d'arrêt doit être pesée car une interruption du traitement pourra s'accompagner d'une dégradation de l'état clinique du patient qui ne sera que partiellement freinée par la reprise ultérieure du traitement. La reprise de l'enzymothérapie substitutive pourra être envisagée si la progression de la maladie semble s'accélérer après l'arrêt du traitement. La décision collégiale de la poursuite ou de l'arrêt du traitement requiert l'approbation d'un centre de référence ou d'un centre de compétences, voire celle du CETP.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) en cas d'échec à l'alglucosidase alfa.

4.2.2.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament ayant l'AMM dans cette indication.

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds_-_maladie_de_pompe.pdf

³ Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, 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):768-e31

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence MYOZYME. 17 novembre 2021.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les traitements symptomatiques incluent des traitements à visée cardiologique (non systématiques dans les formes tardives), à visée respiratoire (prévention et traitement des affections respiratoires, ventilation non invasive ou invasive, kinésithérapie ventilatoire et désencombrement mécaniquement assisté si nécessaire), à visée motrice (kinésithérapie de prévention des rétractions, de maintien des amplitudes articulaires, massages trophiques et antalgiques ; prévention de l'ostéopénie d'immobilisation ; prise en charge symptomatique ORL ; maintien d'un bon état nutritionnel (alimentation entérale par sonde nasale ou gastrostomie si nécessaire)).

→ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

En l'absence de comparateur cliniquement pertinent à NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), il n'existe pas de traitement approprié.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) constitue une nouvelle modalité de prise en charge des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) en cas d'échec à l'avalglucosidase alfa, indication pour laquelle le besoin est non couvert et dans laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

4.5.2 Données disponibles

4.5.2.1 Efficacité

→ Formes tardives de la maladie de Pompe

Etude clinique : COMET

La demande d'inscription de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) repose sur l'étude de phase III (**COMET**) de non-infériorité par rapport à l'alglucosidase alfa réalisée chez des patients naïfs de tout traitement spécifique, en double aveugle (période de 49 semaines), comparative versus MYOZYME (alglucosidase alfa).

Au total, 100 patients ont été randomisés dans l'étude, 51 patients dans le groupe avalglucosidase alfa (AVAL = NEXVIADYME) et 49 patients dans le groupe alglucosidase alfa (ALGLU = MYOZYME).

Suite à la période d'analyse de 49 semaines, les patients pouvaient poursuivre l'étude via une période d'extension en ouvert pouvant aller jusqu'à 144 semaines durant laquelle l'ensemble des patients recevaient de l'avalglucosidase alfa. L'ensemble des patients du groupe AVAL et 44/49 patients du groupe ALGLU sont entrés dans la période d'extension en ouvert.

L'âge moyen des patients était d'environ 48 ans. Les patients âgés de plus de 45 ans étaient majoritairement représentés (n=27 ;52,9% dans le groupe AVAL, n=30 ;61,2% dans le groupe ALGLU).

L'âge au moment du diagnostic, et l'âge au moment des premiers symptômes était supérieur dans le groupe ALGLU que dans le groupe AVAL. De même, le délai moyen entre le diagnostic et la première perfusion du médicament à l'étude était plus important dans le groupe ALGLU (26,52 (59,86) mois versus 15,60 (32,06) mois).

A l'inclusion, la capacité vitale forcée (CVF)⁵ [% de la valeur prédite] médiane dans le groupe ALGLU est plus faible que dans le groupe AVAL (60,8% versus 65,5%). La distance médiane de marche parcourue au test de 6 minutes est plus faible dans le groupe ALGLU (387m versus 415,7m).

Le critère de jugement principal était l'évolution de la CVF entre l'inclusion et la semaine 49.

Dans la population ITTm, la variation moyenne des moindres carrés de la CVF prédite a été de 2,89 (0,88) % dans le groupe AVAL et de 0,46 (0,93) % dans le groupe ALGLU après 49 semaines de traitement, **soit une différence entre les deux groupes de 2,43 (1,29) % (IC_{95%} [-0,13 ; 4,99]), p=0,0074.**

La non-infériorité de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa a été démontrée puisque la borne inférieure de l'IC_{95%} a été supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (-1,1%).

Ce résultat a été confirmé dans la population PP, avec une différence de 2,69 (1,38) % (IC_{95%} [-0,06 ; 5,44]), p = 0,0076.

