

ACCES PRECOCE Post-AMM

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

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE N°3

Période du 05/05/2024 au 24/02/2025

Période cumulée du 05/10/2022 au 24/02/2025

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 (AP) 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 couverte par le rapport de synthèse N°3 : du 5 mai 2024 au 24 février 2025,
- En cumulé : du 5 octobre 2022 (date de début de l'AP) au 24 février 2025 (date du Data Lock Point (DLP))

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Période 3 (du 05/05/2024 au 24/02/2025)				Cumul (du 05/10/2022 au 24/02/2025)		
	Patients IOPD	Patients LOPD	Total	Patients IOPD	Patients LOPD	Total
Nombre de patients pour lesquels une demande d'AAP a été effectuée	4	19	23	35	86	121
Nombre de patients inclus	4	19	23	35	86	121
Nombre de patients exposés	4	18	22	35	85	120
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	2,6 (0,9-8,2)	3,8 (0,2-9,2)	3,6 (0,2-9,2)	24,6 (0,9-56,1)	23,9 (0,2-52,1)	23,9 (0,2-56,1)

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

- 121 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement dans le cadre de l'AP (35 atteints d'IOPD et 86 atteints de LOPD) et ont été inclus. Parmi eux, un patient LOPD est décédé avant d'initier le traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) et ne fait donc pas partie de la population des 120 patients exposés ; à noter que 48 patients avaient déjà initié Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) avant leur inclusion dans l'AP. Sur la période de ce rapport, 23 patients (4 atteints d'IOPD et 19 atteints de LOPD) ont été inclus et 22 patients ont été exposés (4 atteints d'IOPD et 18 atteints de LOPD).
- Les données ont été recueillies pour l'ensemble des patients avec un pourcentage de données manquantes par variable en moyenne de 3,5 %.
- L'exposition médiane à Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) était de 24,6 mois (min = 0,9 mois ; max = 56,1 mois) chez les 35 patients atteints d'IOPD et de 23,9 mois (min = 0,2 mois ; max = 52,1 mois) chez les 85 patients atteints de LOPD. A noter qu'environ 75 % des patients inclus étaient traités depuis plus de 6 mois.
- Sur la période, 5 arrêts définitifs de traitement ont été rapportés en raison de 4 décès et 1 souhait du patient. En cumulé, 6 arrêts définitifs ont été rapportés :
 - « souhait du patient » pour un patient,
 - « décès » pour 5 patients dont 4 pour pathologies concomitantes ou cause inconnue :
 - Décès dû à la progression de la maladie chez un patient âgé de 81 ans (cas : 2024SA012974).
 - Occlusion de l'intestin grêle (cas 2024SA357603)
 - Complications d'une coronarographie pour pathologie angineuse (cas 2023SA199947)
 - Traumatisme crânien (cas 2024SA270521)
 - Inconnue à la DLP (cas 2024SA261278, en cours d'investigation)

Caractéristiques générales des patients exposés à l'inclusion

		Période 3 (du 05/05/2024 au 24/02/2025)			Cumul (du 05/10/2022 au 24/02/2025)		
		Patients IOPD N = 4	Patients LOPD N = 18	Total N = 22	Patients IOPD N = 35	Patients LOPD N = 85	Total N = 120
Âge (années)	Moyenne ± ET	2.24 ± 2.14	52.41 ± 15.94	43.29 ± 24.47	6.94 ± 5.64	54.13 ± 17.41	40.37 ± 26.21
	Médiane	1.95	54.00	49.77	5.67	56.36	46.01
	Min ; Max	0.4 ; 4.7	12.6 ; 74.3	0.4 ; 74.3	0.3 ; 17.6	6.8 ; 86.0	0.3 ; 86.0
Sexe	Féminin	4 (100.0%)	8 (44.4%)	12 (54.5%)	18 (51.4%)	41 (48.2%)	59 (49.2%)
	Masculin	0 (0.0%)	10 (55.6%)	10 (45.5%)	17 (48.6%)	44 (51.8%)	61 (50.8%)
Poids (kg)	Moyenne ± ET	10.43 ± 5.22	80.44 ± 21.32	67.71 ± 33.70	23.25 ± 15.75	71.16 ± 19.66	57.19 ± 28.67
	Médiane	10.50	79.00	76.50	17.00	72.00	61.00
	Min ; Max	5.0 ; 15.7	44.0 ; 115.0	5.0 ; 115.0	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 (35 patients)

