

ACCES PRECOCE Post-AMM

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

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE N°2

Période du 29/05/2023 au 04/05/2024

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 :

- Sur la période : du 29 mai 2023 au 4 mai 2024,
- En cumulé : du 5 octobre 2022 au 4 mai 2024.

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

	Période 2 (du 29/05/23 au 04/05/24)			Cumul du (05/10/22 au 04/05/24)		
	Patients IOPD	Patients LOPD	Total	Patients IOPD	Patients LOPD	Total
Nombre de patients pour lesquels une demande d'AAP a été effectuée	9	18	27	31	67	98
Nombre de patients inclus	9	18	27	31	67	98
Nombre de patients exposés	9	18	27	31	67	98
Nombre de patients ayant déjà initié Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) avant l'inclusion en AP2	0	0	0	16	32	48
Exposition médiane à Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) (min – max) en mois	1,9 (0,03-14,9)	3,9 (0,1-9,7)	2,6 (0,03-14,9)	18,5 (0,03 - 46,4)	15,5 (0,1-42,4)	16,8 (0,3-46,4)

AAP, Autorisation d'Accès Précoce ; AP2, Accès Précoce 2 ; IOPD, Infantile Onset Pompe Disease ; LOPD, Late Onset Pompe Disease ; max, Maximum ; min, Minimum.

- 98 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement dans le cadre de l'AP (31 atteints d'IOPD et 67 atteints de LOPD) et ont été inclus et exposés dont 27 patients (9 atteints d'IOPD et 18 atteints de LOPD) sur la période du rapport. Parmi eux, 48 patients avaient déjà initié Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) avant leur inclusion dans l'AP.
- Les données ont été recueillies pour l'ensemble des patients avec un pourcentage de données manquantes par variable en moyenne de 4,2 %.
- L'exposition médiane à Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) était de 18,5 mois (min = 0,03 mois ; max = 46 mois) chez les 31 patients atteints d'IOPD et de 15,5 mois (min = 0,1 mois ; max = 42 mois) chez les 67 patients atteints de LOPD. A noter qu'environ 75 % des patients inclus étaient traités depuis plus de 6 mois.
- Un arrêt définitif de traitement a été rapporté dû à un décès (progression de la maladie).

Caractéristiques générales des patients

Période 2 (du 29/05/23 au 04/05/24)					Cumul du (05/10/22 au 04/05/24)		
		Patients IOPD N = 9	Patients LOPD N = 18	Total N = 27	Patients IOPD N = 31	Patients LOPD N = 67	Total N = 98
Âge (années)	Moyenne ± ET	3.67 ± 5.25	54.04 ± 11.65	37.25 ± 26.13	7.55 ± 5.68	54.60 ± 17.87	39.71 ± 26.66
	Médiane	0.74	54.45	44.80	6.95	56.43	45.58
	Min ; Max	0.3 ; 15.4	33.9 ; 70.4	0.3 ; 70.4	0.3 ; 17.6	6.8 ; 86.0	0.3 ; 86.0
Sexe	Féminin	6 (66.7%)	8 (44.4%)	14 (51.9%)	14 (45.2%)	33 (49.3%)	47 (48.0%)
	Masculin	3 (33.3%)	10 (55.6%)	13 (48.1%)	17 (54.8%)	34 (50.7%)	51 (52.0%)
Poids (kg)	Moyenne ± ET	14.64 ± 12.35	68.78 ± 16.03	50.73 ± 29.85	24.90 ± 15.93	68.67 ± 18.57	54.83 ± 27.05
	Médiane	8.00	67.00	58.00	23.00	69.00	57.00
	Min ; Max	5.0 ; 39.0	39.0 ; 97.0	5.0 ; 97.0	5.0 ; 53.0	18.0 ; 115.0	5.0 ; 115.0

ET, Ecart-type ; IOPD, Infantile Onset Pompe Disease ; kg, Kilogramme ; LOPD, Late Onset Pompe Disease ; max, Maximum ; min, Minimum.

