

## **Décision n°2023.0376/DC/SEM du 5 octobre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité NEXVIADYME**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 5 octobre 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0330 du 29 septembre 2022 ;  
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE reçue le 28 juin 2023 ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 6 juillet 2023 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 10 juillet 2023 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 10 juillet 2023 au demandeur ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 20 septembre 2023 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 29 septembre 2022 à la spécialité NEXVIADYME du laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE dans l'indication « traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en  $\alpha$ -glucosidase acide) en cas d'échec à l'alglucosidase alfa » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

### Article 2

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 5 octobre 2023.

Pour le collège :  
*Le président de la Haute Autorité de santé,*  
Pr Lionel COLLET  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****avalglucosidase alfa  
NEXVIADYME 100 mg,  
poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-  
coce**

**Adopté par la Commission de la transparence le 20 septembre 2023**

1

- Maladie de Pompe
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson (≥ 6 mois)

**Synthèse**

**Avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en  $\alpha$ -glucosidase acide) en cas d'échec à l'alglucosidase alfa ».**

# Sommaire

---

|   |          |
|---|----------|
| <b>1. Contexte</b>  | <b>3</b> |
| <b>2. Environnement médical</b>   | <b>4</b> |
| <b>3. Synthèse des nouvelles données</b>  | <b>4</b> |
| 3.1 Nouvelles données cliniques   | 4        |
| 3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)  | 4        |
| <b>4. Discussion</b>  | <b>6</b> |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>   | <b>6</b> |
| 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante  | 6        |
| 5.2 Absence de traitement approprié   | 6        |
| 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement  | 6        |
| 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent | 7        |
| 5.5 Recommandations   | 7        |

# 1. Contexte

|  |  |
|--|--|
| <b>Résumé du motif d'évaluation</b>                    | <b>Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM</b>   |
| <b>DCI (code ATC)</b><br><b>Présentation concernée</b> | avalglucosidase alfa (A16AB22)<br>NEXVIADYME 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion<br>– 1 flacon en verre de 100 mg (CIP : 34009 302 406 0 1)   |
| <b>Laboratoire</b>                                     | SANOFI AVENTIS France (Exploitant)   |
| <b>Indication concernée par l'évaluation</b>           | Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le <a href="#">29/09/2022</a> en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication « traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en $\alpha$ -glucosidase acide) en cas d'échec à l'avalglucosidase alfa ».<br><br>Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.<br><br>En date du 23/11/2022, la CT a rendu un avis favorable <sup>1</sup> au remboursement et lui a octroyé : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique des formes infantiles de la maladie de Pompe ;</li> <li>- un SMR faible et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique des formes tardives de la maladie de Pompe</li> </ul> |
| <b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Date initiale (procédure centralisée) : 24 juin 2022</li> <li>– Plan de gestion des risques</li> <li>– Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</li> </ul>  |
| <b>Conditions et statuts</b>                           | <p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament soumis à prescription hospitalière.</li> <li>– Les premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier.</li> </ul> <p><b>Statuts particuliers</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ATU nominative depuis le 11/06/2020 puis ATU de cohorte débutée le 06/10/2021</li> <li>– Accès précoce post-AMM octroyé le 29/09/2022</li> </ul>   |
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b>             | « Pour plus de précision, se référer au RCP »  |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>                    | Il s'agit d'une enzyme alpha-glucosidase acide recombinante humaine (rhGAA)  |
| <b>Mécanisme d'action</b>                              | L'avalglucosidase alfa fournit une source exogène de GAA, qui est déficitaire dans la maladie de pompe.  |
| <b>Informations au niveau international</b>            | Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : <ul style="list-style-type: none"> <li>– La spécialité NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé restreint par rapport à l'AMM européenne : « <i>NEXVIAZYME is a hydrolytic lysosomal glycogen-specific enzyme indicated for the treatment of patients 1 year of age and older with late-onset Pompe disease (lysosomal acid alphasglucosidase [GAA] deficiency)</i> ».</li> </ul>   |

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. NEXVIADYME. 23/11/2023.