Les patients atteints d'IOPD avaient un âge moyen (±ET) de 6,9 (± 5,6) ans et un âge médian de 5,7 ans (min = 0,3 an ; max = 17,6 ans). Un peu plus de la moitié des patients étaient de sexe féminin (n=18 ; 51,4 %), les patients avaient un poids moyen (±ET) de 23,3 (± 15,8) kg et un poids médian de 17,0 kg (min = 5,0 kg ; max = 53,0 kg).

Patients atteints de LOPD (85 patients)

Les patients atteints de LOPD avaient un âge moyen ($\pm$ ET) de 54,1 ($\pm$ 17,4) ans et un âge médian de 56,4 ans (min = 6,8 ans ; max = 86,0 ans). Sur les 85 patients atteints d'une forme LOPD, 51,8 % (n=44) étaient de sexe masculin. Les patients avaient un poids moyen ($\pm$ ET) de 71,2 ($\pm$ 19,7) kg et un poids médian de 72,0 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 69,5 ($\pm$ 61,9) mois et la durée médiane de 50,2 mois (min = 0,03 ; max = 189,1 mois) chez les patients de forme IOPD (données disponibles pour les 35 patients).

La durée moyenne ($\pm$ ET) de traitement par Myozyme® (alglucosidase alfa) était de 112,6 ($\pm$ 60,1) mois et la durée médiane de 118,9 mois (min = 5,1 ; max = 214,1 mois) chez les patients de forme LOPD (données disponibles pour 84/85 patients).

Les principales causes d'arrêt du Myozyme® (alglucosidase alfa) étaient motrices (seule ou en combinaison avec respiratoire, cardiaque ou autres) pour 66,7 % des patients (n=80/120) et respiratoires (seule ou en combinaison avec motrice, cardiaque ou autres) pour 43,3 % des patients (n=52/120). A noter que les causes d'arrêt étaient motrices et respiratoires pour 35,0 % des patients (n=42/120).

Patients atteints d'IOPD (35 patients)

Le diagnostic de la maladie de Pompe de forme IOPD a été posé à un âge moyen ($\pm$ ET) de 0,6 ($\pm$ 1,2) ans et un âge médian à 0,2 ans (soit 2,4 mois) (min = 0 ; max = 5,8 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**, 48,6 % (n=17/35) des patients de forme IOPD présentaient une atteinte de la fonction respiratoire. 78,6 % (n=11/14) d'entre eux avaient recours à une assistance respiratoire, non-invasive pour 82 % (n=9/11) d'entre eux et invasive pour 18 % (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**, 83 % (n=29/35) des patients présentaient une atteinte motrice. Le test de marche 6 minutes (6MWT) a pu être réalisé chez 6 patients (âgés entre 5 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 11 patients.

- MFM D1, évaluant la station debout et transfert : le score moyen ($\pm$ ET) était de 32,2 ($\pm$ 23,5) % et la médiane de 30,0 % (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 87,2 ($\pm$ 14,1) % et la médiane de 91,7 % (min = 50 ; max = 100 %), montrant une motricité axiale et proximale proche de la normale.
- MFM D3, évaluant la motricité distale : le score moyen ($\pm$ ET) était de 81,6 ($\pm$ 9,5) % et la médiane de 81,0 % (min = 62 ; max = 95,5 %), montrant une motricité distale proche de la normale.

L'évaluation du développement moteur était disponible pour 27/35 patients et les résultats sont présentés dans la figure suivante.