Patients atteints d'IOPD (31 patients)

Les patients atteints d'IOPD avaient un âge moyen ($\pm$ ET) de 7,6 ($\pm$ 5,7) ans et un âge médian de 7,0 ans (min = 0,3 an ; max = 17,6 ans). Majoritairement de sexe masculin (n=17 ; 54,8 %), les patients avaient un poids moyen ($\pm$ ET) de 24,9 ($\pm$ 15,9) kg et un poids médian de 23,0 kg (min = 5,0 kg ; max = 53,0 kg).

Patients atteints de LOPD (67 patients)

Les patients atteints de LOPD avaient un âge moyen ($\pm$ ET) de 54,6 ($\pm$ 17,9) ans et un âge médian de 56,4 ans (min = 6,8 ans ; max = 86,0 ans). Sur les 67 patients atteints d'une forme LOPD, 50,7 % (n=34) étaient de sexe masculin. Les patients avaient un poids moyen ($\pm$ ET) de 68,7 ($\pm$ 18,6) kg et un poids médian de 69,0 kg (min = 18,0 kg ; max = 115,0 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 75,3 ($\pm$ 63,1) mois et la durée médiane de 55,0 mois (min = 0,03 ; max = 189,1 mois) chez les patients de forme IOPD (données disponibles pour les 31 patients).

La durée moyenne ($\pm$ ET) de traitement par Myozyme® (alglucosidase alfa) était de 112,8 ($\pm$ 59,2) mois et la durée médiane de 120,1 mois (min = 5,1 ; max = 214,1 mois) chez les patients de forme LOPD (données disponibles pour 66/67 patients).

Les principales causes d'arrêts du Myozyme® (alglucosidase alfa) étaient motrices (seule ou en combinaison avec respiratoire, cardiaque ou autres) pour 67,3 % des patients (n=66/98) et respiratoires (seule ou en combinaison avec motrice, cardiaque ou autres) pour 45,9 % des patients (n=45/98). A noter que les causes d'arrêts étaient motrice et respiratoire pour 29,6 % des patients (n=29/98).

Patients atteints d'IOPD (31 patients)

Le diagnostic de la maladie de Pompe de forme IOPD a été posé à un âge moyen ($\pm$ ET) de 0,6 ($\pm$ 1,3) ans et un âge médian à 0,2 ans (soit 2,4 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**, 55 % (n=17/31) des patients de forme IOPD présentaient une atteinte de la fonction respiratoire. 79 % (n=11/14) d'entre eux avaient recours à une assistance respiratoire, non-invasive pour 82 % (n=9/11) d'entre eux et 18 % invasive (n=2/11).

La mesure de la Capacité Vitale Forcée (CVF) a été réalisée chez 10 patients (âgés entre 7 et 17 ans). La moyenne de la CVF ($\pm$ ET) était de 51,5 % ($\pm$ 23,4) et la médiane de 52,0 % (min = 19 ; max = 94 %).

- **Sur le plan moteur**, 87 % (n=27/31) des patients présentaient une atteinte motrice : Le test de marche 6 minutes (6MWT) a pu être réalisé chez 6 patients (âgés entre 3 et 15 ans). La distance parcourue moyenne ($\pm$ ET) était de 266,5 ($\pm$ 39,9) mètres et la médiane de 256,0 mètres (min = 220 ; max = 327 mètres).

L'évaluation de la fonction motrice à l'aide de l'échelle MFM a été réalisée chez 10 patients :

- MFM D1, évaluant la station debout et transfert : le score moyen ($\pm$ ET) était de 30,9 ($\pm$ 24,3) % et la médiane de 29,0 % (min = 0 ; max = 74 %) montrant une dégradation importante, la normale étant à 100 %.
- MFM D2, évaluant la motricité axiale et proximale : le score moyen ($\pm$ ET) était de 85,9 ($\pm$ 14,2) % et la médiane de 89,8 % (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 81,4 ($\pm$ 10,0) % 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 24/31 patients et les résultats sont présentés dans la figure suivante.

