HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
17 NOVEMBRE 2021

Alpha alglucosidase
MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

Réévaluation

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la forme tardive de la maladie de Pompe

Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide).
Myozyme est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges.

La réévaluation concerne uniquement les formes tardives de la maladie de Pompe.

◗Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge thérapeutique multidisciplinaire de la maladie est coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques ou neuromusculaires et en lien avec le médecin traitant.

Le traitement spécifique de la maladie de Pompe repose sur une enzymothérapie substitutive.

Les objectifs du traitement sont les suivants : améliorer ou stabiliser l'hypertrophie et la fonction cardiaques en cas d'atteinte initiale (forme infantile) ; stabiliser ou ralentir la dégradation de la faiblesse musculaire et éviter ou retarder la perte de la marche ; stabiliser ou ralentir la dégradation de la fonction respiratoire et éviter ou retarder le recours à la ventilation assistée.

Place du médicament

MYOZYME (alpha alglucosidase) est la seule enzyme de substitution disposant d'une AMM dans la maladie de Pompe.

Motifs de l'examen	**Réévaluation du SMR et de la population cible dans la forme tardive de la maladie de Pompe à la demande du laboratoire**
Indication concernée	**Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide).** **Myozyme est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges.** **La réévaluation concerne uniquement les formes tardives de la maladie de pompe.**
SMR	**Faible**
ISP	**MYOZYME n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**MYOZYME (alpha alglucosidase) est la seule enzyme de substitution disposant d'une AMM dans la maladie de Pompe.**
Population cible	**Le nombre de patients ayant une forme tardive de la maladie de Pompe susceptibles de bénéficier d'une enzymothérapie peut être estimé à environ 200 patients.**

01 CONTEXTE

Le laboratoire Sanofi-Aventis France sollicite la réévaluation du SMR et de la population cible de MYOZYME 50 mg (alpha alglucosidase), poudre pour solution à diluer pour perfusion dans la forme tardive de la maladie de Pompe.
MYOZYME (alpha alglucosidase) est un médicament orphelin indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide). Il s'agit d'une enzyme recombinante administrée par voie intraveineuse.

Ce médicament a obtenu une AMM européenne dans la maladie de Pompe le 29 mars 2006 ; l'alpha alglucosidase, bénéficiait d'une ATU depuis 2004.

Dans son avis d'inscription du 20 septembre 2006[1], la Commission a attribué à la spécialité un SMR important et une ASMR II (importante) dans la forme infantile de la maladie de Pompe. En l'absence de démonstration formelle d'efficacité, un SMR insuffisant avait été attribué dans la forme tardive de la maladie. L'indication précisait alors : « *Les bénéfices de MYOZYME pour les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe n'ont pas été établis.* »

Le libellé d'indication dans la forme tardive de la maladie a été modifié le 28 octobre 2009 : « *Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, l'évidence d'une efficacité est limitée.* ». Dans son avis du 16 juin 2010[2], la Commission a attribué à la spécialité un SMR faible, et une ASMR IV (mineure) dans la prise en charge de la forme tardive de la maladie de Pompe « *compte tenu de la faible quantité d'effet observée et de l'absence de donnée concernant l'efficacité à long terme (notamment l'effet sur le passage à la ventilation assistée)* ».
La Commission souhaitait réévaluer la spécialité MYOZYME (alpha alglucosidase) dans un délai de deux ans avec des données supplémentaires concernant le suivi à plus long terme des patients et la définition de critères d'interruption pour ce traitement. La Commission insistait sur l'importance de la pérennisation du registre de la maladie de Pompe.

Le 9 janvier 2013, la Commission a maintenu les précédentes conclusions dans la forme tardive de la maladie de Pompe (SMR faible, ASMR IV).[3]

Le 22 mars 2017, à la suite d'une recommandation du Comité de suivi des études en vie réelle[4], la Commission a réévalué le SMR, l'ASMR et la population cible de MYOZYME (alpha alglucosidase) dans l'ensemble de son indication.[5] Dans la prise en charge de la forme tardive de la maladie, la Commission a maintenu un SMR faible et une ASMR IV (mineure). Dans la prise en charge de la forme infantile de la maladie, la Commission a considéré que le SMR restait important et attribué à la spécialité une ASMR III (modérée) chez ces patients. La Commission notait alors que malgré sa recommandation dans l'avis de réévaluation du 9 janvier 2013, le conditionnement de MYOZYME (alpha alglucosidase) n'était toujours pas adapté à cette population ; ces conclusions étaient conditionnées à la mise à disposition rapide d'un conditionnement adapté.

La spécialité est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation depuis avril 2012.

[1] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3008_myozyme.pdf
[2] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-07/myozyme_-_ct-7575.pdf
[3] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/myozyme_reeval_avis2correct_materiel_ct12440.pdf
[4] CSEVR réunissant le CEPS et la HAS - Article 11 de l'accord-cadre du 5/12/2012
[5] https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15569_MYOZYME_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15569.pdf

02 INDICATIONS

Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide).

Myozyme est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges.

La réévaluation concerne uniquement les formes tardives de la maladie de pompe.

03 POSOLOGIE

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.

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

La réponse du patient au traitement doit être régulièrement évaluée en prenant en compte l'évaluation de tous les paramètres cliniques de la maladie.

Enfants et personnes âgées
Il n'y a pas lieu d'adopter de mesure spécifique pour l'administration de MYOZYME® à des patients pédiatriques de tous âges ou des personnes âgées.

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique
La tolérance et l'efficacité de MYOZYME chez des patients ayant une atteinte de la fonction rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées et aucune posologie spécifique ne peut être recommandée pour ces patients.

Mode d'administration
MYOZYME doit être administré par perfusion intraveineuse.