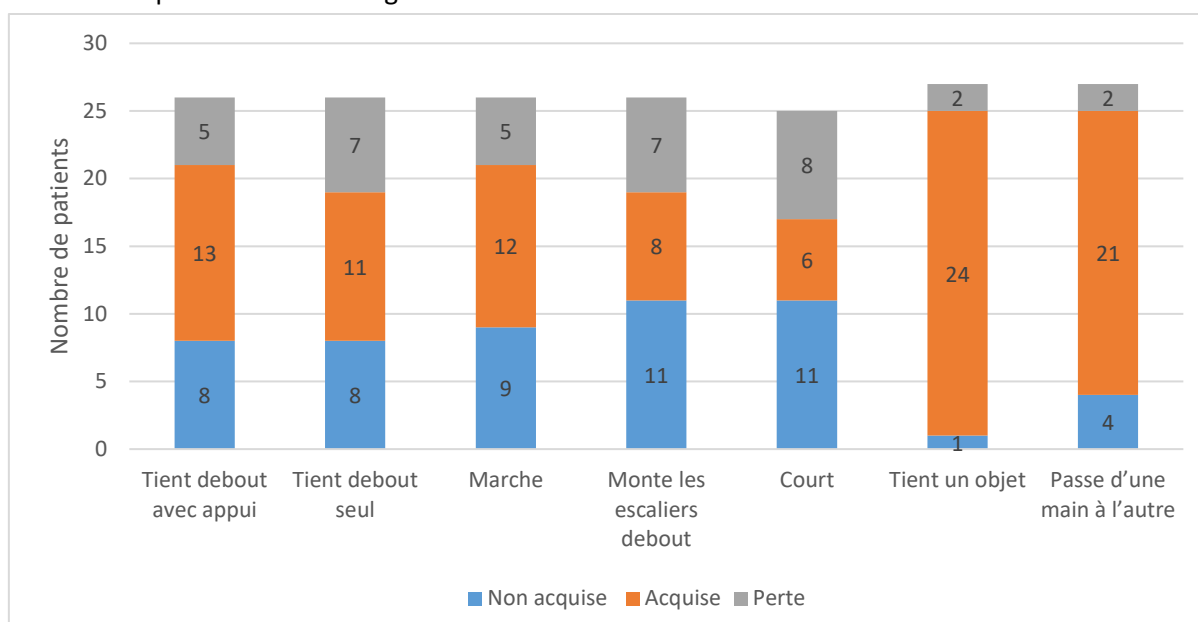


Figure 1 : Evaluation du développement moteur (Patients IOPD n= 35)

Enfin, 34,6 % des patients (n=9/26) présentaient un trouble de la déglutition.

- **Sur le plan cardiaque**, 50 % des patients (n=17/35) présentaient une atteinte cardiaque avant l'initiation du traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa), dont 94 % patients (n=16/17) avaient une hypertrophie cardiaque et 20 % (n=3/15) une insuffisance cardiaque.

Patients atteints de LOPD (85 patients)

Le diagnostic de la maladie de Pompe a été posé à l'âge moyen ($\pm$ ET) de 40,8 $\pm$ 16,4 ans et un âge médian de 42,0 ans (min = 3,0 ; max = 79,5 ans).

Avant l'initiation de Nexviadyme (avalglucosidase alfa) :

- **Sur le plan respiratoire**, 82 % des patients (n=70/85) présentaient une atteinte de la fonction respiratoire dont 63 % (n=41/65) avaient recours à une aide à la ventilation, et pour 40 d'entre eux il s'agissait d'une ventilation non invasive (VNI), l'information n'étant pas disponible pour le dernier patient. La mesure de la Capacité Vitale Forcée (CVF) était disponible pour 66

patients. La moyenne ($\pm$ ET) était de 58,7 ($\pm$ 21,9) % et la médiane de 57,5 % (min = 10 ; max = 119 %).