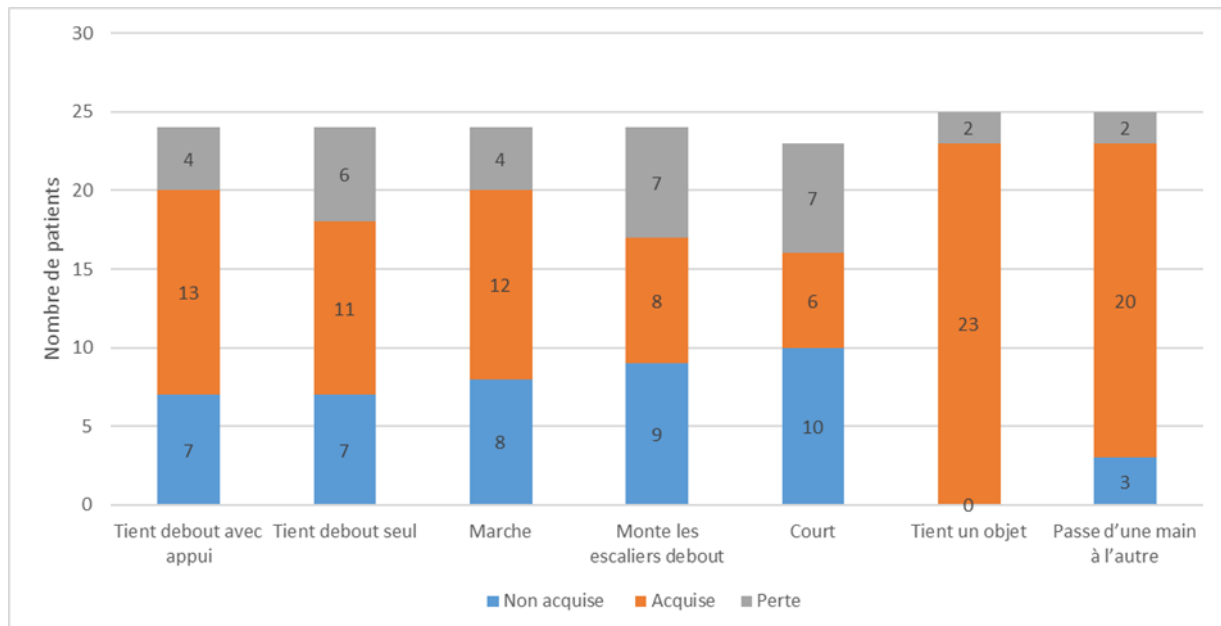


Figure 1 : Evaluation du développement moteur (Patients IOPD n= 31)

Enfin, 38 % des patients (n=9/24) présentaient un trouble de la déglutition.

- **Sur le plan cardiaque**, 47 % des patients (n=14/30) présentaient une atteinte cardiaque avant l'initiation du traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa), dont 93 % patients (n=13/14) avaient une hypertrophie cardiaque et 23 % (n=3/13) une insuffisance cardiaque.

Patients atteints de LOPD (67 patients)

Le diagnostic de la maladie de Pompe a été posé à l'âge moyen ($\pm$ ET) de $41,3 \pm 16,0$ ans et un âge médian de 42,6 ans (min = 3 ; max = 79 ans).

Avant l'initiation de Nexviadyme (avalglucosidase alpha) :

- **Sur le plan respiratoire**, 85 % des patients (n=57/67) présentaient une atteinte de la fonction respiratoire dont 67 % (n=35/52) avaient recours à un aide à la ventilation, et pour 34 d'entre eux il s'agissait d'une ventilation non invasive (VNI). La mesure de la Capacité Vitale Forcée (CVF) était disponible pour 53 patients. La moyenne ($\pm$ ET) était de $57,0 (\pm 22,3)$ % et la médiane de 56,0 % (min = 10 ; max = 119 %). La CVF avant initiation du traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) était :
 - Supérieure ou égale à 80 % (valeurs normales) pour 17 % des patients (n=9/53),
 - Comprise entre 79 % et 50 % pour 40 % des patients (n=21/53),
 - Strictement inférieure à 50 % pour 43 % des patients (n=23/53).

La CVF était inférieure à la normale pour 83% des patients.

