

## **Décision n° 2024.0298/DC/SEM du 24 octobre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité NEXVIADYME (avalglucosidase alfa)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 24 octobre 2024.

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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) ;  
Vu la décision de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0376 du 5 octobre 2023 ;  
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, reçue le 3 juillet 2024 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 12 juillet 2024 au demandeur ;  
Vu la demande d'information complémentaire adressée par la HAS le 10 septembre 2024 au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues le 8 octobre 2024 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 23 octobre 2024 ;

DÉCIDE :

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

L'autorisation d'accès précoce, renouvelée le 5 octobre 2023 à la spécialité NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) 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 9 mois à compter de la notification de la présente décision.

Dans l'hypothèse d'une nouvelle demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, le dossier devra comporter des données de suivi plus récentes relatives aux patients inclus dans le registre national de la Maladie de Pompe, qu'ils soient atteints de la forme infantile ou de la forme tardive de la maladie, en échec à l'alglucosidase alfa, et/ou de toute autre donnée d'efficacité et de tolérance permettant d'étayer les connaissances concernant ce produit.

## Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 24 octobre 2024.

Pour le collège :  
*La présidente de séance*  
Pr Anne-Claude CREMIEUX  
*Signé*

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

Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024

- 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	7
5.2 Absence de traitement approprié	7
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.5 Recommandations	8

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	avalglucosidase alfa (A16AB22) NEXVIADYME 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 100 mg (CIP : 34009 302 406 0 1)
Laboratoire	SANOFI AVENTIS France (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	<p>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 <math>\alpha</math>-glucosidase acide) en cas d'échec à l'avalglucosidase alfa ».</p> <p>Elle a été renouvelée par la HAS en date du <a href="#">05/10/2023</a> dans la même indication.</p> <p>Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.</p> <p>En date du 23/11/2022, la CT a rendu un avis favorable<sup>1</sup> au remboursement et lui a octroyé :</p> <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>
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<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>
Conditions et statuts	<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>
Posologie dans l'indication évaluée	« Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une enzyme alpha-glucosidase acide recombinante humaine (rhGAA)
Mécanisme d'action	L'avalglucosidase alfa fournit une source exogène de GAA, qui est déficiente dans la maladie de Pompe.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : 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 indicated for the treatment of patients 1 year of age and older with late-onset Pompe disease deficiency</i> ».

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. NEXVIADYME. 23/11/2022.

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
Autre(s) indication(s) de l'AMM	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'alglucosidase alfa. (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date de l'avis : 23 octobre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contribution de parties prenantes : oui (Association francophone des glyco-génoses).</li> <li>– Expertise externe : non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'association POMBILITI (cipaglucosidase alfa) - OPFOLDA (miglustat) a été évaluée par la Commission de la transparence en date du 18/10/2023<sup>2</sup>, et un SMR faible et une ASMR V ont été octroyés dans la population restreinte, par rapport à l'indication AMM, des patients adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, chez les patients préalablement traités par traitement enzymatique substitutif. Un accès précoce post-AMM dans cette même indication a été refusé le 27/07/2023<sup>3</sup>.

## 3. Synthèse des nouvelles données

### 3.1 Nouvelles données cliniques

Les patients traités par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) dans le cadre de l'accès précoce sont inclus dans le registre Maladie de Pompe. A titre informatif, en date du 26 mai 2024, selon le laboratoire, 62 patients traités par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) étaient inclus dans le registre (19 patients atteints de la forme infantile et 43 patients atteints de la forme tardive). Une extraction des données a été réalisée pour les patients atteints de la forme tardive un an après le changement de traitement de MYOZYME (alglucosidase alfa) vers NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) et a fait l'objet d'une publication qui a porté sur l'analyse des données de 29 patients<sup>4</sup>. Une nouvelle extraction des données du registre, 2 ans après le changement de traitement, est prévue en 2025.

L'étude de phase IV actuellement en cours qui a inclus 15 patients (11 adultes et 4 enfants) est prolongée jusqu'en décembre 2025 afin de prendre en compte le fait que NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) n'est pas encore disponible commercialement. L'objectif principal est d'évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de l'avalglucosidase alfa chez les patients atteints de la maladie de Pompe qui ont précédemment participé aux études cliniques.

### 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 29/05/2023 au 04/05/2024.

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). Les résultats sont présentés pour la période de ce

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence. POMBILITI - OPFOLDA. 18/10/2023.

<sup>3</sup> Décision n°2023.0296/DC/SEM du 27 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'accès précoce de la spécialité OPFOLDA

<sup>4</sup> C.Tard, F.Bouhour, M.Michaud et al. Real-life effectiveness 1 year after switching to avalglucosidase alfa in late-onset Pompe disease patients worsening on alglucosidase alfa therapy : a French cohort study. European journal of neurology V31. July 2024.

deuxième rapport (du 29/05/2023 au 04/05/2024). Si des données sont présentées depuis l'octroi initial de l'accès précoce (période allant du 05/10/2022 au 04/05/2024), cela sera précisé avec la mention « en cumulé ».