La CVF avant initiation du traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) était :

- Supérieure ou égale à 80 % (valeurs normales) pour 18 % des patients (n=12/66),
- Comprise entre 79 % et 50 % pour 42 % des patients (n=28/66),
- Strictement inférieure à 50 % pour 39 % des patients (n=26/66).

La CVF était inférieure à la normale pour 81 % des patients.

- **Sur le plan moteur**, 98,8 % des patients (n=83/85) présentaient une atteinte motrice :

Le test de marche 6 minutes (6MWT) était disponible pour 64 patients. La distance parcourue moyenne ($\pm$ ET) était de 310,7 ($\pm$ 149,9) mètres et la médiane de 303,0 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 56/83 patients (ayant une atteinte motrice).

- MFM D1, évaluant la station debout et transfert : le score moyen ($\pm$ ET) était de 51,6 ($\pm$ 25,0) % et la médiane de 56,0% (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 88,8 ($\pm$ 15,6) % et la médiane de 94,4 % (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 98,2 ($\pm$ 3,3) % 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 76/83 patients. Les résultats sont présentés sur la **Erreur ! Source du renvoi**

introuvable. : 7,9 % (n=6/76) des patients présentaient un handicap moteur des membres supérieurs important avec un grade de 4 ou 5, plus modéré pour 56,6 % (n= 43/76) avec un grade de 2 ou 3, et normal pour 35,5 % (n=27/76) des patients. Les résultats sont présentés dans la figure suivante.

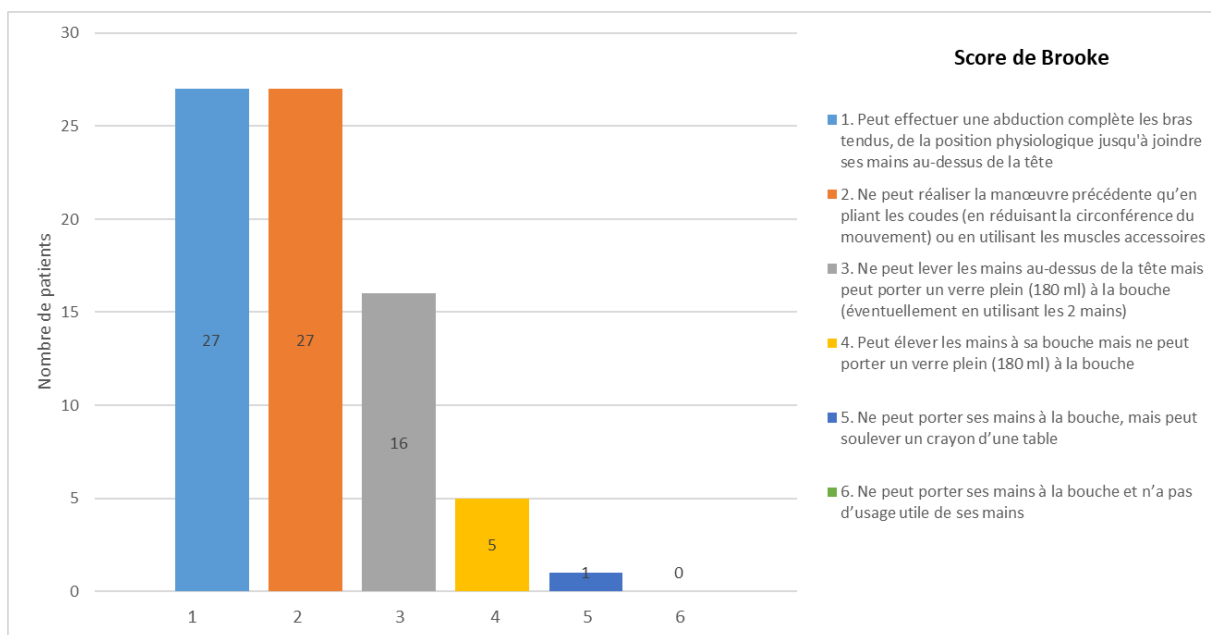


Figure 2 : Score de Brooke - Membres supérieurs (Patients LOPD n= 85)

