
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament pour
une demande d'autorisation
d'accès précoce

Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.

Identité de l'association ou du groupe

Nom (sigle) : AFM-Téléthon, AFM. Association de malades et de leurs familles reconnue d'utilité publique - Association de patients agréée au niveau national. Agrément N2021RN0022 renouvelé par arrêté ministériel du 17 juin 2021 - L'AFM-Téléthon est dirigée par un Conseil d'administration constitué uniquement de malades ou parents de malades

Site internet : <https://www.afm-telethon.fr/>

Principales activités : Vaincre les maladies neuromusculaires grâce à la recherche et au développement de nouvelles thérapeutiques. Accompagner les malades au quotidien. Voir rapport annuel accessible sur le site internet de l'AFM-Téléthon : <https://www.afm-telethon.fr/fr/actualites/le-rapport-annuel-et-financier-2021-est-paru>

Adresse : 1 rue de l'Internationale, Evry – 91 000 EVRY Cedex -

Personne contact pour les contributions : Hervé Nabarette

Fonction: Dir adjoint Affaires Publiques

Email: hnabarette@afm-telethon.fr

Informations sur le financement de votre structure

Souhaitez-vous que vos réponses à cette rubrique soient rendues publiques (mise en ligne sur le site internet de la HAS) ?

☐ Oui

☐ Non

Budget total de l'association pour l'année passée : l'intégralité des comptes de l'AFM-Téléthon et du rapport du commissaire aux comptes sont publiés sur le site internet de l'association [AFM_RA2022_web.pdf \(afm-telethon.fr\)](#)

En 2022, les recettes ont été de 132,5 millions d'euros. 88 % provenait de la générosité du public, 8,2% de contributions publiques. (voir P19 du rapport annuel et financier cité ci-dessus)

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

POMBILITI (cipaglucosidase alfa) 105 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (cipaglu-cosidase alpha)

OPFOLDA (miglustat) 65 mg, gélule

Dénomination commune internationale (DCI) :

Indication pour l'évaluation d'un médicament en vue de remboursement ou d'autorisation d'accès précoce :

Traitement des patients adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en alpha-glucosidase acide [GAA]) en cas d'échec à un traitement enzymatique substitutif

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

☐ En vue du remboursement de droit commun

☐ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

1. Questionnaire – Partie A

.1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

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. Il s'agit d'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.

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 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 détérioration 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 Inherit Metab Dis. Nov 2020). Cette même publication cite une prévalence à la naissance d'une naissance sur 69 927.

.1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)

Au-delà de la prise en charge symptomatique, et notamment de la kinésithérapie qui concerne pratiquement tous les malades, Myozyme est le traitement de substitution enzymatique existant depuis 2006 pour cette maladie. Un médicament proche, Nexvyadyme, est disponible en accès précoce depuis 2022. Des développements thérapeutiques sont aussi en cours concernant une thérapie génique.

.1.3. Le médicament évalué

.1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

Indication = « Traitement des patients adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en alpha-glucosidase acide [GAA]) en cas d'échec à un traitement enzymatique substitutif »
L'indication est cohérente avec l'étude dont nous avons connaissance (Schoser B et al, 2021), qui incluait des patients traités au préalable avec Myozyme, et avec le phénomène d'échappement connu à ce traitement qui concerne une grande part des patients.

.1.3.1. Si vous avez une expérience avec le médicament évalué : avantages et inconvénients constatés

.1.3.2. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?

.1.3.2.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation

Pour les malades, tout ralentissement de la vitesse de dégradation est un gain précieux. Et un arrêt de l'évolution de la maladie grâce à une thérapeutique représente une avancée considérable.

Même lorsque 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'administration soient simples, peu contraignantes et si possible 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 insuffisants pour juger correctement de l'impact sur la qualité de vie d'un traitement.

Une étude princeps portant sur 125 patients (Schoser B et al, 2021) adultes a montré que Pombiliti, en association avec le miglustat, améliorait les capacités physiques des patients atteints de la maladie de Pompe dans sa forme tardive. L'étude a examiné les changements dans la distance que les patients étaient capables de parcourir avant et après le traitement (test 6 mn de marche). En moyenne, les

patients traités par Pombiliti et le miglustat pendant 1 an ont pu marcher 20 mètres de plus en 6 minutes qu'avant le traitement (contre 7 mètres chez les patients traités avec Myozyme).