A la semaine 49, une amélioration de la CVF ≥ 15 % par rapport à l'inclusion a été observée chez 10 patients (19,6 %) versus 3 patients (6,1 %) respectivement dans les groupes avalglucosidase alfa et alglucosidase alfa.

En revanche, la supériorité de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa n'a pas été démontrée.

⁵ Quantité maximale d'air expiré après avoir inspiré le plus profondément possible.

A titre exploratoire, une analyse complémentaire a été réalisée à la semaine 97 (période d'extension en ouvert, tous les patients traités par avalglucosidase alfa). De plus, des mesures de CVF ont été réalisées jusqu'à la semaine 145. Les figures présentant l'évolution du CVF sont en annexe de ce document.

La séquence hiérarchisée initialement prévue pour les critères de jugement secondaires n'a pas eu lieu étant donné que la supériorité de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) par rapport à MYOZYME (alglucosidase alfa) n'a pas été démontrée. De ce fait, ces derniers sont exploratoires.

Les résultats sur les critères secondaires de jugement sont donnés uniquement à titre d'information mais ne peuvent être considérés comme démonstratifs.

	Groupe (N = 51)	AVAL	Groupe (N = 49)	ALGLU
Evolution de la distance parcourue entre l'inclusion et la semaine 49 en mètres				
Variation moyenne	32,21		2,19	
ET	9,93		10,40	
Evolution de la distance parcourue entre l'inclusion et la semaine 49 en % de la valeur prédite				
Variation moyenne	5,02		0,31	
ET	1,54		1,62	

Données d'utilisation : registre national de la Maladie de Pompe

Le laboratoire a fourni des données issues du registre national français de la maladie de Pompe en date du 09/09/2022. Le rapport fourni a concerné les patients adultes et pédiatriques, considérés en échec à MYOZYME (alglucosidase alfa) par le médecin spécialiste, et ayant bénéficié d'au moins 6 mois de traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) au 30 juin 2022 dans le cadre d'une ATU.

Au total, 15 patients atteints de la forme tardive (LOPD) disposaient de données. Tous avaient bénéficié d'au moins 6 mois de traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), à l'exception de 3 patients avec 5 mois de suivi.

A l'instauration du traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), les patients avaient un âge médian de 55 ans [30 – 85 ans].

Tous les patients (n=15) recevaient MYOZYME (alglucosidase alfa) à la posologie de l'AMM. La durée médiane d'exposition à MYOZYME (alglucosidase alfa) était de 135,7 mois [34,3 – 192,1 mois].

Suite au switch par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), tous les patients recevaient NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) à la posologie de l'AMM. Parmi les 12 patients pour lesquels l'information était disponible, 11 avaient une atteinte respiratoire. Parmi les 14 patients pour lesquels l'information était disponible, 6 nécessitaient une ventilation non invasive, et 8 ne nécessitaient aucun support ventilatoire.

La mesure de la CVF n'est disponible que pour 5 patients. A l'instauration du NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), la valeur médiane était de 68% [13-115%].

En termes d'atteinte motrice, 9 patients nécessitaient une aide à la mobilité (cane et/ou fauteuil roulant intermittent), et un patient était en fauteuil roulant permanent.

L'évolution individuelle de la CVF des patients LOPD est présentée dans la figure ci-dessous :