- **Sur le plan moteur**, 98 % des patients (n=65/66) des patients présentaient une atteinte motrice :

Le test de marche 6 minutes (6MWT) était disponible pour 49 patients. La distance parcourue moyenne ($\pm$ ET) était de 297,0 ($\pm$ 151,7) mètres et la médiane de 270,0 mètres (min = 10 ; max = 591 mètres) ; cette distance très inférieure à la normale d'un adulte sain qui est d'environ 600 mètres montre 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 40/65 patients :

- MFM D1, évaluant la station debout et transfert : le score moyen ($\pm$ ET) était de 49,3 ($\pm$ 25,6) % et la médiane de 53,8 % (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 87,3 ($\pm$ 16,8) % et la médiane de 91,6 % (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 97,9 ($\pm$ 3,7) % 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 58/65 patients : 8,6 % (n=5/58) des patients présentaient un handicap moteur des membres supérieurs important avec un grade de 4 ou 5, plus modéré pour 58,6 % (n=34/58) avec un grade de 2 ou 3, et normal pour 32,8 % (n=19/58) des patients. Les résultats sont présentés dans la figure suivante.

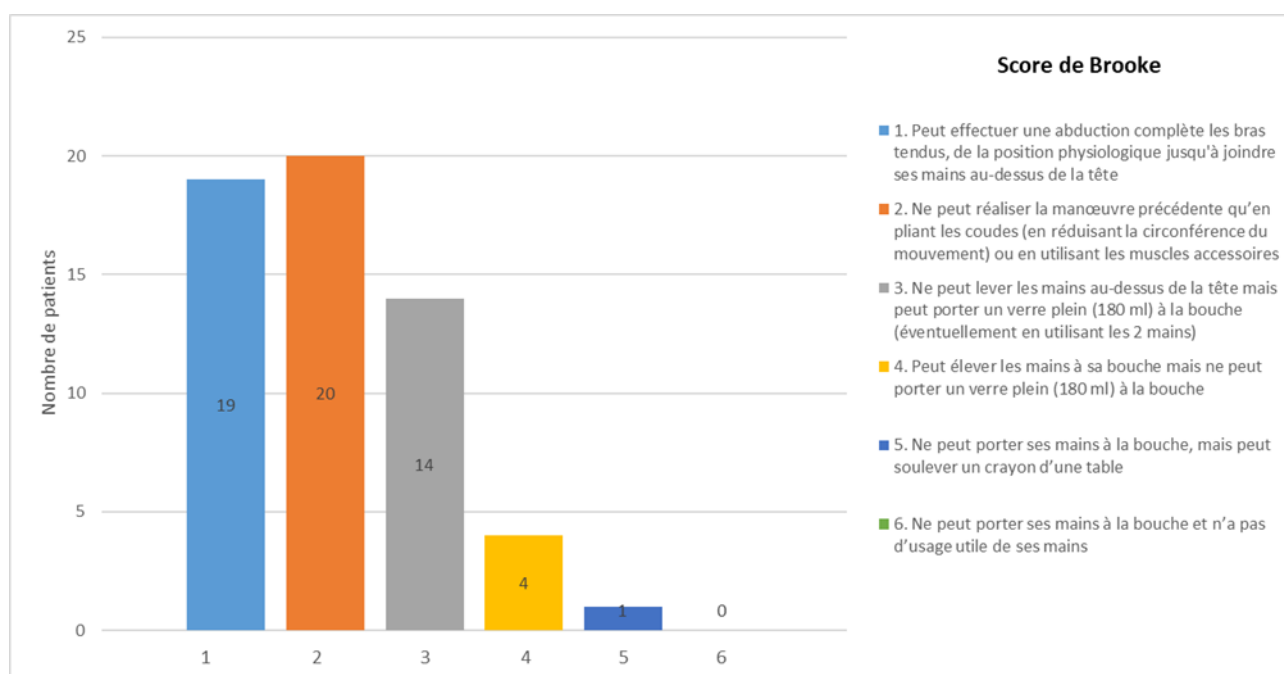


Figure 2 : Score de Brooke - Membres supérieurs (Patients LOPD n= 67)

L'évaluation de la fonction motrice des membres inférieurs à l'aide de l'échelle de Vignos était disponible pour 59/65 patients : 20,3 % (n=12/59) des patients présentaient un handicap moteur des membres inférieurs important avec un grade de 7, 8 ou 9, plus modéré pour 25,4 % (n= 15/59) des patients avec un grade de 4, 5 ou 6, léger pour 39,0 % (n=23/59) des patients avec un grade de 2 ou 3, et normal pour 15,3 % (n=9/59) des patients. Les résultats sont présentés dans la figure suivante.

