



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 juillet 2006

**MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

**1 flacon en verre de 20 ml : 569 575-1**

**10 flacons en verre de 20 ml : 569 576-8**

**25 flacons en verre de 20 ml : 569 577-4**

**GENZYME S.A.S.**

alpha alglucosidase

liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM (centralisée) : 29/03/2006

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

alpha alglucosidase

### 1.2. Originalité

Myozyme est une forme recombinante de l'alpha-glucosidase acide humaine, produite par la technologie de l'ADN recombinant au moyen d'une culture de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Il s'agit d'une enzymothérapie substitutive.

### 1.3. Indication

Myozyme est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) au long cours chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en  $\alpha$ -glucosidase acide). Les bénéfices de Myozyme pour les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe n'ont pas été établis.

### 1.4. Posologie

Le traitement par Myozyme doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de la maladie de Pompe ou d'autres maladies métaboliques héréditaires ou neuromusculaires.

La posologie recommandée pour l'alpha alglucosidase est de 20 mg/kg de poids corporel administrés toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse.

L'administration des perfusions doit être progressive. Il est recommandé de commencer la perfusion par un débit de 1 mg/kg/h et d'augmenter graduellement de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes en l'absence de réaction associée à la perfusion (RAP) jusqu'à un débit maximal de 7 mg/kg/h.

Posologie pour les enfants, adolescents, adultes et personnes âgées :

La tolérance et l'efficacité de Myozyme ont été principalement évaluées chez les enfants dont l'âge était compris entre la naissance et l'adolescence.

Il n'y a pas lieu d'adopter de mesure spécifique pour l'administration de Myozyme à des enfants, des adolescents, des adultes ou des personnes âgées.

La tolérance et l'efficacité de Myozyme chez des patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées et aucune posologie spécifique ne peut être recommandée pour ces patients.

La réponse du patient au traitement doit être régulièrement évaluée en fonction d'une appréciation complète de toutes les manifestations cliniques de la maladie.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

A : Voies digestives et métabolisme  
A16 : Autres médicaments des Voies digestives et métabolisme  
A16A : Autres médicaments des Voies digestives et métabolisme  
A16AB : Enzymes  
A16AB07 : alfa glucosidase

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de Myozyme repose principalement sur deux études dans la forme infantile (étude AGLU01602 et étude 1702) et sur une étude (étude AGLU 02804) ainsi que des données observationnelles dans la forme tardive.

#### 3.1. Efficacité

##### A/ Forme infantile

##### **Etude AGLU01602 :**

Etude non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de Myozyme chez 18 patients non ventilés ayant une forme infantile de la maladie de Pompe, âgés de 6 mois ou moins au début du traitement. Les résultats d'efficacité ont été comparés à des données historiques d'un sous groupe (n=42) d'une cohorte non traitée de patients (AGLU004) dont les caractéristiques étaient comparables à celles de l'étude AGLU01602.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 20 mg/kg, soit 40 mg/kg toutes les deux semaines pendant 52 semaines.

Principaux critères d'inclusion :

- âge  $\leq$  6 mois à l'instauration du traitement,
- tableau clinique compatible avec la maladie de Pompe et un déficit en alpha-glucosidase acide (GAA) confirmé par un dosage dans les leucocytes du sang périphériques,
- patients présentant une cardiomyopathie confirmée par un Indice de Masse Ventriculaire Gauche (IMVG)  $\geq$  65 g/m<sup>2</sup> évalué par un cardiologue en échocardiographie bidimensionnelle.

Principaux critères de non inclusion :

- symptômes d'insuffisance respiratoire dont une PaO<sub>2</sub> <90% à l'air ambiant,
- présence de malformations congénitales majeures ou d'affections graves autres que celles liées à la maladie de Pompe,
- tous types de support ventilatoire à l'inclusion,
- patient recevant déjà un traitement de substitution enzymatique

Le critère d'évaluation principal a été le délai entre le diagnostic et la survenue d'un événement (décès et/ou assistance respiratoire invasive). Toutefois, la survie sans assistance respiratoire invasive n'a pas été enregistrée pour la population historique et une comparaison de ce critère d'évaluation n'a donc pas été possible.

Critères secondaires : survie sans assistance respiratoire invasive, survie sans assistance respiratoire (invasive ou non invasive), réduction de la masse ventriculaire gauche, croissance et amélioration de la fonction motrice.