L'évaluation de la fonction motrice des membres inférieurs à l'aide de l'échelle de Vignos était disponible pour 76/83 patients. Les résultats sont présentés sur la **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** : 21,1 % (n=16/76) des patients présentaient un handicap moteur des membres inférieurs important avec un grade de 7, 8 ou 9, plus modéré pour 22,4 % (n= 17/76) des patients avec un grade de 4, 5 ou 6, léger pour 40,8 % (n=31/76) des patients avec un grade de 2 ou 3, et normal pour 15,8 % (n=12/76) des patients. Les résultats sont présentés dans la figure suivante.

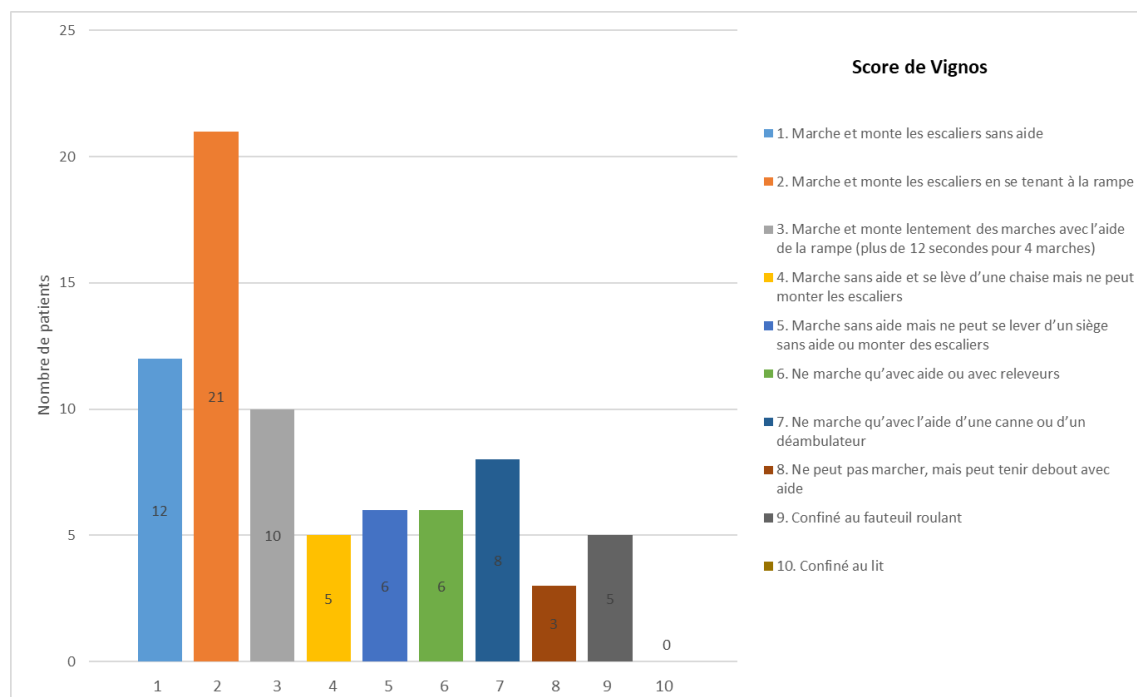


Figure 3 : Score de Vignos - Membres inférieurs (Patients LOPD n= 85)

Caractéristiques des médecins prescripteurs

Au cours de l'AP, 54 médecins répartis dans 35 centres hospitaliers (27 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, 59,3 % (n=32) étaient neurologues, 24,1 % (n=13) pédiatres, 9,3 % (n=5) internistes, 3,7 % (n=2) neuropédiatres et 3,7 % (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 et Occitanie.

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

Pour les patients IOPD :

- 22 patients (62,9%) ont initié le traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) à la posologie recommandée dans le RCP de 20 mg/kg/toutes les 2 semaines, dont 19 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 (8/35 ; 22,9 %) et 5 patients à la posologie de 20 mg/kg/toutes les semaines (5/35 ; 14,3 %).