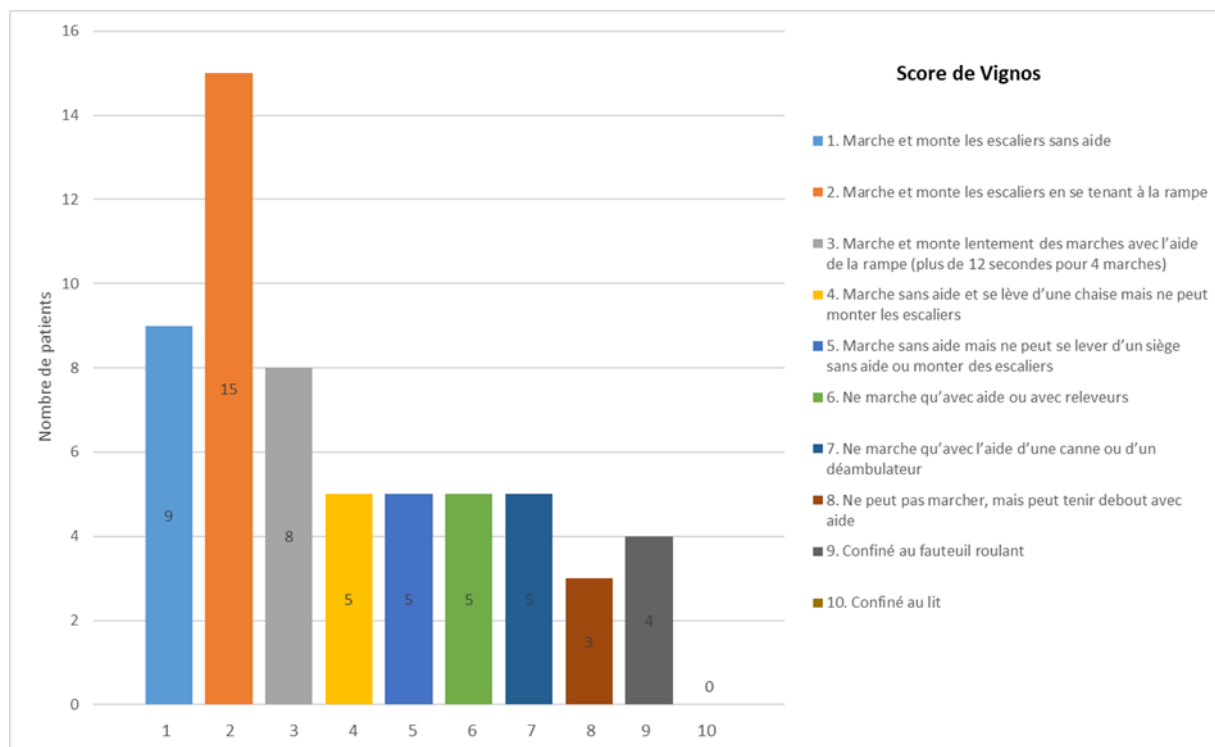


Figure 3 : Score de Vignos - Membres inférieurs (Patients LOPD n= 67)

Caractéristiques des médecins prescripteurs

Au cours de l'AP, 50 médecins répartis dans 32 centres hospitaliers (24 CHU, 7 CHG et 1 centre privé) ont adressé une fiche de demande d'accès au traitement à la cellule AP et ont inclus au moins un patient. Parmi eux, 58,0 % (n=29) étaient neurologues, 26,0 % (n=13) pédiatres, 8,0 % (n=4) internistes, 4,0 % (n=2) neuropédiatres et 4,0 % (n=2) généticiens. Tous ont une expertise de la prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe. Ces médecins sont principalement localisés dans les régions Ile de France, Auvergne-Rhône-Alpes, Occitanie et Haut de France.