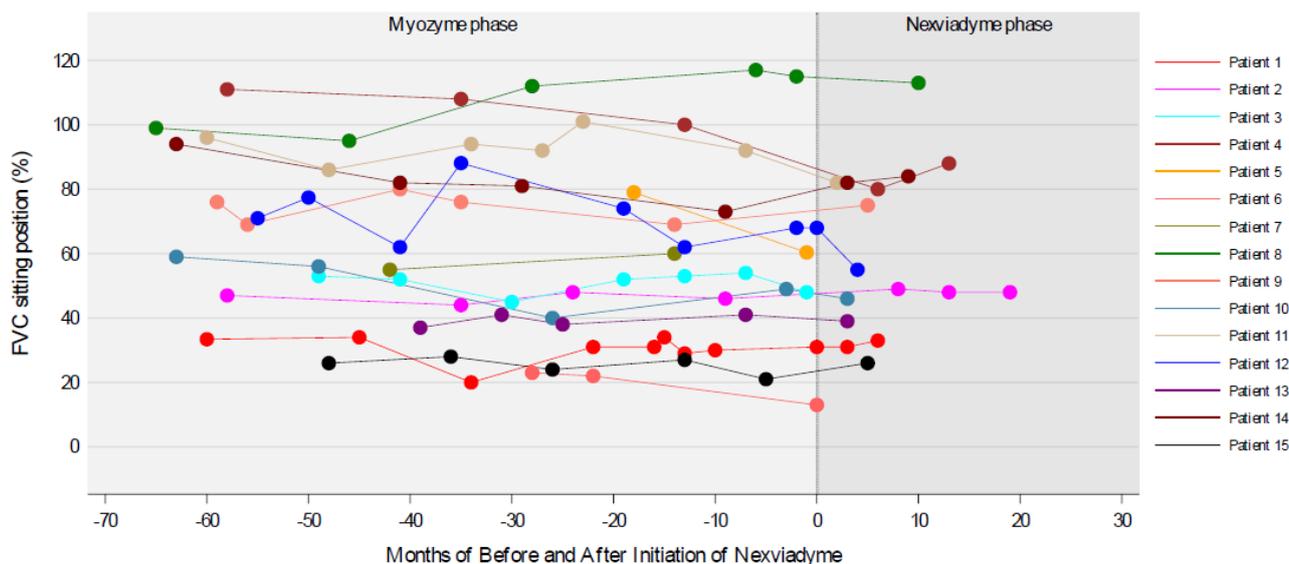
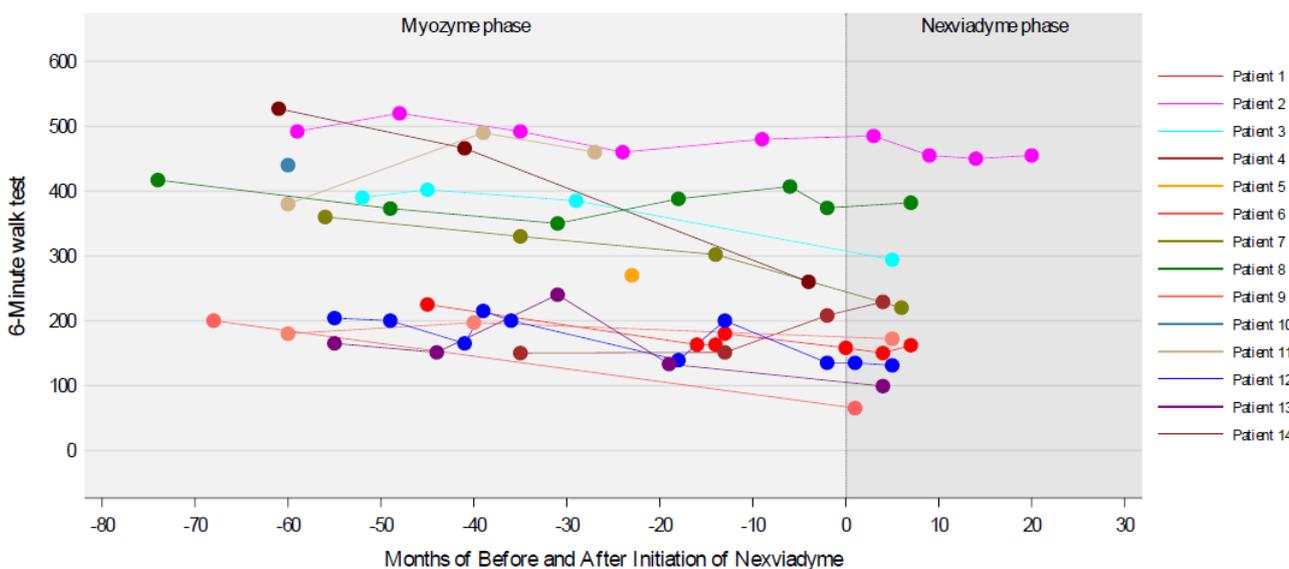


Figure 1 : Evolution de la CVF chez les patients LOPD sous MYOZYME et après passage sous NEXVIADYME

Concernant l'évolution de l'atteinte motrice, chez les 12 patients ayant à la fois des données de base-line et de suivi (3 données manquantes), la capacité de marche est restée stable au cours du suivi. Aucun nouveau patient n'a eu recours à une aide à la mobilité.



un déclin clinique (cohorte 1 et 2) ou une réponse sous-optimale au traitement (cohorte 3, comparative versus MYOZYME (alglucosidase alfa)).

