

ACCES PRECOCE Post-AMM

NEXVIADYME® 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, avalglucosidase alfa

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE N°1

Période du 05/10/2022 au 28/05/2023

I. INTRODUCTION

Le 24 juin 2022, l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) Européenne a été octroyée à Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) dans l'indication « Traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide).

Le 29 septembre 2022, la Haute Autorité de Santé (HAS) a autorisé la mise à disposition de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) en France dans le cadre d'un accès précoce post-AMM pour la même indication que l'ATU de cohorte à savoir « pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) en cas d'échec à Myozyme (alglucosidase alfa) ». Le dispositif d'accès dérogatoire (ATU de cohorte) ayant démarré le 6 octobre 2021 a pris fin le 5 octobre 2022 et se poursuit par cet accès précoce post-AMM.

II. DONNEES RECUEILLIES

Les données présentées ci-dessous couvrent les données recueillies dans le cadre de l'AP post-AMM du 5 octobre 2022 au 28 mai 2023.

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Caractéristiques des médecins prescripteurs

Au cours de l'AP, 42 médecins répartis dans 29 centres hospitaliers (22 CHU, 6 CHG et 1 centre privé) ont adressé une fiche de demande d'accès à la cellule AP et ont inclus au moins un patient. Il s'agit principalement de médecins spécialisés en neurologie (54,8 %) ou en pédiatrie (31,0%) mais également des médecins spécialisés en médecine interne (9,5%), en neuro-pédiatrie (2,4%) et en génétique (2,4 %), tous ayant l'expertise de la prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe.

Ces médecins provenaient principalement des régions Ile de France et Auvergne-Rhône-Alpes.

Suivi des patients

- 71 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement dans le cadre de l'AP (22 atteints d'IOPD et 49 atteints de LOPD) et ont été inclus et exposés. Parmi eux, 48 patients avaient déjà initié Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) avant leur inclusion dans l'AP :
 - 20/71 patients (n IOPD = 9 ; n LOPD = 11) dans le cadre d'une ATUn/AAC,
 - 28/71 patients (n IOPD = 7 ; n LOPD = 21) dans le cadre de l'ATU de cohorte.
- Les données ont été recueillies pour l'ensemble des patients avec un pourcentage de données manquantes par variable en moyenne de 4,8 %.
- L'exposition médiane à Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) était de 14,9 mois (min = 2 mois ; max = 35 mois) chez les 22 patients atteints d'IOPD et de 13,7 mois (min = 1 mois ; max = 31 mois) chez les 49 patients atteints de LOPD. A noter qu'environ 70 % des patients inclus étaient traités depuis plus de 6 mois.

Sur la période du rapport, aucun arrêt définitif de traitement n'a été rapporté.

Caractéristiques générales des patients

Patients atteints d'IOPD (22 patients)

Les patients atteints d'IOPD avaient un âge moyen ($\pm$ ET) de 9,1 ($\pm$ 5,1) ans et un âge médian de 9,3 ans (min = 1 an ; max = 18 ans). Majoritairement de sexe masculin (n=14 ; 64 %), les patients avaient un poids moyen ($\pm$ ET) de 29,1 ($\pm$ 15,5) kg et un poids médian de 24,0 kg (min = 7 kg ; max = 53 kg).

Patients atteints de LOPD (49 patients)

Les patients atteints de LOPD avaient un âge moyen ($\pm$ ET) de 54,8 ($\pm$ 19,8) ans et un âge médian de 56,4 ans (min = 7 ans ; max = 86 ans). Sur les 49 patients atteints d'une forme LOPD, un peu plus de la moitié étaient de sexe féminin (n=25, 51 %). Les patients avaient un poids moyen ($\pm$ ET) de 68,6 ($\pm$ 19,6) kg et un poids médian de 71,0 kg (min = 18 kg ; max = 115 kg).

Caractéristiques de la maladie

Selon l'indication de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) dans l'AP, tous les patients étaient précédemment traités par Myozyme® (alglucosidase alfa).

La durée moyenne ($\pm$ ET) de traitement par Myozyme® (alglucosidase alfa) était de 86,6 ($\pm$ 58,4) mois et la durée médiane de 93,0 mois (min = 6 ; max = 189 mois) chez les patients de forme IOPD.

La durée moyenne ($\pm$ ET) de traitement était de 115,7 ($\pm$ 56,1) mois et la durée médiane de 123,5 mois (min = 11 ; max = 196 mois) chez les patients de forme LOPD.