La vitesse d'administration des perfusions doit être progressive. Il est recommandé de débuter la perfusion à 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. Les RAP sont décrites dans la rubrique 4.8 du RCP.

Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

L'hypothèse est que Myozyme restaure l'activité de la GAA lysosomale pour stabiliser ou restaurer les fonctions musculaires cardiaques et squelettiques (y compris les muscles respiratoires).
En raison de l'effet de la barrière hémato-méningée et de la taille de l'enzyme, le passage de l'alpha alglucosidase dans le système nerveux central est peu probable.

04 BESOIN MEDICAL

La maladie de Pompe, ou glycogénose de type II, est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive, caractérisée par un déficit en alpha-1,4-glucosidase acide (α-GAA) ou maltase acide (hydrolase lysosomale ubiquitaire). Le déficit en GAA (partiel ou complet) entraîne

une surcharge glycogénique dans les lysosomes, à l'origine de dommages cellulaires irréversibles affectant principalement les muscles squelettiques et respiratoires, le myocarde et le foie. La maladie est due à une mutation du gène GAA localisé sur le chromosome 17.[6] La prévalence de la maladie de Pompe varie entre 1/14 000 et 1/300 000 selon les groupes ethniques.

La maladie présente un large spectre clinique, allant d'une forme à révélation précoce, rapidement progressive (forme infantile), à une forme à révélation tardive, d'évolution plus lente (formes tardives juvénile et adulte).[7]

Dans la forme infantile, les symptômes apparaissent classiquement dans les 6 mois qui suivent la naissance, voire dès la période anténatale ; ils associent une hypotonie majeure, une cardiomyopathie hypertrophique sévère, une hyporéflexie, une macroglossie et fréquemment une hépatomégalie. Dans la plupart des cas, en l'absence de traitement spécifique, le décès survient par insuffisance cardiaque et/ou respiratoire avant que l'enfant n'atteigne l'âge de 2 ans.

Dans la forme tardive de la maladie (qui représente plus de 85% des patients en France), le déficit enzymatique est partiel. La maladie, qui se caractérise essentiellement par un phénotype myopathique associé à une insuffisance respiratoire restrictive, présente une grande hétérogénéité d'évolution clinique en termes de sévérité et de délai d'expression clinique du déficit ; les symptômes peuvent apparaître dès la petite enfance et jusqu'à l'âge adulte.
L'évolution clinique de la forme tardive associe une faiblesse musculaire proximale prédominant à la ceinture pelvienne (myopathie des ceintures), une atteinte des muscles axiaux, et un trouble ventilatoire restrictif par atteinte des muscles respiratoires. Des douleurs à type de myalgies, crampes ou lombalgies, ainsi que la fatigue sont des manifestations fréquentes ; elles peuvent précéder de plusieurs années l'apparition de la faiblesse musculaire**.** L'atteinte cardiaque est habituellement absente ; des aspects de dolichoectasie et des cas d'anévrysmes prédominant au niveau du tronc basilaire ont été rapportés.
Les sévérités des atteintes musculaire et respiratoire ne sont pas toujours corrélées ; une insuffisance respiratoire aigüe peut révéler la maladie en l'absence de toute atteinte musculaire cliniquement patente. Une élévation isolée du taux de CPK ou une enquête familiale dans une famille dont l'un des membres est atteint peuvent également être des circonstances de découverte de la maladie. L'évolution de la forme tardive de la maladie entraîne une aggravation progressive des déficiences motrices et respiratoires puis une perte d'autonomie (fauteuil roulant, assistance respiratoire).

L'enzymothérapie substitutive est indiquée pour tout patient symptomatique atteint de la maladie de Pompe. Les traitements symptomatiques incluent des traitements à visée cardiologique (non systématiques dans les formes tardives), à visée respiratoire (prévention et traitement des affections respiratoires, ventilation non invasive ou invasive, kinésithérapie ventilatoire et désencombrement mécaniquement assisté si nécessaire), à visée motrice (kinésithérapie de prévention des rétractions, de maintien des amplitudes articulaires, massages trophiques et antalgiques ; prévention de l'ostéopénie d'immobilisation ; prise en charge symptomatique ORL ; maintien d'un bon état nutritionnel (alimentation entérale par sonde nasale ou gastrostomie si nécessaire).

Le besoin médical n'est que partiellement couvert par l'alpha alglucosidase, seule enzyme de substitution disposant d'une AMM dans la maladie de Pompe. Il persiste un besoin médical important dans la maladie de Pompe.

[6] Le diagnostic de la maladie est confirmé par la mesure d'une baisse de l'activité enzymatique de l'alpha glucosidase acide (GAA) et la mise en évidence de deux variants pathogènes du gène GAA. Plus de 150 mutations pathogènes différentes du gène GAA ont été identifiées.

[7] *Infantile-onset Pompe disease* (IOPD; individuals with onset before age 12 months with cardiomyopathy) may be apparent in utero but more typically onset is at the median age of four months with hypotonia, generalized muscle weakness, feeding difficulties, failure to thrive, respiratory distress, and hypertrophic cardiomyopathy. Without treatment by enzyme replacement therapy (ERT), IOPD commonly results in death by age two years from progressive left ventricular outflow obstruction and respiratory insufficiency.
Late-onset Pompe disease (LOPD; including: (a) individuals with onset before age 12 months without cardiomyopathy; and (b) all individuals with onset after age 12 months) is characterized by proximal muscle weakness and respiratory insufficiency; clinically significant cardiac involvement is uncommon.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

La spécialité MYOZYME (alpha alglucosidase) est la seule enzyme de substitution disposant d'une AMM dans la maladie de Pompe. Les perfusions intraveineuses de MYOZYME sont réalisées toutes les deux semaines, au cours d'une hospitalisation ambulatoire ou d'une hospitalisation à domicile.