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

Pour les patients IOPD :

- 18 patients (58 %) ont initié le traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) à la posologie recommandée dans le RCP de 20 mg/kg/toutes les 2 semaines, dont 15 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 (8/31 ; 26 %) et 5 patients à la posologie de 20 mg/kg/toutes les semaines (5/31 ; 16 %).

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 de Sanofi Winthrop Industrie lors de l'ATU de cohorte. A noter que la dose de 40 mg/kg toutes les 2 semaines chez les patients IOPD est autorisée dans le RCP pour les patients ne présentant pas d'amélioration ou présentant une réponse insuffisante des fonctions cardiaques, respiratoires et/ou motrices à la posologie de 20 mg/kg toutes les 2 semaines.

Pour les patients IOPD :

- 100 % (67/67) 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 IOPD 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 IOPD 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 concernent uniquement les patients IOPD) 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. A noter que l'ensemble des patients ayant déjà initié Nexviadyme a été inclus sur la période précédente, les données suivantes ont été mises à jour suite à la réception de quelques résultats de tests envoyés après la DLP du premier rapport.

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 3 patients ayant une CVF < 50 % à l'initiation, leur CVF est restée stable pour 2 patients et a diminué de 4,0 % pour 1 patient.
- Pour les 4 patients ayant une CVF < 80 % et > 50 %, la CVF a augmenté de 8,0 % pour 2 patients traités plus de 12 mois et diminué de 6,0 et 16,7 % 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 80,1 %, qui reste dans le range des valeurs normales après 6 à 12 mois de traitement.

L'aide à la ventilation est resté stable pour 9 patients dont 7 traités depuis plus de 12 mois et elle s'est améliorée pour un patient :

- 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 (amélioration),
- 3 patients (1 patient traité entre 6 et 12 mois et 2 patients traités 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) est 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 7,7 %, 0,0 % et 5,1 %), et s'est améliorée pour 1 patient traité depuis plus de 12 mois dont le score a évolué de 20,0 % à 36,0 %.
- 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 86,0 % à 94,0 % et de 50,0 % 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 81,0 % et à 95,2 % respectivement, légèrement diminuée pour 1 patient traité depuis plus de 12 mois évoluant de 81,0 % à 76,0 %, et améliorée pour 1 patient traité depuis plus de 12 mois évoluant de 81,0 % 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 6 et 12 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 63,2 % ($\pm$ 26,7) chez les patients traités de plus de 12 mois (n=7 à l'initiation et 6 au moment actuel).

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) par Nexviadyme®, l'endurance est restée stable avec une distance moyenne ($\pm$ ET) parcourue de 227,5 ($\pm$ 46,0) mètres à 230,3 ($\pm$ 21,2) mètres. Pour les patients traités entre 6 mois et 12 mois (n=12) par Nexviadyme®, la distance parcourue s'est améliorée avec une moyenne ($\pm$ ET) de 156,6 ($\pm$ 93,9) à 184,8 ($\pm$ 125,1) mètres. Et pour les patients traités plus de 12 mois (n=6), la distance parcourue a diminué avec une distance moyenne ($\pm$ ET) parcourue de 330,5 ($\pm$ 127,6) mètres à 308,0 ($\pm$ 150,5) 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 avant traitement et n=4 au dernier suivi) 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 avant traitement et n=11 au dernier suivi) 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 avant traitement et n=8 au dernier suivi) 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 avant traitement et n=4 au dernier suivi) 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 avant traitement et n=11 au dernier suivi) 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 avant traitement et n=8 au dernier suivi) 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 avant traitement et n=4 au dernier suivi) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D3 avant traitement et au dernier suivi est restée stable à 98,4 ($\pm$ 2,8) % et 100,0 ($\pm$ 0,0) % respectivement.
 - Pour les patients traités entre 6 mois et 12 mois (n=9 avant traitement et n=11 au dernier suivi) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D3 avant traitement et au dernier suivi est restée stable à 95,8 ($\pm$ 5,0) % et 98,7 ($\pm$ 2,3) % respectivement.
 - Et pour les patients traités plus de 12 mois (n=6 avant traitement et n=8 au dernier suivi) par Nexviadyme®, la moyenne ($\pm$ ET) du score de la MFM D3 avant traitement et au dernier suivi s'est stabilisée de 97,4 ($\pm$ 5,6) % à 95,1 ($\pm$ 6,5) % respectivement.