<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>	– 27 patients inclus (9 IOPD et 18 LOPD) <sup>5</sup> <i>En cumulé, 98 patients ont été inclus dans le dispositif depuis l'octroi initial de l'accès précoce (31 IOPD et 67 LOPD)</i>
<b>Durée médiane d'exposition au traitement</b>	2,6 mois (0,03-14,9)  Sur la période couverte par le présent rapport de synthèse, 2 arrêts définitifs de traitement ont été rapportés dû à un décès (progression de la maladie) – 1 seule fiche d'arrêt reçue à ce jour
<b>Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse</b>	En cumulé : 96

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

	Patients atteints de la forme infantile (IOPD) ; n=9		Patients atteints de la forme tardive (LOPD) ; n=18	
<b>Age, ans</b>				
moyen (écart-type)	3,67 (± 5,25)		54,04 (± 11,65)	
médian (min-max)	0,74 (0,3 – 15,4)		54,45 (33,9 – 70,4)	
<b>Traitement antérieur</b>				
MYOZYME : n (%)	9 (100)		18 (100)	
Durée médiane de traitement (min-max), mois	13,0 (0,03 – 173,0)		102,2 (5,1 – 200,1)	
<b>Etat clinique au moment du diagnostic, N (%)</b>	<b>N=9</b>	<b>En cumulé (N=31)</b>	<b>N=18</b>	<b>En cumulé (N=67)</b>
Atteinte respiratoire	1 (11)	17 (55)	16 (89)	57 (85)
Assistance respiratoire	1 (100)	11 (65)	9 (56)	35 (67)
Atteinte motrice	6 (67)	27 (87)	18 (100)	65 (98)
Atteinte cardiaque	5 (56)	14/30 (47)	-	-
Hypertrophie cardiaque	5/5	13/14	-	-
Insuffisance cardiaque	0	3/14	-	-

Un total de 18 médecins répartis dans 14 centres hospitaliers (13 CHU, 1 CHG) ont inclus au moins un patient. Il s'agit principalement de médecins spécialisés en neurologie (61,1%) ou en pédiatrie (22,2%), ou en neuro-pédiatrie (11,1%).

### Conditions d'utilisation du médicament

Sur la période considérée, les principales causes d'arrêts du MYOZYME (alglucosidase alfa) étaient motrices (seule ou en combinaison avec respiratoire, cardiaque ou autres) pour 77,8 % des patients (n=21/27) et respiratoires (seule ou en combinaison avec motrice, cardiaque ou autres) pour 48,1 % des patients (n=13/27). A noter que les causes d'arrêts étaient motrice et respiratoire pour 33,3 % des patients (n=9/27).

<sup>5</sup> Le nombre d'inclusion est beaucoup plus faible que sur la précédente période allant du 05/10/2022 au 28/05/2023 ; cela s'explique par le fait que lors de la précédente période, un nombre important de patients avaient déjà initié NEXVIADYME avant l'accès précoce, dans le cadre d'ATU (48 patients sur les 71 comptabilisés).

Parmi les patients IOPD, tous 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>6</sup>. Il en est de même pour les patients LOPD (posologie recommandée de 20 mg/kg/toutes les 2 semaines). 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.

### Profil de tolérance

Sur la période considérée de ce deuxième renouvellement (allant du 29/04/2023 au 04/05/2024) :

- 12 patients ont rapporté au moins un effet indésirable (EI) correspondant à 17 cas de pharmacovigilance (PV) (16 initiaux et 1 suivi de cas, 2 patients ont conduit à 2 cas PV différents et 1 patient a conduit à 3 cas PV différents).
  - 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 « Thrombocytopenie ») ;
  - 2 cas d'évolution fatale (2 patients : un cas de défaillance multiviscérale [12 *preferred terms* employés pour décrire le cas] et un cas d'insuffisance respiratoire aiguë/progression de la maladie) dont la causalité avec le médicament n'a pas été rapportée par le médecin ou considérée non évaluable, et un cas avec mise en jeu du pronostic vital (1 patient) ont été rapportés.
- Aucun effet indésirable n'a conduit à une modification de dose ;
- Le traitement a été interrompu suite à un EI pour 2 patients ;
- Un cas d'exposition au médicament pendant la grossesse a été rapporté.

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

Depuis le dernier avis, le RCP du médicament a été mis à jour avec une actualisation des fréquences des effets indésirables.

## 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 05/10/2023).

<sup>6</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.

## 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où :

- La prévalence de la maladie de Pompe varie entre 1/14 000 et 1/300 000 selon les groupes ethniques ;
- 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 l'association POMBILITI (cipaglucoaldose alfa) - OPFOLDA (miglustat) qui est un comparateur cliniquement pertinent chez l'adulte, n'est pas considérée comme un traitement approprié en l'absence de prise en charge. Dans la population pédiatrique 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 (avalglucoaldose alfa), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité dans les formes tardives de l'adulte ; son efficacité a été démontrée dans une étude de non-infériorité versus MYOZYME (alglucoaldose) chez des patients adultes naïfs de traitement. Chez l'enfant, une étude multicohortes comportant une cohorte comparative versus MYOZYME (alglucoaldose alfa) a suggéré une efficacité chez des patients pédiatriques en échec au MYOZYME (alglucoaldose alfa). De plus, les données de l'ATU précédente concernant les deux populations, et celles relatives au registre national portant sur les adultes, suggèrent une stabilisation de la maladie sous NEXVIADYME (avalglucoaldose alfa) chez des patients qui étaient tous en échec de traitement par MYOZYME (alglucoaldose alfa) ;
- Son plan de développement est jugé adapté au regard des données cliniques disponibles de la spécificité de la pathologie ;
- Il est susceptible de combler 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'aglucosidase 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 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.