Les principales causes d'arrêts du Myozyme® (alglucosidase alfa) étaient motrices pour 63 % des patients (n=45/71), respiratoires pour 45 % des patients (n=32/71), et motrice et respiratoire pour 35% des patients (n=25/71).

Patients atteints d'IOPD (22 patients)

Le diagnostic de la maladie de Pompe de forme IOPD a été posé à un âge moyen ($\pm$ ET) de 0,8 ($\pm$ 1,5) ans et un âge médian à 0,3 ans (soit 3,6 mois) (min = 0 ; max = 6 ans).

L'état clinique des patients, très hétérogène, s'est dégradé après plusieurs années de traitement sous Myozyme® (alglucosidase alfa) sur le plan respiratoire et/ou moteur et/ou cardiaque.

Avant l'initiation de Nexviadyme (avalglucosidase alfa) :

- **Sur le plan respiratoire**, 71 % (n=15/21) des patients de forme IOPD présentaient une atteinte de la fonction respiratoire dont 83 % (n=10/12) avaient recours à une assistance respiratoire. Parmi ces derniers, 80% avaient recours à une ventilation non invasive (n=8/10) et 20 % à une ventilation invasive (n=2/10).

La mesure de la Capacité Vitale Forcée (CVF) a pu être réalisée chez 8 patients. La moyenne de la CVF ($\pm$ ET) était de 55,3 % ($\pm$ 24,5) et la médiane de 56,0 % (min = 19 ; max = 94 %)

- **Sur le plan moteur**, 95 % (n=20/21) des patients présentaient une atteinte motrice :

Le test de marche 6 minutes (6MWT) a pu être réalisé chez 4 patients. La distance parcourue moyenne ($\pm$ ET) était de 271,8 ($\pm$ 50,1) mètres et la médiane de 270,0 mètres (min = 220 ; max = 327 mètres),

L'évaluation de la fonction motrice à l'aide de l'échelle MFM a été réalisée chez 7 patients.

- MFM D1, évaluant la station debout et transfert : le score moyen ($\pm$ ET) était de 21,8 ($\pm$ 21,0) % et la médiane de 20,0 % (min = 0 ; max = 62 %) montrant une dégradation importante, la normale étant à 100%.
- MFM D2, évaluant la motricité axiale et proximale : le score moyen ($\pm$ ET) était de 82,3 ($\pm$ 15,8) % et la médiane de 86,0 % (min = 50 ; max = 97 %), montrant une motricité axiale et proximale proche de la normale.
- MFM D3, évaluant la motricité distale : le score moyen ($\pm$ ET) était de 78,9 ($\pm$ 10,3) % et la médiane de 81,0 % (min = 62 ; max = 96 %), montrant une motricité distale proche de la normale.

L'évaluation du développement moteur était disponible pour 19 patients et les résultats sont présentés dans la figure suivante.

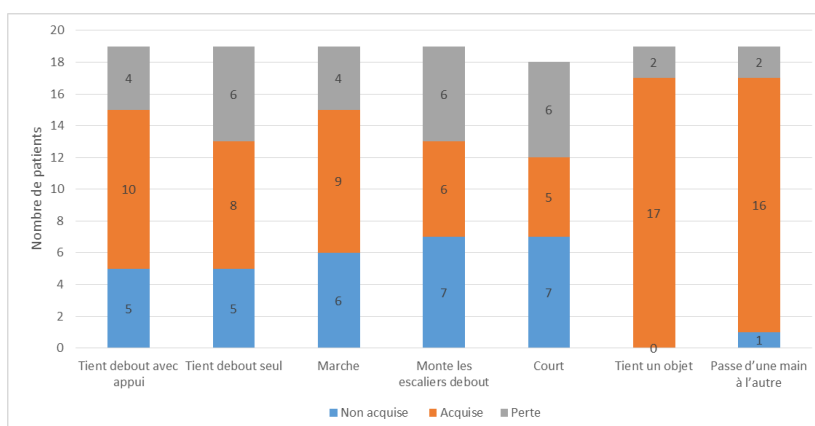


Figure 1 : Evaluation du développement moteur (Patients IOPD n= 20)

Enfin, 44 % des patients (n=8/18) présentaient un trouble de la déglutition.