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 évènements (« 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 LOPD :

- 100 % (85/85) 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.

Aucun changement concernant ces données n'est à mentionner par rapport aux deux précédents rapports de synthèse dont les résumés sont publiés et accessibles sur le site de la HAS. Par ailleurs, un rapport complémentaire intégrant les données du registre national de la maladie de Pompe est aussi rédigé et permet de détailler les paramètres d'efficacité pour les patients de l'AP inclus dans l'analyse du registre.

II.4. Données nationales de pharmacovigilance

Période du rapport (du 05/05/2024 au 24/02/2025)

	Nombre de cas	Nombre de patients
Nombre de cas PV reliés	33	31*
- Initiaux	24	24
- Follow-up	9	8
Nombre de cas PV graves reliés	9	8
Nombre de décès reliés (causalité non rapportée ou non évaluable, décès considérés comme reliés par mesure conservatoire)	3	3
- Initiaux	1	1
- Follow-up	2	2
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à une modification du traitement	2	2
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'interruption temporaire du traitement	7	6
- Initiaux	2	2
- Follow-up	5	4
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	0

*Un même patient a présenté à la fois un cas PV initial et un FUP de cas sur la période

Sur la période (du 05/05/2024 au 24/02/2025) :

- 31 patients (25,8% des 120 patients exposés au cours de l'AP) ont présenté au moins un effet indésirable (EI) correspondant à 33 cas de pharmacovigilance considérés comme reliés (24 initiaux et 9 follow-up de cas).
- Au total, 40 effets indésirables ou situations PV ont été rapportés (nouveaux cas) :
 - 36 EI ou situations PV non graves dont 4 étaient inattendus (« Acné », « Diminution de l'appétit », « Douleur thoracique », et « Trouble cardiaque ») et 32 étaient attendus,
 - 4 EI graves tous inattendus (« Polyarthrite rhumatoïde », « Anticorps spécifique à un médicament », « Détérioration générale de l'état de santé » et « Occlusion de l'intestin grêle »).
- 1 nouveau cas d'évolution fatale (« Occlusion de l'intestin grêle ») et 2 follow-up de cas d'évolution fatale initialement déclarés sur la période du précédent rapport (Insuffisance rénale aigue, angine de poitrine, acidose respiratoire et complication lors d'une intervention pour un patient et insuffisance respiratoire aiguë et progression de la maladie pour un autre patient) ont été rapportés. A noter que pour ces cas d'évolution fatale, la relation de causalité avec Nexviadyme® pour les EI ayant conduit au décès était soit non rapportée par le médecin, soit considérée comme non évaluable soit considérée comme non reliée (mais le cas était relié). Ces cas sont présentés par mesure conservatoire. A noter également que 2 autres cas d'évolution fatale ont été reçus sur la période (un cas non relié au traitement (chute et traumatisme crânien suivi d'un arrêt cardiaque) et un cas invalide (vomissements et décès)).
- 4 effets indésirables ont conduit à une modification du traitement (diminution de dose) et 26 effets indésirables ont conduit à une interruption temporaire du traitement chez 6 patients.
- 19 situations particulières de pharmacovigilance concernant 14 cas PV ont été rapportées. Il s'agit de :
 - 15 cas relatifs à une prise de traitement à une posologie de 40 mg/kg toutes les semaines déclarées en base PV comme :
 - 5 schémas d'administration du produit inapproprié,
 - 5 utilisations non conformes au document de référence,
 - 3 administrations d'une dose,
 - 1 surdosage,
 - 1 surdosage intentionnel,
 - 2 réponses thérapeutiques diminuées,
 - 1 aggravation de la maladie,
 - 1 erreur de méthode d'utilisation du produit correspondant à la découverte d'une bulle dans la perfusion qui a conduit à l'arrêt immédiat de la perfusion, aucun EI associé n'a été rapporté.