La spécialité n'est actuellement pas inscrite sur la liste de rétrocession. Le laboratoire Sanofi-Aventis a sollicité auprès de l'ANSM le 29 janvier 2021 une modification des conditions de prescription et de délivrance (CPD) de la spécialité afin de permettre l'administration du médicament à domicile en dehors de toute hospitalisation et propose que la spécialité soit soumise à prescription hospitalière ; cette modification des CDP est en cours d'examen.

Dans la forme infantile classique de la maladie, la détermination en urgence du statut CRIM est préconisée avant toute prise en charge. Une immunosuppression préventive initiale doit être discutée au cas par cas pour les patients *Cross Reactive Immunologic Material* négatifs (CRIM -), patients chez lesquels aucune protéine GAA endogène résiduelle n'a été détectée par Western Blot.

Alpha avalglucosidase (laboratoire Sanofi-Aventis)

Le 2 octobre 2020, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a accepté d'examiner la demande d'AMM du laboratoire Sanofi-Aventis pour l'alpha avalglucosidase, dans le traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe :

- Etude de phase II mini-COMET (NCT03019406), en ouvert, réalisée chez 22 patients porteurs de la forme infantile de la maladie de Pompe traités antérieurement par alpha alglucosidase, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique et les données préliminaires de tolérance et d'efficacité de l'alpha avalglucosidase [GZ402666].
- Etude de phase III COMET (NCT02782741) de non-infériorité, multicentrique (Etats-Unis, Asie, Australie, Europe), randomisée, contrôlée, en double aveugle chez 100 patients présentant une forme tardive de la maladie de Pompe, dont l'objectif était d'évaluer les profils de sécurité et d'efficacité de l'alpha avalglucosidase [néoGAA, GZ419829 (ajout de mannose-6-phosphate)] versus l'alpha alglucosidase au cours d'une période de traitement de 12 mois.

NEXVIAZYME (avalglucosidase alfa) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion a été approuvé par la FDA le 6 août 2021 dans l'indication.
Dans le cadre d'une ATU de cohorte (octroyée le 17/06/2021 et débutée le 06/10/2021), NEXVIADYME est indiqué dans le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe en cas d'échec à l'alglucosidase alfa.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

La prise en charge non médicamenteuse de la maladie associe physiothérapie et traitement des complications. La rééducation fonctionnelle est un élément de base de la prise en charge de ces patients. Le traitement des complications squelettiques comprend la chirurgie des rétractions ou des déformations vertébrales. Les modalités de la prise en charge respiratoire font appel à la kinésithérapie respiratoire, le traitement des infections respiratoires, les vaccinations spécifiques des maladies respiratoires et/ou les techniques d'assistance respiratoire.

Les autres approches thérapeutiques concernent le traitement des douleurs, la prévention de l'ostéoporose, le soutien psychologique, et les interventions pour le maintien de l'autonomie et pour l'insertion scolaire et socioprofessionnelle.

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM dans l'indication.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM aux États-Unis

« LUMIZYME (alglucosidase alfa) is a hydrolytic lysosomal glycogen-specific enzyme indicated for patients with Pompe disease (GAA deficiency). »

Prise en charge

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (2006)	Angleterre : AMM Pays de Galles : restreint aux patients atteints de forme infantile ou de forme tardive avec apparition juvénile Ecosse : prise en charge individuelle par les Scottish Health Boards
Allemagne	Oui (2006)	AMM
Pays-Bas	Oui (2006)	AMM
Bulgarie	Oui (2013)	AMM
Chypre	Oui (2011)	AMM
Croatie	Oui (2008)	AMM
Espagne	Oui (2006)	AMM
Italie	Oui (2006)	AMM
Autriche	Oui (2006)	AMM
Danemark	Oui (2006)	AMM
Estonie	Oui (2017)	AMM
Finlande	Oui (2006)	AMM
Grèce	Oui (2006)	AMM
Irlande	Oui (2006)	AMM
Lettonie	Oui (2014)	AMM
Norvège	Oui (2007)	AMM
Pologne	Oui (2008)	AMM
Portugal	Oui (2006)	AMM
République Tchèque	Oui (2007)	AMM
Roumanie	Oui (2008)	AMM
Slovaquie	Oui (2011)	AMM
Slovénie	Oui (enfants 2007, adultes 2011)	AMM
Suède	Oui (2006)	AMM
Hongrie	Oui (2007)	Remboursement individuel par patient
Belgique	Oui (2007)	AMM à l'exception des patients atteints d'une forme tardive asymptomatique ou pré-symptomatique ainsi que des patients avec une forme très sévère (i.e. ventilation assistée invasive chronique)

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	**20 septembre 2006** Inscription Collectivités.
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 α-glucosidase acide). Les bénéfices de MYOZYME pour les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe n'ont pas été établis.
SMR	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans la forme infantile de la maladie de Pompe, MYOZYME, administré par voie intraveineuse, 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.
ASMR	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.
Recommandations	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 (EMEA) et/ou de toute donnée nouvelle susceptible d'être fournie par la firme.

Date de l'avis	**16 juin 2010** Modification des conditions d'inscription, modification du libellé des indications (Inscription Collectivités).
Indication	MYOZYME est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide). Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, l'évidence d'une efficacité est limitée.
SMR	Le service médical rendu par cette spécialité dans la prise en charge de la forme tardive de la maladie de Pompe est faible.
Place dans la stratégie thérapeutique	MYOZYME, administré par voie intra-veineuse, est le premier traitement enzymatique substitutif de la forme tardive de la maladie de Pompe.
ASMR	Compte tenu de la faible quantité d'effet observée, de l'absence de donnée concernant l'efficacité à long terme (notamment l'effet sur le passage à la ventilation assistée) et malgré l'absence d'alternative thérapeutique, MYOZYME apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la forme tardive de la maladie de Pompe.