- **Sur le plan cardiaque**, 43 % des patients (n=9/21) présentaient une atteinte cardiaque avant l'initiation du traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa), dont 89 % patients (n=8/9) avaient une hypertrophie cardiaque et 38 % (n=3/8) une insuffisance cardiaque. Enfin 57 % des patients (n=12/21) ne présentaient aucune atteinte cardiaque.

Patients atteints de LOPD (49 patients)

Le diagnostic de la maladie de Pompe a été posé à l'âge moyen ($\pm$ ET) de $40,8 \pm 17,5$ ans et un âge médian de 42,9 ans (min = 3 ; max = 79 ans).

Avant l'initiation de Nexviadyme (avalglucosidase alfa) :

- **Sur le plan respiratoire**, 84 % des patients (n=41/49) présentaient une atteinte de la fonction respiratoire dont 72 % (n=26/36) avaient recours à une ventilation non invasive (VNI). La mesure de la Capacité Vitale Forcée (CVF) était disponible pour 38 patients. La moyenne ($\pm$ ET) était de $57,5 (\pm 18,7)$ % et la médiane de 55,5 % (min = 22 ; max = 94 %). La CVF avant initiation du traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) était :
 - Supérieure ou égale à 80 % (valeurs normales) pour 16 % des patients (n=6/38),
 - Comprise entre 80 % et 50 % pour 39 % des patients (n=15/38),
 - Inférieure à 50 % pour 45 % des patients (n=17/38)
 La CVF était inférieure à la normale pour 84% des patients.

- **Sur le plan moteur**, 98 % des patients (n=47/48) des patients présentaient une atteinte motrice :
Le test de marche 6 minutes (6MWT) a pu être réalisé chez 32 patients. La distance parcourue moyenne ($\pm$ ET) était de $280,0 (\pm 158,7)$ mètres et la médiane de 245,0 mètres (min = 48 ; max = 591 mètres) ; cette distance est très inférieure à la normale d'un adulte sain qui est d'environ 600 mètres montrant une atteinte significative de l'endurance des patients avant l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa).

L'évaluation de la fonction motrice à l'aide de l'échelle MFM a été réalisée chez 26 patients.

- MFM D1, évaluant la station debout et transfert : le score moyen ($\pm$ ET) était de $45,7 (\pm 26,1)$ % et la médiane de 48,5 % (min = 0 ; max = 95 %) montrant une dégradation importante, la normale étant à 100 %.
- MFM D2, évaluant la motricité axiale et proximale : le score moyen ($\pm$ ET) était de $85,2 (\pm 20,0)$ % et la médiane de 91,7 % (min = 15 ; max = 100 %), montrant au global une motricité axiale et proximale proche de la normale.
- MFM D3, évaluant la motricité distale : le score moyen ($\pm$ ET) était de $97,4 (\pm 4,2)$ % et la médiane de 100,0 % (min = 86 ; max = 100 %), montrant une motricité distale normale.

L'évaluation de la fonction motrice des membres supérieurs à l'aide de l'échelle de Brooke était disponible pour 41 patients : 12,2% (n=5/41) des patients présentaient un handicap

moteur des membres supérieurs important avec un grade de 4 ou 5, plus modéré pour 58,5 % (n= 24/41) avec un grade de 2 ou 3, et normal pour 29% (n=12/41) des patients. Les résultats sont présentés dans la figure suivante.