Au total, 22 patients ont été inclus : 6 dans la cohorte 1, 5 dans la cohorte 2, 11 dans la cohorte 3 (dont 5 dans le groupe avalglucosidase alfa et 6 dans le groupe alglucosidase alfa).

L'âge médian des patients à l'inclusion était 8,2 ans dans la cohorte 1, de 9,8 ans dans la cohorte 2, de 8 ans dans le groupe avalglucosidase alfa de la cohorte 3 et de 3,6 ans dans le groupe alglucosidase alfa de la cohorte 3. Tous avaient une cardiopathie liée à la maladie, et les fonctions motrices étaient hétérogènes d'une cohorte à l'autre (dysfonctionnement moins sévère dans la cohorte 3).

Tous les patients (n=22) étaient pré-traités par MYOZYME (alglucosidase alfa) par une dose stable pendant au moins 6 mois immédiatement avant l'entrée dans l'étude.

Seule les 6 patients de la cohorte 1 étaient traités à la posologie initiale de l'AMM de l'avalglucosidase alfa (20mg/kg toutes les 2 semaines). Dans les deux autres cohortes, la posologie était de 40mg/kg toutes les 2 semaines⁶.

Les critères d'efficacité étaient secondaires et exploratoires. Une analyse intermédiaire en date du 28 juin 2021 a été réalisée après 145 semaines de suivi.

A titre informatif, voici les résultats des critères secondaires exploratoires :

Variation moyenne (EC) des critères d'efficacité	Cohorte 1 N=6	Cohorte 2 N=5	Cohorte 3	
			Groupe Avalglucosidase alfa (N=5)	Groupe Alglucosidase alfa (N=6)
Score total GMFM-88⁷, %				
Semaine 25	2,62 (9,33)	3,54 (5,46)	4,20 (4,32)	6,82 (3,34)
Semaine 97	5,05 (17,50)	0,94 (1,33)	4,32 (10,79)	9,85 (7,57)
Semaine 145	5,76 (18,64)	9,46 (22,19)	-	-
Score total QMFT⁸, points				
Semaine 25	-0,17 (4,45)	3,20 (4,55)	4,25 (3,30)	5,17 (4,54)
Semaine 97	0,50 (6,89)	2,33 (8,74)	4,00 (6,48)	7,17 (7,36)
Semaine 145	1,50 (8,26)	4,20 (11,76)	-	-

Le test de marche 6-MWT n'a pu être réalisé que chez 12 patients. Après 25 semaines de traitement, une amélioration de la distance parcourue a été observée chez les patients traités par avalglucosidase alfa 40 mg (cohorte 2 : +5,60 % ; cohorte 3 groupe AVAL +3,17 %) tandis que les patients traités par avalglucosidase alfa 20 mg ou par alglucosidase alfa ont eu une diminution (respectivement -6,68 % et -3,64 %).

Données d'utilisation : registre national de la Maladie de Pompe

⁶Cf RCP du médicament « Pour les patients IOPD qui présentent une absence d'amélioration ou une réponse insuffisante des fonctions cardiaque, respiratoire et/ou motrice pendant le traitement à 20 mg/kg, une augmentation de la dose à 40 mg/kg toutes les deux semaines doit être considérée en l'absence de problèmes de tolérance ».

⁷ Evaluation de la performance de l'enfant selon 5 dimensions, 88 items : coucher et rouler, s'asseoir, ramper et s'agenouiller, se tenir debout et marcher/courir/sauter.

⁸ Quick motor function test : test rapide de la fonction motrice. 16 items cotés de 0 à 4 - score total de 0 à 64

Le laboratoire a fourni les données concernant 10 (40%) patients atteints de la forme infantile (IOPD) pour lesquels des données étaient disponibles.

A l'instauration du traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), les patients avaient un âge médian de 6,5 ans [1 an –13,2 ans] et 60% étaient de sexe masculin.