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Autre indication de l'AMM</b>    | NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est également indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en $\alpha$ -glucosidase acide) en dehors de la situation d'échec à l'avalglucosidase alfa. (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM). |
| <b>Evaluation par la Commission</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date de l'avis : 20 septembre 2023.</li> </ul> </li> <li>– Contribution de parties prenantes : AFM-Téléthon (contribution écrite)</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>            |

## 2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

## 3. Synthèse des nouvelles données

### 3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

### 3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période allant du 05/10/2022 au 28/05/2023.

Dans la suite du document, sont distingués les patients atteints d'une forme infantile (IOPD), et ceux atteints d'une forme tardive de la maladie (LOPD).

|  |  |
|--|--|
| <b>Rappel de la population cible évaluée par la Commission</b>                               | Dans l'indication de l'AMM, environ 250 patients (avec 210 patients adultes et juvéniles [84 %] et 40 patients pédiatriques [16 %]).   |
| <b>Nombre de patients ayant complété</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– 71 patients inclus (22 IOPD et 49 LOPD)</li> <li>– 48 patients parmi les 71 avaient initié le traitement avant l'accès précoce : <ul style="list-style-type: none"> <li>– 20 dans le cadre d'un accès compassionnel (ATU nominative) (n forme infantile = 9 ; n forme tardive = 11),</li> <li>– 28 dans le cadre de l'ATU de cohorte (n forme infantile = 7 ; n forme infantile = 21)</li> </ul> </li> </ul> <p>Sur la période couverte par le présent rapport de synthèse, aucun arrêt définitif de traitement n'a été rapporté.</p> |
| <b>Durée médiane d'exposition au traitement</b>  | L'exposition médiane 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.  |
| <b>Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse</b> | 71 patients  |

## Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-après :

|   | Patients atteints de la forme infantile (IOPD) ; n=22 | Patients atteints de la forme tardive (LOPD) ; n=49 |
|---|---|---|
| <b>Age, ans</b>                                     |   |   |
| moyen (écart-type)                                  | 9,1 (± 5,1)   | 54,8 (± 19,8)                                       |
| médian (min-max)                                    | 9,3 (1 - 18)  | 56,4 ans (7 - 86)                                   |
| <b>Traitement antérieur</b>                         |   |   |
| MYOZYME : n (%)                                     | 22 (100)  | 49 (100)  |
| Durée médiane de traitement (min-max), mois         | 93,0 (6 – 189)  | 123,5 (11 – 196)                                    |
| <b>Etat clinique au moment du diagnostic, n( %)</b> | <b>N=21</b>   | <b>N=49</b>   |
| Atteinte respiratoire                               | 15 (71)   | 41 (84)   |
| Assistance respiratoire                             | 10/12 (80)  | 26/36 (72)  |
| Atteinte motrice                                    | 20 (95)   | 47 (98)   |
| Atteinte cardiaque                                  | 9 (43)  | -   |
| Hypertrophie cardiaque                              | 8 (89)  | -   |
| Insuffisance cardiaque                              | 3 (38)  | -   |

Un total de 42 médecins répartis dans 29 centres hospitaliers (22 CHU, 6 CHG et 1 centre privé) ont inclus au moins un patient. Il s'agit principalement de médecins spécialisés en neurologie (54,8 %) ou en pédiatrie (31,0%), des médecins spécialisés en médecine interne (9,5%), en neuro-pédiatrie (2,4%) et en génétique (2,4 %).

## Conditions d'utilisation du médicament

Tous les patients étaient précédemment traités par MYOZYME (alglucosidase alfa). 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).

Parmi les patients IOPD, 17 patients (73,3%) ont initié le traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) aux posologies de l'AMM soit 20 mg/kg/toutes les 2 semaines ou 40 mg/kg/toutes les 2 semaines<sup>2</sup>.

Tous les patients LOPD ont été traités à la posologie de l'AMM soit 20 mg/kg/toutes les 2 semaines.

## Données d'efficacité dont la qualité de vie

Aucune donnée d'efficacité n'a été recueillie dans le cadre de cet accès précoce post-AMM.

Il est à noter que dans le cadre de l'ATU nominative et l'ATU de cohorte ayant précédé l'accès précoce de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), le laboratoire a fourni des données qui ont été précédemment décrites dans l'avis de l'accès précoce et l'avis de demande de remboursement.

<sup>2</sup> Posologie préconisée 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.

## Profil de tolérance

Sur la période couverte par le PUT-RD :

- 5 patients ont rapporté un total de 14 effets indésirables (EI) :
  - 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 EI d'issue fatale ou avec mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

## 4. Discussion

Sans objet

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 29/09/2022).

### 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

**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.

### 5.2 Absence de traitement approprié

**Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.**

### 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

**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.**

## 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

**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.

## 5.5 Recommandations

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

- ➔ **La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.