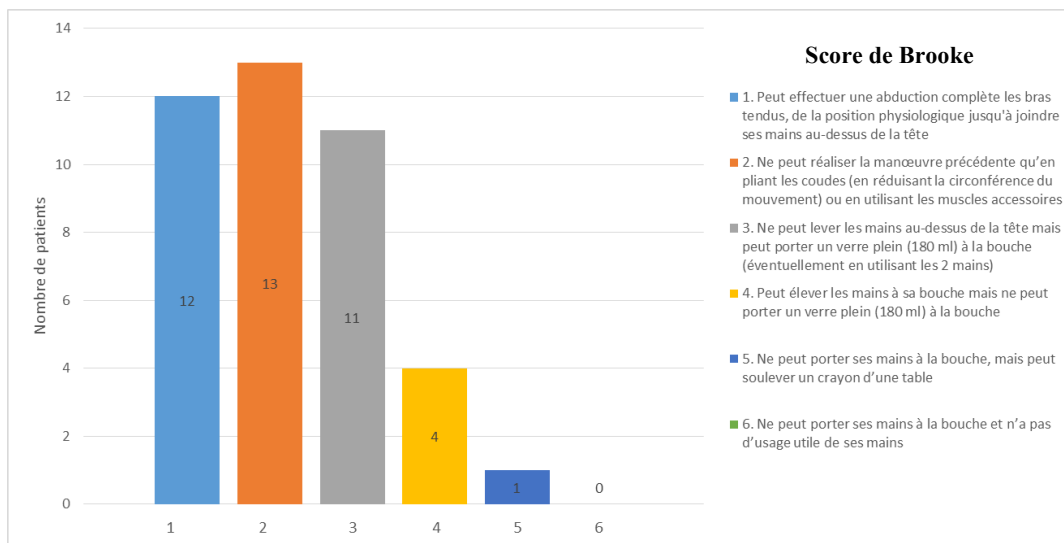


Figure 2 : Score de Brooke - Membres supérieurs (Patients LOPD n= 41)

L'évaluation de la fonction motrice des membres inférieurs à l'aide de l'échelle de Vignos était disponible pour 42 patients : 23,8 % (n=10/42) des patients présentaient un handicap moteur des membres inférieurs important avec un grade de 7, 8 ou 9, plus modéré pour 33,3 % (n= 13/42) des patients avec un grade de 4, 5 ou 6, léger pour 35,7% (n=15/42) des patients avec un grade de 2 ou 3, et normal pour 9,5 % (n=4/42) des patients. Les résultats sont présentés dans la figure suivante.

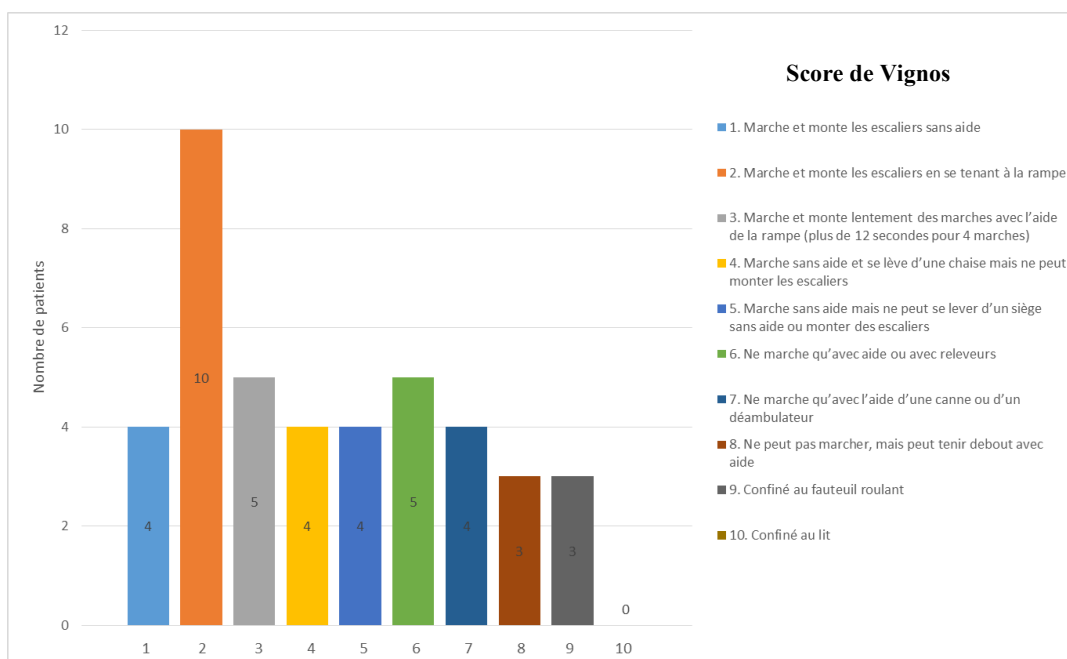


Figure 3 : Score de Vignos - Membres inférieurs (Patients LOPD n= 42)

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

Pour les patients LOPD :

- 9 patients (41 %) ont initié le traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) à la posologie recommandée dans le RCP de 20 mg/kg/toutes les 2 semaines, dont 6 ont été traités par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) directement dans le cadre de l'AP2,
- 8 patients sont traités à la posologie de 40 mg/kg/toutes les 2 semaines (8/22 ; 36 %) et 5 patients à la posologie de 20 mg/kg/toutes les semaines (5/22 ; 23 %).
- Pour ces 13 patients dont la posologie est différente de celle recommandée dans le RCP, Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) avait été initié dans le cadre de l'ATU nominative ou de cohorte avant leur inclusion dans l'AP. Ces événements (« mésusage ») avaient été notifiés au département PV Sanofi-Aventis France lors de l'ATU de cohorte. A noter que la dose de 40 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients LOPD est autorisée dans le RCP pour les patients ne présentant pas d'amélioration ou présentant une réponse insuffisante des fonctions cardiaque, respiratoire et/ou motrices à la posologie de 20 mg/kg toutes les 2 semaines.