La posologie de MYOZYME (alglucosidase alfa) correspondait à celle de l'AMM pour 3/10, et était plus élevée pour les autres patients. La durée médiane d'exposition à MYOZYME (alglucosidase alfa) était de 28,7 mois [7,4 - 188,8 mois].

Suite au switch par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), 4 patients (40%) sont actuellement traités à la posologie de l'AMM (20mg/kg/2 semaines), 4 patients (40%) à une posologie de 20mg/kg/semaine et 2 patients (20%) à une posologie de 40mg/kg/2 semaines.

Une atteinte respiratoire était présente chez 8 patients, 5 patients ne nécessitaient aucune aide respiratoire, et les 5 autres avaient une ventilation non invasive (N=4) ou une ventilation invasive.

La mesure de la CVF n'est disponible que pour 3 patients (mesure réalisable que chez les enfants de plus de 6 ans). A l'instauration du NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), la valeur médiane était de 58% [54-73%].

En termes d'atteinte motrice, 3 patients ne marchaient pas encore car trop jeunes, 2 patients étaient en fauteuil roulant permanent, 3 patients nécessitaient une canne et un fauteuil de façon intermittente, et 2 patients ne nécessitaient d'aucune aide.

Le test de marche de 6 minutes et la mesure de la fonction motrice n'ont concerné que très peu de patients et les résultats ne seront pas décrits.

Une atteinte cardiaque, spécifique de la forme IOPD de la maladie de Pompe, était présente chez 4/7 patients pour lesquels la donnée était disponible à l'initiation du traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa).

L'évolution individuelle de la CVF des patients IOPD est présentée dans la figure ci-dessous :

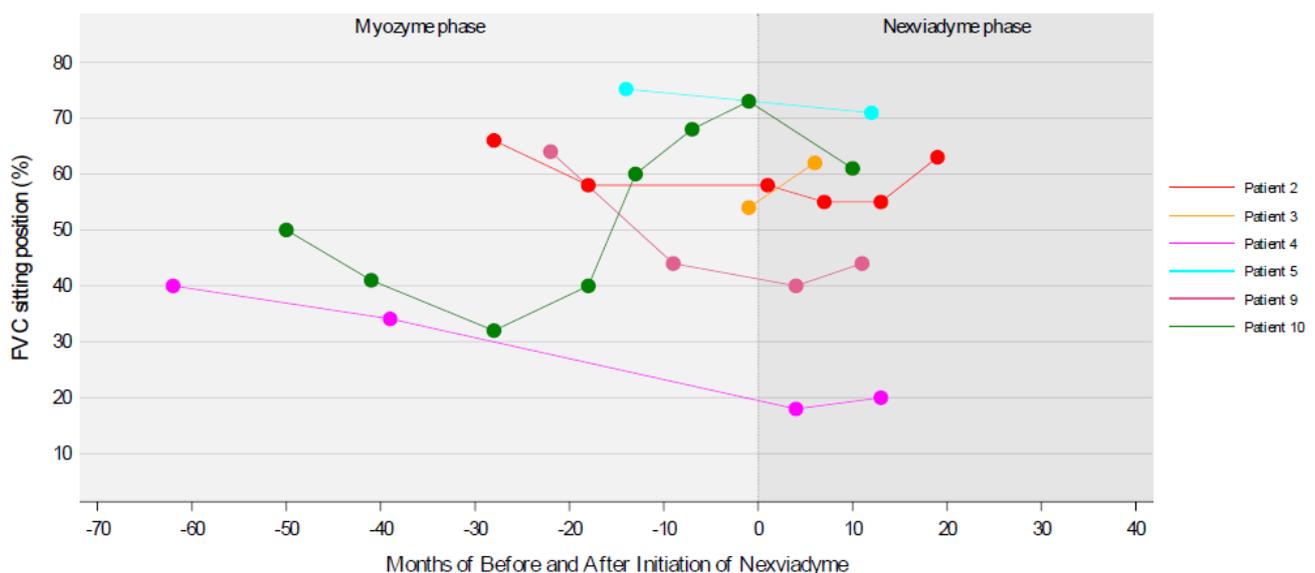


Figure 3 : Evolution de la CVF chez les patients IOPD sous MYOZYME et après passage sous NEXVIADYME

Concernant le développement moteur, une dégradation progressive des patients sous MYOZYME (alglucosidase alfa) a été observé (en particulier deux patients ont perdu la capacité de marcher et de

se tenir debout à 96 et 164 mois respectivement). Sous NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), avec un recul de quelques mois, aucun nouveau patient n'a perdu la station debout.