Recommandations	La Commission souhaite réévaluer la spécialité MYOZYME dans un délai de deux ans avec des données supplémentaires concernant le suivi des patients à plus long terme et la définition de critères d'interruption de ce traitement. La Commission insiste sur l'importance de la pérennisation du registre de la maladie de Pompe.

Date de l'avis	**9 janvier 2013**. Réévaluation SMR et ASMR à la demande du laboratoire
Indication	Traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en alphaglucosidase acide). […] Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, l'évidence d'une efficacité est limitée.
SMR	Le service médical rendu par MYOZYME reste **faible** dans le traitement de la **forme tardive** de la maladie de Pompe.
Place dans la stratégie thérapeutique	A ce jour MYOZYME constitue le seul traitement enzymatique substitutif dans la prise en charge de la forme tardive de la maladie de Pompe
ASMR	L'amélioration du service médical rendu reste mineure (**niveau IV**) dans la prise en charge de la forme tardive de la maladie de Pompe
Recommandations	**Demandes particulières inhérentes à la prise en charge** La Commission de la transparence recommande une évaluation annuelle de tous les patients traités par MYOZYME dans la forme tardive de la maladie de Pompe afin de procéder à une réévaluation périodique de l'efficacité et de la justification de la poursuite du traitement. **Demandes de données** La Commission souhaite être destinataire des résultats d'évaluations qui pourraient être menées dans le cadre du registre français, concernant notamment la raison de poursuite ou d'arrêt du traitement par MYOZYME dans la forme tardive de la maladie de Pompe. **Autres demandes** Le conditionnement n'est toujours pas adapté à l'administration de MYOZYME chez l'adulte.

Date de l'avis	**22 mars 2017**. Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la Population cible à la demande de la Commission de la Transparence.
Indication	MYOZYME est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en alpha-glucosidase acide). MYOZYME est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges.
SMR	Dans la forme infantile de la maladie de Pompe : **important**. Dans la forme tardive de la maladie de Pompe : **faible**. Ce SMR est conditionné à la mise à disposition rapide d'un conditionnement adapté au traitement de l'adulte.
Place dans la stratégie thérapeutique	MYOZYME, seul traitement enzymatique substitutif du déficit en alphaglucosidase acide actuellement disponible, est un traitement de 1ère intention des patients symptomatiques dont le diagnostic de la maladie de Pompe a été confirmé.
ASMR	Dans les formes infantiles de la maladie de Pompe : Prenant en compte : - les nouvelles données disponibles confirmant le bénéfice sur la survie globale des patients à court terme, - l'absence d'impact sur les atteintes neurologiques provoquant à terme un handicap majeur et une mortalité importante, - et l'absence d'alternative thérapeutique dans un contexte où le besoin thérapeutique reste important, la Commission considère que MYOZYME apporte une **amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III)** dans la stratégie thérapeutique des formes infantiles de la maladie de Pompe.

	Dans la forme tardive de la maladie de Pompe : Prenant en compte : - les nouvelles données disponibles confirmant le bénéfice transitoire sur des critères fonctionnels (6MWT, CVF), - l'absence de démonstration, avec un niveau de preuve optimal, d'un impact sur le handicap à long terme et la survie globale des patients, - et l'absence d'alternative thérapeutique dans un contexte où le besoin thérapeutique reste important, la Commission considère que MYOZYME apporte une **amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV)** dans la stratégie thérapeutique de forme tardive de la maladie de Pompe. Cette ASMR est conditionnée à la mise à disposition rapide d'un conditionnement adapté au traitement de l'adulte.
Recommandations	**Conditionnements** Le conditionnement en flacon de 50 mg n'est pas adapté à l'administration de MYOZYME chez l'adulte. La Commission note que malgré sa recommandation dans l'avis de réévaluation du 09/01/2013, pour un conditionnement adapté à cette population, cette situation n'a pas changé. La Commission considère que plus de dix ans après la commercialisation de MYOZYME, l'absence de conditionnement adapté à l'administration de cette spécialité chez l'adulte n'est pas acceptable. **Par conséquent, l'avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de MYOZYME dans le traitement des formes tardives de la maladie de Pompe est conditionné à la mise à disposition rapide d'un conditionnement adapté au traitement des adultes**. **Autre demande** Lorsque nécessaire et conformément au PNDS, l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par MYOZYME devront être prises lors de concertations collégiales au sein d'un groupe d'experts (comité d'évaluation du traitement de la maladie de Pompe, CETP).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La présente demande de réévaluation dans la forme tardive de la maladie de Pompe repose sur des études de cohorte réalisées chez des patients suivis pour une maladie de Pompe et des données issues des registres français et international de la maladie :

- l'étude de van der Meijden *et al.* (2018) ;
- l'étude de cohorte Kuperus *et al.* (2017) ;
- le rapport d'activité du registre français de la maladie de Pompe (au 1er décembre 2019) et l'étude de Simplicini *et al.* (2020) portant sur des données issues de ce registre ;
- l'étude de Stockton *et al.* (2020) portant sur des données issues du registre international de la maladie de Pompe.

Le laboratoire a également déposé deux études de cohortes prospectives, qui ne seront que très brièvement décrites en raison des biais inhérents à la méthodologie de ces études de suivi en ouvert (effets d'observation et de régression à la moyenne, effet placebo) et de la taille des échantillons (faibles échantillons de patients pour une maladie dont l'évolution naturelle est très variable) :

- l'étude de van der Meijden *et al.*, *J Inherit Metab Dis* (2018)
- l'étude de Harlaar *et al.* (2019)

Les études d'observation non comparatives citées dans le dossier évaluant l'impact de l'interruption d'une enzymothérapie sur de très faibles échantillons de patients ne seront pas décrites.[8,9,10]

[8] Hundsberger T, Rösler KM, Findling O. Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. J Neurol. 2014 Sep;261(9):1684–90.