Pour les patients LOPD :

- 100% (49/49) des patients sont traités à la posologie recommandée dans le RCP de 20 mg/kg/toutes les 2 semaines.

Les conditions d'utilisation du Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) sont celles prévues dans le RCP du produit annexé au PUT de l'AP. En effet, la majorité des patients sont à la posologie recommandée de 20 mg/kg toutes les 2 semaines. 13 patients LOPD ont poursuivi leur traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) à la même posologie que celle initiée dans le cadre de l'ATU nominative ou de cohorte, à savoir, de 40 mg/kg toutes les 2 semaines pour 8 patients et de 20 mg/kg toutes les semaines pour 5 patients. Toutefois, le RCP autorise la double dose de 40 mg/kg toutes les 2 semaines pour les patients LOPD ne présentant pas d'amélioration ou présentant une réponse insuffisante de la fonction cardiaque, respiratoire et/ou motrice à la posologie recommandée de 20 mg/kg toutes les 2 semaines.

II.3. Données d'efficacité

Dans le cadre de l'AP, sur décision de la HAS aucune fiche de suivi n'est prévue dans le PUT-RD (validé le 29 septembre 2022). Cependant, dans la fiche de demande d'accès au traitement, les données relatives aux atteintes respiratoires, motrices et cardiaques (ces dernières atteintes ne concernent uniquement les patients LOPD) avant l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) et à l'inclusion dans l'AP ont été rapportées. Ces données permettent de décrire l'évolution des

principaux paramètres cliniques des patients ayant initié Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) dans le cadre de l'ATU nominative ou de cohorte.

Patients atteints d'une forme IOPD et déjà traités par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) avant l'inclusion dans l'AP (N=16)

- **Fonction respiratoire :**

L'évolution de la fonction respiratoire entre l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) et l'inclusion dans l'AP chez les patients IOPD est en faveur d'une stabilisation de la fonction respiratoire :

- Pour les 2 patients ayant une CVF < 50% à l'initiation, leur CVF est restée stable
- Pour les 4 patients ayant une CVF < 80% et > 50%, la CVF a augmenté de 8% pour 2 patients traités plus de 12 mois et diminué de 6 et 16,9% pour 2 patients traités respectivement de 12 mois et entre 6 et 12 mois.
- Et pour le patient ayant une CVF normale (93,8%) à l'initiation, la CVF a diminué à 80,11%, qui reste dans le range des valeurs normales après 6 à 12 mois de traitement.

L'aide à la ventilation est resté stable pour 8 patients dont 6 traités depuis plus de 12 mois :

- 1 patient traité depuis plus de 12 mois avec maintien de sa VI,
- 2 patients traités depuis plus de 12 mois avec maintien de leur VNI nocturne et diurne,
- 3 patients (1 patient traité depuis moins de 6 mois et 2 patients traités depuis plus de 12 mois) avec maintien de leur VNI nocturne,
- 1 patient traité entre 6 et 12 mois est passé d'une « VNI nocturne et diurne » à « VNI nocturne » uniquement
- 2 patients (1 patient traité entre 6 et 12 mois et 1 patient traité depuis plus de 12 mois) sont sans recours à une ventilation

- **Fonction motrice :**

L'analyse de l'évolution de l'endurance a pu être réalisée pour 2 patients pour lesquels les données étaient disponibles. La distance parcourue a augmenté de 8 m pour un patient âgé de 11 ans et traité par Nexviadyme® depuis plus de 12 mois, et de 108 m pour un patient âgé de 10 ans et traité par Nexviadyme® entre 6 et 12 mois.

L'absence d'évaluation disponible du test de marche de 6 minutes à l'inclusion dans l'AP ou à l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) pour la majorité des patients IOPD est liée à une impossibilité de réaliser le test en raison de leur âge et/ou de leur incapacité à la marche

L'évolution de la mesure de la fonction motrice (MFM) disponible pour 4 patients.