II.4. Données nationales de pharmacovigilance

Période du rapport (du 29/04/2023 au 04/05/2024)

	Nombre de cas	Nombre de patients
Nombre de cas PV reliés	17	12
- Initiaux	16	12
- Follow-up	1	1
Nombre de cas PV graves reliés	8	6

	Nombre de cas	Nombre de patients
Nombre de décès reliés (causalité non rapportée ou non évaluable, décès considérés comme reliés par mesure conservatoire)	2	2
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'interruption temporaire du traitement	1	1
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	4	3
- Initiaux	3	2
- Follow-up	1	1

Sur la période (du 29/04/2023 au 04/05/2024) :

- 12 patients ont présenté au moins un effet indésirable (EI) correspondant à 17 cas de pharmacovigilance (16 initiaux et 1 follow-up de cas, 2 patients ont conduit à 2 cas PV différents et 1 patient a conduit à 3 cas PV différents).
- Au total, 44 effets indésirables ou situations PV ont été rapportés :
 - 22 EI ou situations PV non graves dont 7 étaient inattendus (« Bronchospasme », « Détérioration générale de l'état de santé », « Extravasation au site de perfusion », « Hématome au site de perfusion », « Induration au site de perfusion », « Lymphopénie » et « Abord veineux difficile ») et 15 étaient attendus,
 - 22 EI graves dont 10 étaient inattendus (« Distension abdominale », « Insuffisance respiratoire aiguë », « Anurie », « Affection aggravée », « Syndrome de libération de cytokine », « Détérioration générale de l'état de santé », « Hémolyse », « Hyperthermie », « Progression de la maladie » et « Thrombocytopénie ») et 12 étaient attendus.
- 2 cas d'évolution fatale (2 patients) et un cas avec mise en jeu du pronostic vital (1 patient) ont été rapportés. A noter que pour les deux cas d'évolution fatale, la relation de causalité avec Nexviadyme® n'a pas été rapportée par le médecin ou a été considérée comme non évaluable. Ces cas sont présentés par mesure conservatoire.
- Aucun effet indésirable n'a conduit à une modification de dose. On retrouve 3 cas dont 2 graves (17 EI) qui ont conduit à une interruption du traitement chez 2 patients et un cas (1 EI : « Administration d'une dose incorrecte ») qui a conduit à un arrêt temporaire du traitement.
- 1 cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement et 8 : situations particulières de pharmacovigilance ont été rapportées. Il s'agit de :
 - Schéma d'administration du produit inapproprié,
 - Inefficacité médicamenteuse,
 - Intolérance médicamenteuse,
 - Erreur interceptée de préparation du produit,
 - Progression de la maladie,
 - Administration d'une dose incorrecte sans EI associé,
 - Utilisation non conforme au document de référence,
 - Aggravation de la maladie.

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.

Période Cumulée (du 05/10/2022 au 04/05/2024)

	Nombre de cas	Nombre de patients
Nombre de cas PV reliés	21	16
Nombre de cas PV graves reliés	8	6
Nombre de décès reliés (causalité non rapportée ou non évaluable, décès considérés comme reliés par mesure conservatoire)	2	2
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'interruption temporaire du traitement	1	1
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	4	3

Depuis le début de l'AP, (du 5 octobre 2022 au 4 mai 2024) :