Des données relatives au registre international de la maladie de Pompe ont été ajoutées au dossier initialement déposé et sont brièvement décrites dans l'avis. Des données sur l'histoire naturelle de la maladie sont également résumées dans l'avis.

Les données de tolérance de MYOZYME (alpha alglucosidase) ont été actualisées (cf. rubrique 08.3).

08.1 Rappel des données précédemment évaluées par la Commission

L'attribution par la CT en 2010 d'un SMR faible dans la forme tardive de la maladie de Pompe reposait principalement sur les résultats de l'étude de supériorité LOTS (AGLU02704)[11] multicentrique, randomisée (2:1), contrôlée versus placebo, en double aveugle, réalisée chez 90 patients ayant une maladie de Pompe confirmée. Le diagnostic de maladie de Pompe était confirmé par la mise en évidence d'une diminution de l'activité de l'alpha-glucosidase acide (GAA) et de 2 mutations du gène GAA.

Les patients étaient capables de parcourir 40 mètres au cours de 2 tests de marche de 6 minutes réalisés sur 2 jours consécutifs, avec ou sans support d'aide à la marche, avaient une CVF en position assise ≥ 30% et < 80% de la valeur théorique et une perte en CVF ≥ 10% lors du passage de la position assise à la position couchée. L'utilisation d'une assistance respiratoire invasive avec tube endotrachéal ou d'une assistance respiratoire non invasive chez le patient éveillé en position debout étaient des critères de non-inclusion. Parmi ces patients, 42 patients avaient participé à l'étude observationnelle AGLU02303.

Les patients avaient été randomisés : alpha-alglucosidase 20mg/kg/14 jours (n=60) versus placebo (n=30) sur une période de traitement de 78 semaines. Les critères de jugement principaux étaient un paramètre moteur – résultat du test de marche de 6 minutes (6MWT)[12,13] – et un paramètre ventilatoire par spirométrie – la capacité vitale forcée (CVF) en position assise. Sur ces deux critères de jugement principaux[14], les résultats étaient les suivants :

- un gain moyen au test de marche de 6 minutes (6MWT) de 25,1 m (IC 95% [10,1 ; 40,2]) pour une valeur moyenne initiale de 332,2 m chez les patients traités, *versus* une perte moyenne de -3,0 m (IC 95% [-24,2 ; 18,2]) pour une valeur moyenne initiale de 317,9 m chez les patients sous placebo, soit une différence de 28,1 m (IC 95% [2,1 ; 54,2], test de Wilcoxon-Mann-Whitney, LOCF) ;
- une augmentation moyenne de la capacité vitale forcée[15] (CVF) en position assise de +1,2%, (IC 95% [-0,2 ; 2,6]) pour une valeur moyenne initiale de 55,4% chez les patients traités, *versus*

[9] Scheidegger O, Leupold D, Sauter R, Findling O, Rösler KM, Hundsberger T. 36-Months follow-up assessment after cessation and resuming of enzyme replacement therapy in late onset Pompe disease: data from the Swiss Pompe Registry. J Neurol. 2018 Dec;265(12):2783–8.

[10] Wenninger S, Gutschmidt K, Wirner C, Einvag K, Montagnese F, Schoser B. The impact of interrupting enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. J Neurol. 2021 Feb 24;1–8.

[11] Van Der Ploeg A *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med 2010;362: 1396-406.

[12] Initialement développé pour évaluer les capacités de déambulation chez des patients atteints de maladies pneumologiques, le test 6MWT (évaluation de la distance parcourue en marchant durant 6 minutes) est un outil polyvalent pour évaluer la capacité fonctionnelle chez les patients présentant un large éventail de troubles pulmonaires, cardiovasculaires, neurologiques et neuromusculaires.

[13] American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111-7.

[14] L'algorithme de minimisation de Pocock et Simon a été utilisé pour équilibrer la distance de base parcourue lors d'un test de marche de 6 minutes (< 300 ou ≥ 300 m) et le pourcentage de base de la capacité vitale forcée (CVF) prédite en position debout (< 55 ou ≥ 55 %) entre les groupes étudiés de chaque site.

[15] La Capacité Vitale Forcée (CVF) est une mesure de l'expiration forcée. Les volumes sont exprimés en valeur absolue et en pourcentage de la valeur prédite établie à partir de cohortes de sujets adultes caucasiens, sains, ayant les mêmes caractéristiques anthropométriques (âge, sexe, taille) et le même groupe ethnique. La CVF% exprime le pourcentage de la CVF par rapport à cette valeur prédite. CVF normal > 80% de la valeur théorique.
American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:518-624.

une diminution moyenne de -2,2% (IC 95% [-4,1 ; -0,3]) pour une valeur moyenne initiale 53,0% chez les patients sous placebo, soit une différence de 3,4% (IC 95% [1,0 ; 5,8]).

Les patients ayant terminé l'étude LOTS (n=81) ont été suivis en ouvert (AGLU03206)[16] sur une période supplémentaire de 26 semaines de traitement. Les patients prétraités par MYOZYME (alpha alglucosidase) présentaient une perte moyenne de 6,9 m (± 32,8) de distance de marche au test (6MWT) ; les patients ayant initialement reçu le placebo présentaient un gain moyen de 4,2 m (± 23,8). La CVF en position assise a évolué de -0,7% (± 3,7) dans le groupe prétraité et de -1% (± 5,4) dans le groupe ayant initialement reçu le placebo.