##### **Résultats :**

La médiane d'âge à la date du diagnostic était de 4,4 +/- 2,2 (0,2 – 6,8) mois.

Après 52 semaines de traitement, tous les patients traités par myozyme étaient en vie et 15 parmi les 18 inclus étaient sans assistance respiratoire. Dans le sous groupe historique, un patient parmi les 42 était en vie à l'âge de 18 mois (la survie étant le seul critère évalué).

Chez les 12 patients dont les données sont disponibles, il a été observé une diminution moyenne de 57,6 % de la masse ventriculaire gauche par rapport aux valeurs initiales. Treize patients (72,2%) ont eu une amélioration de leur fonction motrice par rapport aux valeurs initiales, mesurées par les scores de performance motrice à âge équivalent de l'AIMS (Alberta Infant Motor Scale). Un maintien ou une amélioration de la croissance par rapport aux valeurs initiales après 26 semaines de traitement par Myozyme a été observé chez 72 à 94% des patients respectivement pour le poids et la taille.

Les résultats d'efficacité n'ont pas différé entre les 2 groupes posologiques (20 mg ou 40 mg/kg une fois toutes les 2 semaines). La dose de 20 mg/kg une fois toutes les 2 semaines a été retenue.

### **Etude 1702**

Etude non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de Myozyme chez 21 patients atteints d'une forme infantile atypique de la maladie de Pompe dont l'âge était compris entre 6 mois et 3,5 ans en début de traitement. Les résultats d'efficacité ont été comparés à des données historiques d'un sous groupe (n=48) d'une cohorte non traitée de patients (AGLU004) dont les caractéristiques étaient comparables à celles de l'étude AGLU01702.

Les patients ont reçu 20 mg/kg de Myozyme toutes les deux semaines pendant 52 semaines.

Le critère d'évaluation principal a été le délai entre le diagnostic et la survenue d'un événement (décès et/ou assistance respiratoire invasive)

Critères secondaires : survie sans assistance respiratoire invasive, survie sans assistance respiratoire (invasive ou non invasive), réduction de la MVG, croissance et amélioration de la fonction motrice.

Principaux critères d'inclusion :

- âge  $\geq$  6 mois et  $\leq$  36 mois à l'instauration du traitement,
- tableau clinique compatible avec la maladie de Pompe documentée avant 12 mois et un déficit de la GAA documenté,
- patients présentant une cardiomyopathie confirmée par un IMVG  $\geq$  65 g/m<sup>2</sup> chez les patients de  $\leq$  12 mois et  $>$  79 g/m<sup>2</sup> chez les patients de plus de 12 mois, évaluée par un cardiologue en échocardiographie bidimensionnelle.

Principaux critères de non inclusion :

- symptômes et signes d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection  $<$  40%,
- présence de malformations congénitales majeures ou d'affections graves autres que celles liées à la maladie de Pompe,
- patient recevant déjà un traitement de substitution enzymatique.

### **Résultats**

La médiane d'âge à la date du diagnostic était de 6,7 +/- 5,8 (1,9 – 22,6) mois.

Selon une analyse intermédiaire chez les 15 premiers patients inclus traités durant 52 semaines, le taux de survie a été de 73% (IC 95% : 44,9 – 92,2) dans le groupe Myozyme comparé à 37% (IC 95% : 13,8 – 61,2) dans un groupe non traité issu des données historiques.

L'analyse en sous groupe de la survie en fonction de l'âge ( $<$ 1an et  $>$ 1an) prévue dans le protocole a montré :

- dans le sous groupe de patients âgés de < 1 an, un taux de survie de 50% (3/6) sous myozyme et de 16,2%<sup>1</sup> dans le sous groupe historique.
- dans le sous groupe de patients âgés de > 1 an, un taux de survie de 88,9% (8/9) sous Myozyme et de 45,5% dans le sous groupe historique.

Chez les 10 patients qui n'avaient pas initialement d'assistance respiratoire invasive :

- 3 sont décédés
- 2 ont eu besoin d'assistance respiratoire invasive
- 5 n'ont pas eu besoin d'assistance respiratoire

Treize des 15 patients (86,6%) ayant des données de suivi ont eu une amélioration moyenne de 33% de la fraction d'éjection ventriculaire par rapport aux valeurs initiales.

Un maintien ou une amélioration des paramètres de croissance a été observé chez 80% à 93,3% des patients respectivement pour le poids et la taille.