- MFM D1 (évaluant la station debout et transfert) est restée stable pour 3 patients (2 patients traités par Nexviadyme® depuis plus de 12 mois et 1 patient traité depuis moins de 6 mois) (respectivement à 7,69%, 0% et 5,13 %), et s'est améliorée pour 1 patient traité depuis plus de 12 mois dont le score a évolué de 20% à 36%.

- MFM D2 (évaluant la motricité axiale et proximale), est restée stable à 83,3 % pour 1 patient traité depuis moins de 6 mois, légèrement diminuée pour 1 patient traité depuis plus de 12 mois (97,2 % vs 94,4 %) mais restant quasi normale, et améliorée pour 2 patients traités depuis plus de 12 mois avec un score évoluant de 86% à 94 % et de 50% à 69,4% respectivement.
- MFM D3 (évaluant la motricité distale), est restée stable pour 2 patients traités depuis moins de 6 mois et plus de 12 mois à 80,9 % et à 95,2 % respectivement, légèrement diminuée pour 1 patient traité depuis plus de 12 mois évoluant de 80,9 % à 76 %, et améliorée pour 1 patient traité depuis plus de 12 mois évoluant de 80,9 % à 95,2 % . Pour ces 4 patients, la motricité distale est quasi-normale voire légèrement affectée

- **Fonction cardiaque :**

Parmi les 4 patients avec des valeurs d'épaisseur du septum, 2 patients traités par Nexviadyme® depuis plus de 12 mois et tous deux âgés de 4 ans présentent une normalisation de l'épaisseur du septum (diminution de 13 mm à 11 mm et de 20 mm à 7 mm, respectivement) et 2 patients présentent une augmentation qui reste dans le rang des valeurs normales (respectivement de 5 mm à 7 mm chez un patient traité entre 12 et 6 mois et âgé de 4 ans et de 10 à 11 mm chez un patient traité depuis plus de 12 mois et âgé de 18 ans).

Et, une résolution de l'hypertrophie cardiaque a été rapportée pour un patient.

Patients atteints d'une forme LOPD et déjà traités par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa).avant l'inclusion dans l'AP (N=32)

- **Fonction respiratoire :**

La CVF est restée stable avec une moyenne ($\pm$ ET) de 51,0 % ($\pm$ 11,3) pour les patients traités moins de 6 mois (n= 3) et de 58,3 % ($\pm$ 16,2) pour les patients traités entre 6 mois et 12 mois (n=15) par Nexviadyme®.

La CVF s'est améliorée passant de 57,6 % ($\pm$ 30,9) à 62,4 % ($\pm$ 25,4) chez les patients traités de plus de 12 mois an (n= 7),

La quasi-totalité des patients (21/22 patients) présentait une stabilisation de l'aide à la ventilation.

Un patient traité par Nexviadyme® entre 6 et 12 mois s'est amélioré en passant d'une « VNI nocturne et diurne » à une « VNI nocturne ».

- **Fonction motrice :**

L'analyse de l'évolution de l'endurance (test de marche de 6 minutes) est disponible pour 20 patients. Pour les patients traités de moins de 6 mois (n= 2) et entre 6 mois et 12 mois (n=12) par Nexviadyme®, la distance parcourue au test de marche 6 minutes s'est améliorée avec une moyenne ($\pm$ ET) de 227,5 ($\pm$ 46,0) mètres à 333,3 ($\pm$ 179,6) mètres et de 156,6 ($\pm$ 93,9) à 192,9 ($\pm$ 120,0) mètres respectivement.

Et pour les patients traités plus de 12 mois (n= 6), l'endurance est restée stable avec une distance moyenne ($\pm$ ET) parcourue de 330,5 ($\pm$ 127,6) mètres à 329,0 ($\pm$ 148,2) mètres.