En 2017, la réévaluation de MYOZYME (alpha alglucosidase) par la Commission dans la forme tardive de la maladie reposait sur :

- deux analyses rétrospectives post-hoc issues d'études observationnelles chez des patients atteints d'une forme tardive de la maladie, ayant pour objectif d'analyser la qualité de vie[17] et la fatigue[18] des patients à long terme ;
- la méta-analyse de Schoser[19] (19 études dont une seule étude comparative randomisée), réalisée à partir des études ayant évalué MYOZYME dans la forme tardive de la maladie. Cette méta-analyse suggérait l'existence d'un taux de mortalité plus faible chez les patients traités par MYOZYME que chez les patients non traités (RR=0,21 IC95% [0,11 ; 0,41], 6 études analysées à titre exploratoire). Compte tenu de la faiblesse méthodologique de la majorité des études incluses et de l'hétérogénéité des patients inclus notamment en termes de sévérité de la maladie, les résultats ne permettent pas d'estimer la quantité d'effet de l'alpha alglucosidase en termes de survie ;
- une analyse actualisée des données issues du registre français de la maladie de Pompe.

08.2 Efficacité

8.2.1 Etudes de cohorte ayant motivé les récentes modifications de RCP (section 5.1) - variation type II/0081 du 22/10/2020

8.2.1.1 Van der Meijden et al. (2018)[20]

L'objectif de l'étude rétrospective de van der Meijden (2018) était d'évaluer l'impact du traitement enzymatique substitutif (TES) sur le risque de dépendance à un fauteuil roulant ou une assistance respiratoire. Les données ont été recueillies dans le cadre de l'enquête IPA/Erasmus MC Pompe Survey[21].

Au total, 458 patients atteints de la maladie de Pompe avaient participé à l'enquête IPA/Erasmus MC Pompe Survey entre 2002 et juillet 2016. L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 38 ans (0-72). Ont été exclus de l'analyse les patients qui utilisaient déjà un fauteuil roulant (n=125) ou une assistance respiratoire (n=150), qui avaient moins de 18 ans au moment de la participation à l'enquête (n=58) ou pour lesquels des informations étaient manquantes (n=217). Des modèles à risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour calculer l'effet du TES sur le risque de dépendance à un fauteuil roulant ou une assistance respiratoire. La méthode de Holm a

[16] Van Der Ploeg A *et al.* Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. Mol Genet Metab 2012; 107: 456-61.

[17] Güngör *et al.* Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. J Inherit Metab Dis 2016; 39: 253-60

[18] Güngör *et al.* Enzyme replacement therapy and fatigue in adults with Pompe disease. Mol Genet Metab. 2013; 109:174-8

[19] Schoser B, Stewart A, Kanters S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017;264(4):621–30.

[20] Van der Meijden JC, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, van Doorn PA, van der Beek NAME, van der Ploeg AT. Enzyme replacement therapy reduces the risk for wheelchair dependency in adult Pompe patients. Orphanet J Rare Dis. 2018 May 22;13(1):82.

[21] Fruit d'une collaboration entre le centre médical universitaire Erasmus MC et l'Association IPA (International Pompe Association), cette enquête suit une large cohorte internationale de patients (Etats-Unis, Pays-Bas, Allemagne, France, Royaume-Uni, Australie, Canada, autres). Les données sont recueillies à l'aide d'un questionnaire postal d'auto-évaluation spécialement conçu pour évaluer leur état de santé et leurs antécédents médicaux.

été utilisée pour tenir compte de l'inflation du risque d'erreur de type I. Les caractéristiques initiales des patients traités et non traités n'ont pas été comparées. L'analyse a porté sur les patients suivants :

- 189 patients adultes (41%) d'âge médian 47 ans (18-75) étaient éligibles à l'analyse de l'impact de l'enzymothérapie substitutive sur la dépendance au fauteuil roulant (116/305 patients avaient été exclus de l'analyse pour données manquantes). Parmi eux, 126 patients (67%) ont débuté un TES (avant leur entrée dans l'enquête pour 57 patients). Sur 652 personnes traitées-années, 16 patients traités sont devenus dépendants d'un fauteuil roulant ; sur 468 personnes non traitées-années, 30 patients sont devenus dépendants d'un fauteuil roulant. Après ajustement sur l'ancienneté de la maladie à l'inclusion et à l'instauration du traitement, le sexe et le pays, le HR était de 0,36 (IC 95% [0,17 ; 0,75]).
- 177 patients adultes (39%) d'âge médian 46 ans (18-73) étaient éligibles à l'analyse de l'impact de l'enzymothérapie substitutive sur la mise en place d'une assistance respiratoire (101/278 patients avaient été exclus de l'analyse pour données manquantes). Parmi eux, 125 patients (71%) ont débuté un TES (avant leur entrée dans l'enquête pour 37 patients). Sur 661 personnes traitées-années, 28 patients traités ont commencé à utiliser une assistance respiratoire ; sur 529 personnes non traitées-années, 20 patients non traités ont commencé à utiliser une assistance respiratoire. Aucune association entre le TES et le risque de mise en place d'une assistance respiratoire n'a été mise en évidence (HR 1,23 IC 95% [0,61 ; 2,47]).

8.2.1.2 Kuperus et al. (2017)[22]

L'étude de Kuperus *et al.* (2017) est une étude de cohorte prospective menée au centre de référence des maladies métaboliques et lysosomales du groupe hospitalo-universitaire Erasmus de Rotterdam chez des patients néerlandais présentant un diagnostic de la maladie de Pompe confirmé. À l'inclusion, les patients étaient âgés d'au moins 18 ans, présentaient des symptômes de la maladie de Pompe (une faiblesse musculaire et/ou une fonction pulmonaire réduite pour laquelle l'instauration d'une enzymothérapie était jugée souhaitable) et n'avaient pas encore reçu d'enzymothérapie substitutive. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'effet à 5 ans de l'enzymothérapie et d'identifier des facteurs prédictifs de la réponse au TES. Au 31 décembre 2012, 102 patients adultes avaient été inclus dans cette cohorte ouverte depuis le 1er janvier 2005. Les patients traités recevaient une dose de 20 mg/kg d'alpha alglucosidase une fois toutes les deux semaines. Au 31 décembre 2012, 88 patients avaient débuté un TES.