Six patients parmi les 15 évalués (40%) ont eu une amélioration de leur fonction motrice par rapport aux valeurs initiales, mesurés par les scores de performance de l'AIMS (Alberta Infant Motor Scale).

## **B/ Forme tardive**

Etude non comparative (AGLU 02804) ayant évalué la tolérance et l'efficacité de Myozyme chez 5 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe dont l'âge était compris en début de traitement entre 5 et 15 ans.

Les patients ont reçu 20 mg/kg de Myozyme toutes les deux semaines pendant 26 semaines.

Tous les patients se déplaçaient sans assistance et quatre n'ont pas eu recours à une assistance respiratoire (1 patient a nécessité une assistance respiratoire nocturne non invasive).

Parmi les trois patients dont l'atteinte pulmonaire était considérée comme importante à l'inclusion (pourcentage de capacité vitale forcée (CVF) en position assise compris entre 58 et 67 %), deux ont eu une amélioration de la CVF en position assise (entre +11,5 et +16 %) en semaine 26.

L'évaluation de la fonction motrice a donné des résultats disparates ne permettant pas de conclure.

Dans le cadre d'un programme d'accès étendu (EAP), les données d'observation de 18 patients présentant une forme tardive, âgés de 9 à 42 ans, ont été recueillies après un traitement par Myozyme de 8 mois à 2,8 ans. 8 patients étaient sous ventilation invasive et les 18 patients étaient en fauteuil roulant.

Il a été observé une amélioration de la CVF de 35 % chez un patient et une réduction du nombre d'heures de ventilation assistée nécessaire chez 5 patients. L'évaluation de la fonction motrice a donné des résultats disparates ne permettant pas de conclure.

L'évaluation de la fonction respiratoire et de la fonction motrice a donné des résultats variables. Les résultats ont été meilleurs chez les patients présentant un plus haut degré de fonction résiduelle musculaire.

## **3.2. Effets indésirables**

L'évaluation de la tolérance de Myozyme au cours des essais cliniques des formes infantiles, a montré que 51,9 % des patients ont eu un effet indésirable lié au traitement correspondant

---

<sup>1</sup> Taux estimé de survie basé sur une analyse de Kaplan Meyer

dans la majorité des cas à une réaction à la perfusion de type rash cutané, urticaire ou fièvre.

Dans les formes tardives, les données de tolérance sont plus limitées. Elles concernent, comme dans la forme infantile, dans la majorité des cas des réactions associées à la perfusion de type intolérance. Dans l'ensemble des études, ces réactions ont été qualifiées d'intensité légère et d'évolution favorable, c'est-à-dire régressives. Aucun des effets indésirables n'a nécessité l'arrêt du traitement. Cependant, le laboratoire mentionne quatre cas de réaction majeure à la perfusion notifiés à GENZYME en mars-avril 2006. Il s'agit de réaction anaphylactique mettant en jeu le pronostic vital.

Des anticorps anti-rhGAA ont été développés chez la majorité des patients dans les trois premiers mois de traitement. Il n'a pas été établi de relation entre la survenue des réactions associées à la perfusion et la séroconversion.

### **3.3. Conclusion**

Dans l'étude 1602, le traitement par Myozyme chez des patients atteints de la maladie de Pompe âgés de moins de 6 mois, a prolongé la survie : les 18 patients traités par myozyme étaient en vie à l'âge de 18 mois alors que dans le sous groupe historique non traité, un patient était en vie parmi 42.

Il a été observé également chez la majorité des patients, une amélioration de la cardiomyopathie, de la croissance et de la fonction motrice.

Dans l'étude 1702, les résultats de l'analyse intermédiaire disponibles chez 15 premiers patients inclus traités durant 52 semaines ont montré un taux de survie de 73% (IC 95% : 44,9 – 92,2) dans le groupe Myozyme comparé à 37% (IC 95% : 13,8 – 61,2) dans un sous groupe historique non traité. La cardiomyopathie et la croissance ont été améliorées chez la majorité des patients et la croissance dans près de la moitié des cas.

Le principal effet indésirable a été une réaction à la perfusion (fièvre, urticaire et éruption).

Les données à long terme concernant l'efficacité et la tolérance ne sont pas disponibles.