L'évolution de la mesure de la fonction motrice (MFM) est disponible pour 18 patients :

- MFM D1 (évaluant la station debout et transfert)
 - Pour les patients traités moins de 6 mois (n= 3) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D1 avant traitement et au dernier suivi s'est améliorée de 28,2 ($\pm$ 8,9) % à 46,8 ($\pm$ 36,4) % respectivement.
 - Pour les patients traités entre 6 mois et 12 mois (n=9) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D1 avant traitement et au dernier suivi est restée stable avec une moyenne ($\pm$ ET) de 24,2 ($\pm$ 17,8) % et 24,3 ($\pm$ 16,4) % respectivement.
 - Et pour les patients traités plus de 12 mois (n= 6) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D1 avant traitement et au dernier suivi a diminué de 65,9 ($\pm$ 11,6) % à 49,9 ($\pm$ 22,6) % respectivement.
- MFM D2 (évaluant la motricité axiale et proximale),
 - Pour les patients traités moins de 6 mois (n= 3) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D2 avant traitement et au dernier suivi est restée stable à 87,0 ($\pm$ 10,5) % et 87,5 ($\pm$ 10,8) % respectivement.
 - Pour les patients traités entre 6 mois et 12 mois (n=9) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D2 avant traitement et au dernier suivi s'est améliorée de 77,8 ($\pm$ 18,2) % à 83,3 ($\pm$ 11,1) % respectivement.
 - Et pour les patients traités plus de 12 mois (n= 6) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D2 avant traitement et au dernier suivi est resté stable à 83,6 ($\pm$ 33,5) % et 83,2 ($\pm$ 29,1) % respectivement
- MFM D3 (évaluant la motricité distale),
 - Pour les patients traités moins de 6 mois (n= 3) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D3 avant traitement et au dernier suivi est restée stable à 98,4 ($\pm$ 2,7) % et 100,0 ($\pm$ 0,0) % respectivement.
 - Pour les patients traités entre 6 mois et 12 mois (n=9) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D3 avant traitement et au dernier suivi est restée stable à 95,8 ($\pm$ 4,9) % et 98,7 ($\pm$ 2,3) % respectivement.
 - Et pour les patients traités plus de 12 mois (n= 6) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D3 avant traitement et au dernier suivi s'est légèrement dégradé de 97,4 ($\pm$ 5,6) % à 95,1 ($\pm$ 6,5) % respectivement.

II.4. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période (du 5 octobre 2022 au 28 avril 2023 (DLP spécifique des données PV)) :

- 5 patients ont présenté au moins un effet indésirable (EI) correspondant à 5 cas de pharmacovigilance.
- Au total, 14 effets indésirables ont été rapportés :
 - 9 EI non graves dont 5 étaient inattendus (« Extravasation au site de perfusion », « Hypotonie », « Dysfonction motrice », « Paresthésie » et « Retard psychomoteur ») et 4 étaient attendus,
 - 5 EI graves dont 1 était inattendu (« Bronchospasme ») et 4 étaient attendus.
- Aucun effet indésirable d'issue fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

- Aucun effet indésirable n'a conduit à une modification de dose. On retrouve 1 cas grave (5 EI) qui a conduit à une interruption temporaire du traitement.

Les données de tolérance revues étaient cohérentes avec le profil de sécurité connu et décrit dans le RCP de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa). Aucun nouveau signal n'a été détecté.

III. CONCLUSION

Sur la période du 5 octobre 2022 au 28 mai 2023, 71 patients (22 patients IOPD et 49 patients LOPD), tous précédemment traités par Myozyme® (alglucosidase alfa) ont été inclus dans l'AP post-AMM Nexviadyme® (avalglucosidase alfa). Ce nombre important de patients inclus dans l'AP traduit le besoin médical non couvert actuellement pour les patients en échec à Myozyme® (alglucosidase alfa).

Les patients atteints d'une forme IOPD étaient âgés entre 1 et 18 ans avec un âge médian de 9,3 ans et étaient pour plus de la moitié de sexe masculin (14/22). Parmi ces patients, 16 (73 %) étaient déjà traités par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Leur état clinique, très hétérogène, s'est dégradé après plusieurs années de traitement sous Myozyme® (alglucosidase alfa) sur le plan respiratoire et/ou moteur et/ou cardiaque. Soixante-onze % d'entre eux présentaient une atteinte de la fonction respiratoire et 95 % une atteinte de la fonction motrice. Avant l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa), 21 % des patients avaient une perte de la marche et 33 % une perte de la course. Sur le plan cardiaque, 43 % des patients présentaient une atteinte cardiaque avant l'initiation du traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa), dont 89 % patients avaient une hypertrophie cardiaque et 38 % une insuffisance cardiaque.