Les paramètres évalués comprenaient la force musculaire (MRC[23] ; HHD[24]), la fonction musculaire (test de marche de 6 minutes [6MWT][25] ; QMFT[26]), les activités de la vie quotidienne (R-PACt[27]), et la fonction pulmonaire (capacité vitale forcée [CVF] en position assise et couchée ; PIM et PEM)[28,29]. Les évaluations cliniques étaient effectuées à intervalle de 3 à 6 mois avant et après le début de l'enzymothérapie. L'analyse longitudinale de ces mesures a été réalisée à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes.

---

[22] Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, de Vries JM, Favejee MM, van der Meijden JC, *et al.* Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. Neurology. 2017 Dec 5;89(23):2365–73.

[23] Medical Research Council. Aids to Examination of the Peripheral Nervous System. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976. Memorandum No. 45.

[24] Van der Ploeg RJ, Fidler V, Oosterhuis HJ. Hand-held myometry: reference values. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54:244-247.

[25] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111-117.

[26] QMFT : 16 items cotés de 0 à 4 - score total de 0 à 64. Van Capelle CI, van der Beek NA, de Vries JM, *et al.* The Quick Motor Function Test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. J Inherit Metab Dis 2012;35:317-323.

[27] van der Beek NA, Hagemans ML, van der Ploeg AT, *et al.* The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. Neuromuscul Disord 2013;23:256-264.

[28] Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, *et al.* Lung volumes and forced ventilatory flows: report working party standardization of lung function tests, European Community for steel and coal: official statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993;16:5-40.

[29] American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:518–624.

La durée médiane de suivi a été de 6,1 ans (EI 2,9 ; 0,4-7,9) dont 1,1 an sur la période avant traitement (EI 1,2 ; 0,1-7,9) et de 5,0 ans (EI 2,4 ; 0,2-7,3) sur la période de TES.

Le nombre de données disponibles à 5 ans n'est pas renseigné. Les données initiales du TM6 ne sont disponibles que chez 53 patients (60%) ; l'analyse des données de TM6 suggère une augmentation sur les 2 premières années de la distance médiane parcourue, suivie d'un lent déclin au cours du temps ; la distance de marche médiane est de 416 m à 5 ans contre 376 m à l'instauration du traitement. Des différences de 7,3% pour la CVF en position assise et de 7,6% pour la CVF en position couchée ont été obtenues à 5 ans par rapport à une extrapolation linéaire de mesures effectuées sur la période avant traitement.

8.2.2 Données issues des registres national et international

8.2.2.1 Données descriptives du registre français de la maladie de Pompe[30]

Le registre français de la maladie de Pompe est coordonné par l'Institut de Myologie situé à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (Paris). La confirmation du diagnostic repose sur la mise en évidence d'un déficit enzymatique en alpha-glucosidase acide et/ou de l'identification de deux mutations du gène GAA. La nature et le rythme des évaluations recommandés ont été précisés dans le PNDS Maladie de Pompe (2016).[31] Tous les patients (traités et non traités) sont évalués en moyenne une fois par an. Depuis la mise sur le marché de MYOZYME (alpha alglucosidase) en 2006, le nombre d'inclusions est d'environ 10 patients par an.

Au 1er décembre 2019[32], 224 patients dont 207 adultes (hommes 48%, femmes 52%) et 17 enfants (7 filles et 10 garçons) ont été enregistrés dans le registre depuis le début des inclusions (en 2004 pour les adultes, en 2014 pour les enfants). Au total, 223 patients ont une visite d'inclusion saisie dans la base de données. On dispose de 1877 visites de suivi (sans précision sur le nombre de patients concernés).
Au total, 167 patients adultes (80,7%) sont ou ont été traités par MYOZYME (alpha alglucosidase) dont :

- 18 patients décédés en cours de traitement (après des durées de traitement de 11 à 165 mois)
- 38 patients ayant arrêté le traitement, dont :
  - ✓ 9 patients décédés après arrêt du traitement (durée de traitement de 5 à 63 mois, durée d'arrêt de traitement de 2,5 à 104 mois) : détresses respiratoires prouvées (3), détresse respiratoire probable (mort subite), cancer du pancréas, œdème pulmonaire aigu, conditions inconnues, douleurs abdominales aigues, pneumopathie d'inhalation
  - ✓ 9 patients ayant repris le traitement dont 2 patients décédés (durée de traitement de 15 et 27 mois, durée d'arrêt de traitement de 6 et 24 mois, reprise de traitement de 19 mois et 36 mois)
  - ✓ 2 patients traités par alpha avalglucosidase (protocole NéoGAA)
- 5 patients perdus de vue

Au total, 40 patients (19,3%) adultes n'ont jamais été traités par MYOZYME (alpha alglucosidase) dont :

- 4 patients décédés : détresse respiratoire (1), conditions inconnues (2), insuffisance rénale et respiratoire (1)
- 5 patients perdus de vue
- 10 patients étant ou ayant été sous enzymothérapie substitutive :

[30] Créé en 2004, le registre Français de la maladie de Pompe a pour objectif de recenser tous les patients atteints de glycogénose de type 2 en France dans un but de recherche clinique et fondamentale. Le registre français de la maladie de Pompe soutenu par l'INSERM et l'InVS est qualifié depuis 2008 par le Comité National des Registres-Maladies Rares (CNR-MR). Les patients sont suivis dans 32 Centres de Référence Maladies Neuromusculaires ou Maladies Métaboliques.
[31] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds_-_maladie_de_pompe.pdf
[32] Rapport d'activité au 1er décembre 2019.