Dans la forme tardive de la maladie de Pompe où les données sont très limitées (une étude non comparative ayant inclus 5 patients et des données observationnelles), l'apport thérapeutique du produit n'est pas établi.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

La maladie de Pompe est une myopathie d'origine métabolique rare, d'évolution fatale ; elle fait partie des maladies de surcharge lysosomale puisqu'elle est provoquée par le déficit d'une hydrolase lysosomale naturelle, l' $\alpha$ -glucosidase acide qui dégrade le glycogène lysosomal en glucose. Un déficit de cette enzyme entraîne une accumulation du glycogène dans différents tissus, en particulier dans les muscles cardiaque, respiratoires et squelettiques, entraînant une cardiomyopathie hypertrophique et une faiblesse musculaire progressive avec altération de la fonction respiratoire ;  
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée substitutive ;  
Cette spécialité est un traitement de première intention ;  
Il n'existe pas d'alternative thérapeutique ;  
Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans la forme infantile et mal établi dans la forme tardive ;

Impact de Santé Public Attendu :

La maladie de Pompe est une maladie grave qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté (maladie orpheline).

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (GTND<sup>2</sup>, Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il est attendu de cette spécialité un impact modéré en termes de morbi-mortalité pour la forme infantile de cette maladie. Toutefois, compte tenu du faible nombre de patients concernés, l'impact populationnel de MYOZYME sur la morbi-mortalité ne pourra être que faible.

La spécialité MYOZYME devrait donc apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, pour la forme infantile de cette maladie, il est attendu de cette spécialité un intérêt de santé publique. Cet intérêt est modéré.

La Commission considère que le service médical rendu est :

- important dans la forme infantile de la maladie de Pompe.
- insuffisant en l'absence de démonstration actuelle formelle d'efficacité dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

D'après les données cliniques disponibles, la Commission a considéré que la forme tardive correspondait à un âge de début des symptômes au delà de 5 ans.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Myozyme apporte une amélioration importante (niveau II) du service médical dans le cadre de la prise en charge de la seule forme infantile de la maladie de Pompe.

---

<sup>2</sup> Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS)

### 4.3. Stratégie thérapeutique

La prise en charge habituelle de la maladie de Pompe était symptomatique et palliative fonction du degré d'atteinte cardiaque (principalement dans la forme infantile), motrice ou respiratoire.

Dans la forme infantile de la maladie de Pompe, MYOZYME, administré par voie intra-veineuse, est le premier traitement enzymatique substitutif à visée curative. Les données cliniques disponibles ne permettent pas de préciser la place de Myozyme dans la stratégie thérapeutique dans le cadre du traitement de la forme tardive de la maladie.

### 4.4. Population cible

D'après les calculs réalisés sur la base des données épidémiologiques d'Ausems<sup>3</sup>, de Meikle<sup>4</sup>, Martiniuk<sup>5</sup> et des données 2005 de l'INSEE, il y aurait à ce jour entre 430 et 710 patients atteints de la maladie de Pompe en France, toutes formes confondues.

Etant donné l'espérance de vie actuellement courte dans la forme infantile (<1 an), ces patients représenteraient actuellement un très faible pourcentage des formes cliniques à traiter.

D'autre part, la maladie concerne 1 naissance sur 40 000 dans le monde<sup>3</sup> ce qui correspond à une incidence d'environ 20 cas par an, en France<sup>6</sup>.

### 4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la forme infantile de la maladie de Pompe.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la forme d'apparition tardive de la maladie de Pompe.

La Commission attire l'attention des pouvoirs publics sur le cas des patients actuellement sous traitement par Myozyme en ATU (autorisation temporaire d'utilisation) pour une forme d'apparition tardive de la maladie. Au cas où les pouvoirs publics décideraient la poursuite de leur prise en charge, celle-ci devrait être accompagnée d'une évaluation périodique du traitement au cas par cas, pour en apprécier le bénéfice clinique et en décider la poursuite.

Par ailleurs, la Commission souhaite que les patients nouvellement diagnostiqués pour une forme tardive de la maladie soient inclus dans des essais cliniques de Myozyme.

La Commission réexaminera la spécialité Myozyme dans la forme tardive de la maladie de Pompe au vu des résultats de l'étude comparative qui sera fournie à l'agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA) et/ou de toute donnée nouvelle susceptible d'être fournie par la firme.

---

<sup>3</sup> Ausems MGEM et al. Frequency of glycogen storage disease type II in the Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Genet 1999; 7: 713-716

<sup>4</sup> Meikle PJ et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281: 249-254

<sup>5</sup> Martiniuk F et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease 1998;79:69-72.

<sup>6</sup> 767 816 naissances en France en 2004 selon l'Insee