- 16 patients ont présenté au moins un effet indésirable (EI) correspondant à 21 cas de pharmacovigilance.
- Au total, 54 effets indésirables ou situations PV ont été rapportés :
 - 26 EI ou situations PV non graves dont 9 étaient inattendus (« Bronchospasme », « Détérioration générale de l'état de santé », « Extravasation au site de perfusion » (2 EI), « Hématome au site de perfusion », « Induration au site de perfusion », « Lymphopénie », « Abord veineux difficile » et « Paresthésie ») et 17 étaient attendus,
 - 28 EI graves dont 10 étaient inattendus (« Distension abdominale », « Insuffisance respiratoire aiguë », « Anurie », « Affection aggravée », « Syndrome de libération de cytokine », « Détérioration générale de l'état de santé », « Hémolyse », « Hyperthermie », « Progression de la maladie » et « Thrombocytopénie ») et 18 étaient attendus.
- 2 cas d'évolution fatale (2 patients) et un cas avec mise en jeu du pronostic vital (1 patient) ont été rapportés. A noter que pour les deux cas d'évolution fatale, la relation de causalité avec Nexviadyme® n'a pas été rapportée par le médecin ou a été considérée comme non évaluable. Ces cas sont présentés par mesure conservatoire.
- Aucun effet indésirable n'a conduit à une modification de dose. On retrouve 4 cas dont 3 graves (23 EI) qui ont conduit à une interruption du traitement et un cas (1 EI : « Administration d'une dose incorrecte ») qui a conduit à un arrêt temporaire du traitement.
- 1 cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement et 8 situations particulières de pharmacovigilance ont été rapportées. Il s'agit de :
 - Schéma d'administration du produit inapproprié,

- Inefficacité médicamenteuse,
- Intolérance médicamenteuse,
- Erreur interceptée de préparation du produit,
- Progression de la maladie,
- Administration d'une dose incorrecte sans EI associé,
- Utilisation non conforme au document de référence,
- Aggravation de la maladie.

III. CONCLUSION

Sur la période du 05 octobre 2022 au 04 mai 2024, 98 patients (31 patients IOPD et 67 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 0,3 et 18 ans avec un âge médian de 7,0 ans et étaient pour plus de la moitié de sexe masculin (17/31). Parmi ces patients, 16 (52 %) 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. Un total de 55 % d'entre eux présentaient une atteinte de la fonction respiratoire et 87 % une atteinte de la fonction motrice. Avant l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa), 17 % des patients avaient une perte de la marche et 30 % une perte de la course. Sur le plan cardiaque, 47 % des patients présentaient une atteinte cardiaque avant l'initiation du traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa), dont 93 % patients avaient une hypertrophie cardiaque et 23 % 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. Un total de 49 % (33/67) étaient de sexe féminin. Parmi ces patients, 32 patients (48 %) 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. Un total de 85 % 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 297,0 ($\pm$ 151,7) mètres, montrant une endurance dégradée de ces patients avant l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa). Un total de 67 % des patients avaient une atteinte de la fonction motrice des membres supérieurs de légère à sévère, et 85 % une atteinte de la fonction motrice des membres inférieurs de légère à sévère.

A la date du DLP (4 mai 2024), les patients avaient une durée d'exposition par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) médiane de 18,5 mois allant de 0,03 à 46 mois chez les 31 patients IOPD et de 15,5 mois allant de 0,1 à 42 mois chez les 67 patients LOPD. Une seule fiche d'arrêt a été reçue sur la période considérée pour un patient décédé dû à la progression de la maladie. A noter que Sanofi a

connaissance d'un deuxième arrêt de traitement également dû à un décès non-lié au traitement pour lequel la fiche d'arrêt n'a pas encore été reçue.

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 4 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 pour un patient, améliorée pour 2 patients et diminué pour un patient. 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 5,6 % 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 4 mai 2024, 21 cas PV reliés à Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) (dont 8 cas graves) comportant 54 EI reliés, survenus chez 16 patients, ont été rapportés par les professionnels de santé à Sanofi Winthrop Industrie et enregistrés dans la base de données internationale de PV de Sanofi. De plus, 9 cas concernaient une situation particulière de pharmacovigilance dont un cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement.

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 Winthrop Industrie, exploitant de la spécialité pharmaceutique Nexviadyme® (avalglucosidase alfa), poursuit la surveillance active de ce médicament.