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 24/02/2025)

	Nombre de cas	Nombre de patients
Nombre de cas PV reliés	45	40
Nombre de cas PV graves reliés	11	10
Nombre de décès reliés (causalité non rapportée ou non évaluable, décès considérés comme reliés par mesure conservatoire)	3	3
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit une modification du traitement	2	2
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'interruption temporaire du traitement	7	6
Nombre de cas PV avec un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	0	0

Depuis le début de l'AP, (du 5 octobre 2022 au 24 février 2025) :

- 40 patients (33,3% des 120 patients exposés au cours de l'AP) ont présenté au moins un effet indésirable (EI) correspondant à 45 cas de pharmacovigilance.
- Au total, 94 effets indésirables ou situations PV ont été rapportés :
 - 62 EI ou situations PV non graves dont 15 étaient inattendus (« Acné », « Diminution de l'appétit », « Affection aggravée », « Douleur thoracique », « Trouble cardiaque », « 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 », « Intolérance médicamenteuse » « Lymphopénie », « Abord veineux difficile » et « Paresthésie ») et 47 étaient attendus,
 - 32 EI graves dont 15 étaient inattendus (« Bronchospasme », « Polyarthrite rhumatoïde », « Anticorps spécifique à un médicament », « Occlusion de l'intestin grêle », « Distension abdominale », « Insuffisance respiratoire aiguë », « Anurie », « Affection aggravée », « Syndrome de libération de cytokine », « Détérioration générale de l'état de santé » (2 EI), « Hémolyse », « Hyperthermie », « Progression de la maladie » et « Thrombocytopénie ») et 17 étaient attendus.
- 3 cas d'évolution fatale (3 patients) et un cas avec mise en jeu du pronostic vital (1 patient) ont été rapportés. Pour les trois 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 ou encore non reliée. Ces cas sont présentés par mesure conservatoire. A noter également que 2 autres cas d'évolution fatale ont été reçus sur la période (un cas non relié au traitement et un cas invalide).
- 4 effets indésirables ont conduit à une modification du traitement (diminution de dose) et 26 effets indésirables ont conduit à une interruption temporaire du traitement chez 6 patients.
- 1 cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement et 27 situations particulières de pharmacovigilance concernant 22 cas PV ont été rapportées. Il s'agit de :

- 17 cas relatifs à une prise de traitement à une posologie de 40 mg/kg toutes les semaines déclarées en base PV comme :
 - 6 schémas d'administration du produit inapproprié,
 - 6 utilisations non conformes au document de référence,
 - 3 administrations d'une dose incorrecte,
 - 1 surdosage,
 - 1 surdosage intentionnel,
- 1 administration d'une dose incorrecte pour laquelle le patient a reçu une perfusion à 10mg/kg et demi-débit en raison de l'aggravation de l'état du patient sans EI reporté,
- 1 erreur interceptée de préparation du produit, l'infirmière a utilisé du NaCl au lieu du glucose lors de la reconstitution. Il n'y a eu aucun EI associé et l'erreur a été identifiée avant l'administration,
- 2 réponses thérapeutiques diminuées,
- 2 aggravations de la maladie,
- 1 progression de la maladie,
- 1 inefficacité médicamenteuse,
- 1 intolérance médicamenteuse,
- 1 erreur de méthode d'utilisation du produit correspondant à la découverte d'une bulle dans la perfusion qui a conduit à l'arrêt immédiat de la perfusion, aucun EI associé n'a été rapporté.

III. CONCLUSION

Sur la période cumulée du 5 octobre 2022 au 24 février 2025, 121 patients (35 patients atteints d'une forme IOPD et 86 patients atteints d'une forme 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). A noter que parmi les patients LOPD inclus, un patient est décédé avant l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) et ne fait donc pas partie de la population des patients exposés décrite ci-après.