4.5.2.2 Tolérance

Le laboratoire a fourni les données poolées de 4 études cliniques ayant évalué l'avalglucosidase alfa :

- L'étude de phase III COMET et l'étude de phase I/II NEO-1 (et son extension NEO-Ext) dans les formes tardives de la maladie de Pompe ;
- L'étude de phase II Mini-COMET dans les formes infantiles de la maladie de Pompe.

La population de tolérance était donc composée de 138 patients, adultes (n=118) ou pédiatriques (n=20), ayant reçu au moins une dose d'avalglucosidase alfa.

La durée moyenne d'exposition à l'avalglucosidase alfa pour tous les patients était de 103,67 ± 89,13 semaines et l'exposition cumulée était de 274,2 patients-années.

Les EIAT les plus fréquemment rapportés (≥20 % pour tous les patients) étaient une rhinopharyngite (30,4 % [n=42]), des céphalées (27,5 % [n=38]), une diarrhée (25,4 % [n=35]), des douleurs dorsales (23,2 % [n=32]), une chute (21,7 % [n=30]) et des nausées (20,3 % [n=28]).

Au total, 35 patients (25,4 % [n=35]) ont présenté un ou plusieurs EIAT graves. **Les EIAT graves** rapportés par 2 patients ou plus ont été : pneumonie (n=5), détresse respiratoire (n=2), insuffisance respiratoire (n=2), frissons (n=2), et fièvre (n=2), et ptosis des paupières (n=2 patients pédiatriques). **Cinq (5) patients adultes naïfs de traitement ont présenté un ou plusieurs EIAT graves potentiellement liés au traitement par l'avalglucosidase alfa** (dont 3 dans l'étude COMET) : frissons/fièvre, détresse respiratoire/douleur thoracique, nausées, dyspnée, céphalée/décoloration de la peau/frissons/augmentation pression artérielle/ fièvre/ tachycardie/diminution de la saturation en oxygène.

Au total, 4 patients (2,9 %) dont 2 issus de l'étude COMET, ont présenté un ou plusieurs EIAT qui ont conduit à l'arrêt définitif de l'avalglucosidase alfa ; ces 4 patients étaient des adultes naïfs de traitement :

- EIAT considérés comme graves et reliés au traitement, de type détresse respiratoire et douleur thoracique ;
- EIAT non graves et reliés au traitement, d'hyperémie oculaire et d'érythème ;
- EIAT considéré comme grave et non relié au traitement, de type infarctus aigu du myocarde ;
- Déclaration de grossesse le jour 154 de l'étude.

Des réactions associées à la perfusion ont été rapportées chez 42 patients (30,4%), majoritairement sous forme de prurit et de rash et sont principalement survenues dans les 2h après le début de la perfusion.

Aucun cas d'événements compatibles avec des réactions à médiation immunitaire n'a été mis en évidence.

Chez les patients naïfs de tout traitement (n=61), 56 (94,9%) d'entre eux ont développé des anticorps anti-médicament (ADA) induits par le traitement et 2 patients avaient une réactivité ADA préexistante. Le délai médian de séroconversion était de 8,3 semaines. Chez les patients qui ont toléré le traitement, le délai médian de tolérance était de 53,4 semaines à partir du moment de la séroconversion. La majorité des patients (49 patients, 83,1 %) ont eu une persistance de la réponse.

Chez les patients prétraités (n=55), 40 d'entre eux étaient positifs pour les ADA en phase d'extension de l'étude COMET ou à l'inclusion dans l'étude NEO-Ext. Neuf (9) patients ont développé des ADA au

cours de l'étude. Parmi les 18 patients pédiatriques, 5 étaient séronégatifs à l'inclusion et ont développé des ADA.

4.5.3 Plan de développement

Les patients qui seront traités par l'avalglucosidase alfa seront inclus dans le registre français de la maladie de Pompe au même titre que les patients déjà traités par MYOZYME (alglucosidase alpha).

Une étude de phase IV d'extension, ouverte, multicentrique, française, porte sur la sécurité et l'efficacité à long terme chez des patients ayant précédemment participé à des études de développement de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) en France de l'AMM jusqu'au remboursement de l'avalglucosidase alfa en France.