Les patients atteints d'une forme LOPD étaient âgés entre 7 et 86 ans avec un âge médian de 56,4 ans et étaient un peu plus de la moitié de sexe féminin (25/49). Parmi ces patients, 32 patients (65 %) étaient déjà traités par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Leur état clinique, aussi très hétérogène, s'est dégradé après plusieurs années de traitement sous Myozyme® (alglucosidase alfa) sur le plan respiratoire et /ou moteur. Quatre-vingt-quatre % d'entre eux présentaient une atteinte de la fonction respiratoire et 98 % une atteinte de la fonction motrice. La distance parcourue moyenne lors du test de marche de 6 minutes était de $280,0 \pm 158,7$ mètres, montrant une endurance dégradée de ces patients avant l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa). Soixante-onze % des patients avaient une atteinte de la fonction motrice des membres supérieurs de légère à sévère, et 76 % une atteinte de la fonction motrice des membres inférieurs de légère à sévère.

A la date du DLP (28 mai 2023), les patients avaient une durée d'exposition par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) médiane de 14,9 mois allant de 2 à 35 mois chez les 22 patients IOPD et de

13,7 mois allant de 1 à 31 mois chez les 49 patients LOPD. A noter qu'aucune fiche d'arrêt n'a été reçue sur la période.

L'évolution des paramètres respiratoires (CVF, aide à la ventilation), moteurs (6MWT, MFM, évaluation moteur, échelles de Brooke et Vignos) et cardiaques (uniquement chez les patients IOPD) ne pouvait être disponible que pour les 48 patients (16 patients IOPD et 32 LOPD) ayant initié Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) dans le cadre de l'ATU nominative ou de cohorte.

Pour les patients IOPD pour lesquels les données étaient disponibles :

- La fonction respiratoire est restée stable ou améliorée pour 4 patients et diminuée pour 3 patients dont un avec une capacité vitale forcée normale. Aucune modification du recours à la ventilation n'a été rapportée, excepté pour un patient, qui est passé d'une « ventilation non invasive nocturne et diurne » à une « ventilation non invasive nocturne ».
- Aucune modification n'a été rapportée concernant le développement moteur des 13 patients.
- La fonction motrice MFM des 4 patients est restée stable et l'endurance des 2 patients a été améliorée
- Concernant la fonction cardiaque, l'épaisseur du septum s'est normalisée pour 2 patients et est restée normale pour les deux autres patients. Et, une résolution de l'hypertrophie cardiaque a été rapportée pour un patient.

Pour les patients LOPD pour lesquels les données étaient disponibles :

- La CVF moyenne des 25 patients est restée stable à plus de 50% chez les patients traités moins de 12 mois, et améliorée de 4,8 % chez les patients traités plus de douze mois. Aucune modification de l'aide à la ventilation n'a été rapportée pour les 22 patients, excepté un patient qui est passé d'une « VNI nocturne et diurne » à une « VNI nocturne ».
- La fonction motrice (MFM) en D1 (station debout et transfert) est restée stable ou améliorée pour 67% des patients. La fonction motrice en D2 (motricité axiale) > 80% est restée stable ou améliorée pour l'ensemble des patients. Enfin, la fonction motrice en D3 (motricité distale) ≥ 95% est quasi-normale pour tous les patients.
- La fonction motrice des membres supérieurs et inférieurs (échelle de Brook et Vignos) est restée stable pour plus de 80 % des patients sous Nexviadyme® (avalglucosidase alfa)

L'amélioration ou la stabilisation de la fonction respiratoire et/ou motrice et/cardiaque (uniquement pour la forme IOPD) représente un bénéfice clinique de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) chez les patients en échec à Myozyme® (alglucosidase alfa) qui présentaient un déclin des fonctions motrices, respiratoires et/ou cardiaques.

Depuis le début de l'AP et jusqu'au 28 avril 2023, 5 cas PV reliés à Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) (dont 1 cas grave) comportant 9 EI reliés, survenus chez 5 patients, ont été rapportés par les

professionnels de santé à Sanofi-Aventis France et enregistrés dans la base de données internationale de PV de Sanofi.

Aucun cas ne concerne une situation particulière de pharmacovigilance.

Les données de tolérance recueillies au cours de cet AP étaient cohérentes avec le profil de tolérance connu de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) décrit dans le RCP.

Compte tenu de l'ensemble des données collectées, nous pouvons conclure que les patients ont été traités conformément aux recommandations du PUT-RD et que la balance bénéfice-risque de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) reste favorable et conforme au profil de tolérance du RCP.

Sanofi-Aventis France, exploitant de la spécialité pharmaceutique Nexviadyme® (avalglucosidase alfa), poursuit la surveillance active de ce médicament.