La capacité vitale forcée est stable, alors qu'elle baisse avec Myozyme. Ce résultat, qui demande à être confirmé par des mesures ultérieures dans l'extension d'étude, est important car la défaillance respiratoire est la première cause de décès chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe.

Ces différences sont encore plus fortes lorsqu'on considère seulement les patients qui avaient reçu Myozyme avant inclusion dans l'essai (analyse prévue en amont au protocole, patients traités en moyenne depuis 7 ans), situation qui rapproche de l'indication demandée dans l'accès précoce.

La plupart des critères secondaires sont en faveur de Pombiliti, surtout les critères de fonction respiratoire, et aussi de force musculaire et PROs qui ont été analysés dans cette étude.

L'essai n'a pas montré de différence dans le profil de tolérance.

Ce traitement peut concerner des patients en échec de Myozyme ou de Nexvyadyme : à notre connaissance 3 accès compassionnels ont été accordés correspondant à ces cas de figure (1 échec Myozyme, 2 échecs Nexvyadyme). Les patients sont attente de solutions alternatives en cas d'échec des traitements de substitution enzymatique disponibles.

La décision d'arrêt d'un précédent traitement en raison de son inefficacité et la prescription de Pombiliti doivent faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire réunissant les praticiens ayant en charge le patient et l'équipe du Centre de Référence/Compétences durant laquelle l'avis du patient devrait obligatoirement être intégré.

.1.3.2.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

Les rendez-vous en centres de référence ne sont pas faciles à obtenir rapidement. Ceci peut représenter un obstacle pour des patients en échec de traitement.

L'administration des traitements de substitution enzymatique 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 de longues attentes 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.

2. questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)

.2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante et/ou grave ?

La maladie de Pompe est une forme grave de myopathie qui provoque une forte altération des muscles squelettiques et cardiaques. 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. Les atteintes 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.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ?

Le phénomène d'échappement à Myozyme au bout de quelques années (deux-trois ans) est connu, mais certains patients peuvent garder le bénéfice du traitement plus longtemps que d'autres.

Quelles sont les arguments principaux qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport aux traitements actuels ?

La thérapie se compose d'une enzyme phosphorylée améliorée et d'un stabilisateur d'enzyme, ce qui permet d'obtenir un mécanisme d'action différent pour la cipaglucohydrolase alfa plus miglustat par rapport à l'alpha-glucosidase alfa. Il s'agit d'une alternative potentielle de traitement pour les personnes atteintes de la maladie de Pompe à début tardif.

Impossibilité de différer le traitement

Le traitement est susceptible d'éviter la dégradation de la maladie dont les manifestations sont graves et invalidantes.

.2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé

.2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

Quelles sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ?

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

.2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données

Avez-vous consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

☐ Oui

☐ Non

Avez-vous des commentaires ou des compléments relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition

Souhaitez-vous être auditionné ?

☐ Oui

☐ Non

4. Questionnaire – Partie D : Synthèse

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.

L'étude princeps portant sur 125 patients (Schoser B et al, 2021) adultes a montré que Pombiliti, en association avec le miglustat, améliorait à 1 an les capacités physiques des patients atteints de la maladie de Pompe dans sa forme tardive : distance de marche en 6 minutes, capacité vitale forcée. Ce dernier résultat, qui demande à être confirmé par des mesures ultérieures dans l'extension d'étude, est important car la défaillance respiratoire est la première cause de décès chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe. Les différences avec Myozyme sont encore plus fortes lorsqu'on considère seulement les patients qui avaient reçu Myozyme avant inclusion dans l'essai. La plupart des critères secondaires sont en faveur de Pombiliti : critères de fonction respiratoire, mais aussi de force musculaire et PROs qui étaient mesurés dans cette étude.

La demande d'accès précoce vise le « traitement des patients adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe en cas d'échec à un traitement enzymatique substitutif ». Cette indication est cohérente avec les résultats de l'étude princeps, et avec le phénomène d'échappement connu pour Myozyme, qui concerne une grande part des patients. Le nouveau traitement peut concerner des patients en échec de Myozyme ou de Nexvyadyne : à notre connaissance des accès compassionnels ont été accordés correspondant à ces cas de figure. Il représente une alternative et un espoir pour les patients en échec des traitements de substitution enzymatique disponibles.

5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques

6. Questionnaire – Partie F : Méthodes

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.

Par ailleurs, les résultats de l'essai princeps concernant Pombiliti sont publiés dans Schoser B et al, 2021 (TheLancetNeurology)