Une étude de phase III (Baby-COMET), mono bras, ouverte, a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) chez des enfants âgés de moins de 1 an, naïfs de traitement, atteints de forme infantile (Fin prévue en décembre 2026).

4.5.4 Conclusion

Prenant en compte dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce post AMM :

- la nouvelle modalité de prise en charge que représente NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) dans une maladie grave et rare pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié ;
- la démonstration dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, d'une non-infériorité de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa en terme de variation de la CVF entre l'inclusion et la semaine 49 portant sur des patients atteints de la forme tardive de la maladie, les résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires suggérant un bénéfice de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) ;
- des données d'une étude multi cohortes portant sur des patients atteints de formes infantiles de la maladie (qui est une forme plus grave de la maladie que la forme tardive) qui ont montré une stabilisation des paramètres cardiaques ou musculaires, une absence de dégradation, alors que ces patients étaient préalablement traités par alglucosidase alpha et présentaient un déclin ou une réponse insuffisante sous ce premier traitement ;
- des données de l'ATU de cohorte qui suggèrent une stabilisation et une absence de dégradation des paramètres chez des patients préalablement traités par alglucosidase alpha et présentaient un déclin ou une réponse insuffisante sous ce premier traitement ;
- le profil de tolérance acceptable de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) ;
- au vu des résultats d'études cliniques disponibles avec NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) et du recul de l'expérience acquise avec MYOZYME (alglucosidase alpha), NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) semble avoir une efficacité au moins équivalente à celle de MYOZYME (alglucosidase alpha) et serait susceptible d'apporter un bénéfice supplémentaire aux patients prétraités en échec de leur traitement (avis d'experts).

et malgré :

- l'absence de supériorité démontrée de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) par rapport au MYOZYME (alglucosidase alpha), dans la population adulte, et l'existence d'une cohorte pédiatrique comparative dans l'étude de phase II mini-COMET reposant sur des critères d'efficacité exploratoires ;
- une quantité d'effet qui apparaît modeste avec des incertitudes sur l'efficacité à long terme de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) ;

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité.
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

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

- La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où :
 - Pour les formes tardives de la maladie de Pompe : il s'agit d'une maladie héréditaire chronique et évolutive qui réduit progressivement les capacités fonctionnelles et diminue l'espérance de vie du patient. Elle est à l'origine d'un handicap moteur avec un impact sur toutes les dimensions de la vie : professionnelle, familiale, sociale.
 - Pour les formes infantiles de la maladie de Pompe, ce sont les formes les moins fréquentes mais les plus sévères de la maladie. Leur évolution rapide engage le pronostic vital des enfants à court terme avec un décès survenant avant l'âge de 2 ans.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui a démontré son intérêt en matière d'efficacité vis-à-vis du standard de prise en charge dans les formes tardives dans une étude de non-infériorité de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle ainsi que dans les formes infantiles dans une étude multi cohortes. Le plan de développement est adapté et il comble un besoin thérapeutique non couvert.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) dans l'indication du « traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) en cas d'échec à l'avalglucosidase alfa ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