Les patients atteints d'une forme IOPD étaient âgés entre 0,3 et 18 ans avec un âge médian de 5,7 ans et étaient pour plus de la moitié de sexe féminin (18/35). Parmi les patients IOPD, 16 patients (45,7%) étaient déjà traités par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) dans le cadre de l'ATU de cohorte.

L'état clinique des patients atteints d'une forme IOPD, très hétérogène, s'est dégradé après plusieurs années de traitement sous Myozyme® (alglucosidase alfa) sur le plan respiratoire et/ou moteur et/ou cardiaque. Parmi les patients atteints d'une forme IOPD, 49 % des patients présentaient une atteinte de la fonction respiratoire. Soixante-dix-neuf pourcents d'entre eux avaient recours à une assistance respiratoire. Aussi, 83 % des patients atteints d'une forme IOPD présentaient une atteinte motrice. Avant l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa), 19 % des patients avaient présenté une perte de la marche, et 32 % une perte de la course. Sur le plan cardiaque, 50 % des patients présentaient une

atteinte cardiaque avant l'initiation du traitement par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa), dont 94 % patients avaient une hypertrophie cardiaque et 20 % 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 52 % (44/85) étaient de sexe masculin. Parmi les patients LOPD, 32 patients (37,6 %) étaient déjà traités par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) dans le cadre de l'ATU de cohorte.

L'état clinique des patients atteints d'une forme LOPD, est lui aussi très hétérogène et s'est dégradé après plusieurs années de traitement sous Myozyme® (alglucosidase alfa) sur le plan respiratoire et /ou moteur. Parmi les patients atteints d'une forme LOPD, 82 % des patients présentaient une atteinte de la fonction respiratoire, dont 63% d'entre eux avaient recours à une ventilation, et 99 % des patients une atteinte motrice. La distance parcourue moyenne lors du test de marche de 6 minutes est très inférieure à la normale montrant une atteinte significative de l'endurance des patients avant l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa). L'évaluation de la fonction motrice des membres supérieurs et inférieurs à l'aide du score de Brooke et Vignos montre qu'environ 25 % des patients présentaient un handicap moteur important.

A la date du DLP (24 février 2025), les patients avaient une durée d'exposition par Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) médiane de 24,6 mois allant de 0,85 à 56 mois chez les 35 patients atteints d'une forme IOPD et de 23,9 mois allant de 0,2 à 52 mois chez les 85 patients atteints d'une forme LOPD. A noter que 6 fiches d'arrêt définitif de traitement ont été reçues pour les causes suivantes : un patient ayant souhaité ne plus suivre le traitement et 5 patients décédés.

L'évolution des paramètres respiratoires (CVF, aide à la ventilation), moteurs (6MWT, MFM, évaluation moteur, grades de Brooke et Vignos) et cardiaques (uniquement chez les patients IOPD) entre l'initiation de Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) et l'inclusion dans l'AP pour les patients déjà traités dans le cadre de l'ATU sont en faveur d'une amélioration ou d'une stabilisation chez la majorité des patients. Aucun changement concernant ces données n'est à mentionner par rapport aux deux précédents rapports de synthèse dont les résumés sont publiés et accessibles sur le site de la HAS. L'amélioration ou la stabilisation de ces paramètres représente un bénéfice clinique de l'avalglucosidase alfa significatif chez les patients en échec à Myozyme® (alglucosidase alfa) avec un déclin des fonctions motrices, respiratoires et/ou cardiaques.

Depuis le début de l'AP et jusqu'au 24 février 2025, 45 cas PV reliés (ou considéré comme relié par mesure conservatoire) à Nexviadyme® (avalglucosidase alfa) (dont 11 cas graves) comportant 94 EI reliés, survenus chez 40 patients, ont été rapportés à Sanofi France Winthrop Industrie et enregistrés dans la base de données internationale de PV de Sanofi. De plus, 27 situations particulières de pharmacovigilance concernant 22 cas et un cas d'exposition au médicament pendant la grossesse ou au cours de l'allaitement ont été rapportés.

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.