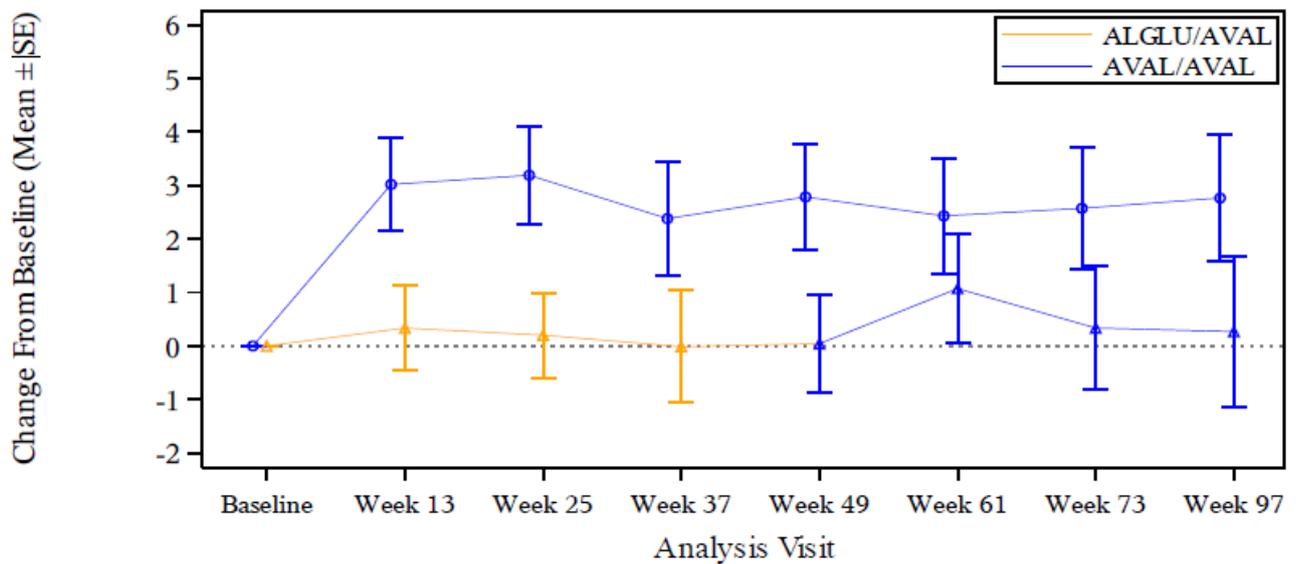
6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

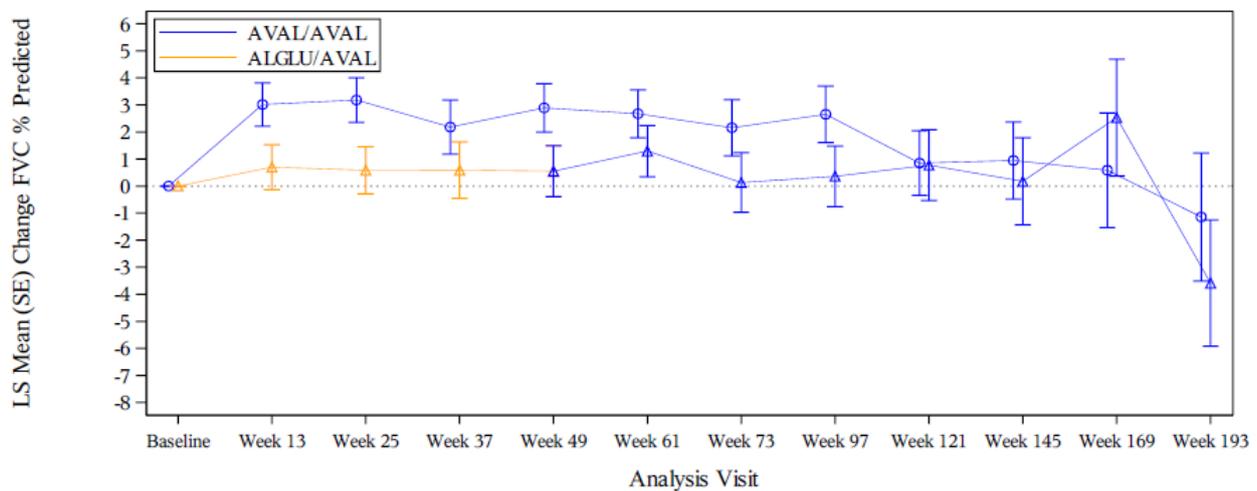
Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 4 juillet 2022 Date d'examen et d'adoption : 21 septembre 2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	AFM-Téléthon, Association Française contre les Myopathies (contribution écrite)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	NEXVIADYME 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion B/1 (CIP : 34009 302 406 0 1)
Demandeur	SANOFI AVENTIS FRANCE
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24 juin 2022 Plan de Gestion des Risques
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Les premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier.
Classification ATC	A16AB22 Enzymes

8. Annexes



ALGLU/AVAL	47	45	44	42	42	35	36	33
AVAL/AVAL	49	49	49	49	47	44	44	41

Figure 4 : Evolution de la CVF entre la baseline et la semaine 97 (étude COMET)



AVAL/AVAL	51	51	51	51	49	46	46	43	32	22	9	6
ALGLU/AVAL	47	47	45	44	43	37	38	35	25	16	9	7

Figure 5 : Evolution de la CVF entre la baseline et la semaine 193 (étude COMET)