- ✓ 2 patients traités par alpha avalglucosidase (protocole NéoGAA) : arrêt de traitement (1), participation à l'extension de l'étude (1)
- ✓ 9 patients inclus dans l'essai COMET (alpha avalglucosidase versus alpha alglucosidase) dont un décès (suspicion d'AVC, lien de causalité écarté).

Parmi les 167 patients adultes traités ou ayant été traités par MYOZYME, 34 patients (20%) sont décédés (n=29) ou perdus de vue (n=5) ; parmi les 40 patients adultes n'ayant jamais été traités par MYOZYME, 9 patients (23%) sont décédés (n=4) ou perdus de vue (n=5) ; 1 patient est décédé dans le cadre de l'essai COMET.

Parmi les 17 enfants inclus, 13 patients (76,5%) sont ou ont été traités par enzymothérapie (dont 4 patients décédés) ; 4 patients (23,5%) n'ont jamais été traités par enzymothérapie (dont 4 patients décédés).

8.2.2.2 Etude de Semplicini (2020)[33]

L'étude de Semplicini (2020) analyse les données des 197 patients recensés dans le registre français de la maladie de Pompe en mars 2019, traités par enzymothérapie substitutive (n=158) ou non (n=39). Les patients traités reçoivent une dose de 20 mg/kg d'alpha alglucosidase une fois toutes les deux semaines.

Les caractéristiques initiales des patients sont données Tableau 1.

Tableau 1 - Caractéristiques initiales des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	Traités N =158	Non traités N=39
Sexe masculin	76 (48,1%)	19 (48,7%)
Age à l'inclusion Médiane [Q1 ; Q3] Min-max	 50,3 [40,8 ; 62,0] 18-80	 49,0 [40,1 ; 61,6] 20-84
Age lors de l'apparition des symptômes Médiane [Q1 ; Q3] Min-max	3 NA 36,7 [25,5 ; 46] 10-69	10 NA 43,1 [33 ; 50] 15-61
Ancienneté de la maladie Médiane [Q1 ; Q3] Min-max	2 NA 13,3 [7,9 ;19,9] (0,4-59)	8 NA 10,2 [4,0 ; 23,0] (1-49)
Etat fonctionnel moteur	6 NA	2 NA
Marche sans assistance	84 (55,3%)	30 (81,1%)
Marche avec appareillage	40 (26,3%)	6 (16,2%)
Utilisation d'un fauteuil roulant	28 (18,4%)	1 (2,7%)
Etat fonctionnel respiratoire	1 NA	2 NA
Pas d'assistance respiratoire	76 (48,4%)	31 (83,8%)
VNI (nocturne)	53 (33,8%)	6 (16,2%)
VNI (nocturne et diurne)	11 (7,0%)	0 (0,0%)
VI	17 (10,8%)	0 (0,0%)
Test de marche de 6 minutes (% de la valeur prédite) Médiane [Q1 ; Q3] Min-max	64 NA 58,7 [42,9 ; 72,0] (5,7-115,5)	33 NA 81,5 [79,7 ; 82,6] (70,5-89,0)
CVF en position assise (% de la valeur prédite) Médiane [Q1 ; Q3] Min-max	29 NA 62 [48 ; 80,5] (6-144)	9 NA 91,7 [69,3 ; 109,3] (45,9-126)

NA : non applicable ; VNI : ventilation non-invasive ; VI : ventilation invasive ; CVF : capacité vitale forcée

La durée de suivi médiane des patients traités était de 5,3 ans (Q1 ; Q3 [2,6 ; 8,5], max. 13 ans) ; 26 patients ont arrêté le traitement au cours du suivi. Le registre inclut des données d'évaluation de paramètres moteurs et respiratoire à l'instauration du traitement et à 2, 3, 4 et 6 ans d'enzymothérapie.

[33] Semplicini C, De Antonio M, Taouagh N, Béhin A, Bouhour F, Echaniz-Laguna A, *et al.* Long-term benefit of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in adults with Pompe disease: Prospective analysis from the French Pompe Registry. J Inherit Metab Dis. 2020 Nov;43(6):1219–31.

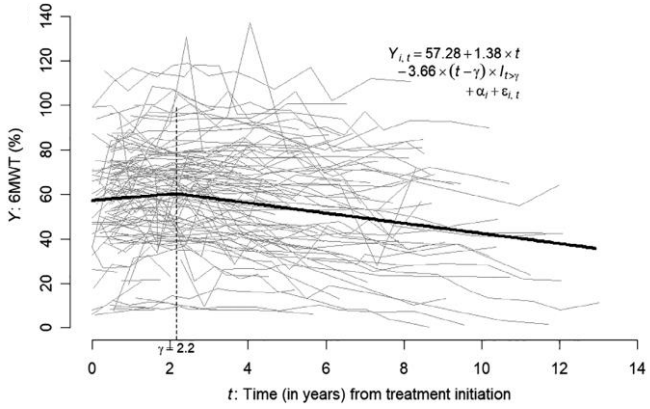
Il est à noter que les données sur l'état fonctionnel des patients à 4 ans d'enzymothérapie ne sont disponibles que pour 42 à 48% des patients traités :

	Nombre de patients traités dont le statut fonctionnel est connu			
	à 2 ans	à 3 ans	à 4 ans	à 6 ans
Etat fonctionnel moteur	N=94 (59.5%)	N=83 (52.5%)	N=69 (43.7%)	N=48 (30.4%)
Capacité à monter des escaliers	N=90 (56.9%)	N=81 (51.3%)	N=67 (42.4%)	N=50 (31.6%)
Etat fonctionnel respiratoire	N=97 (61.4%)	N=89 (56.3%)	N=75 (47.5%)	N=52 (32.9%)

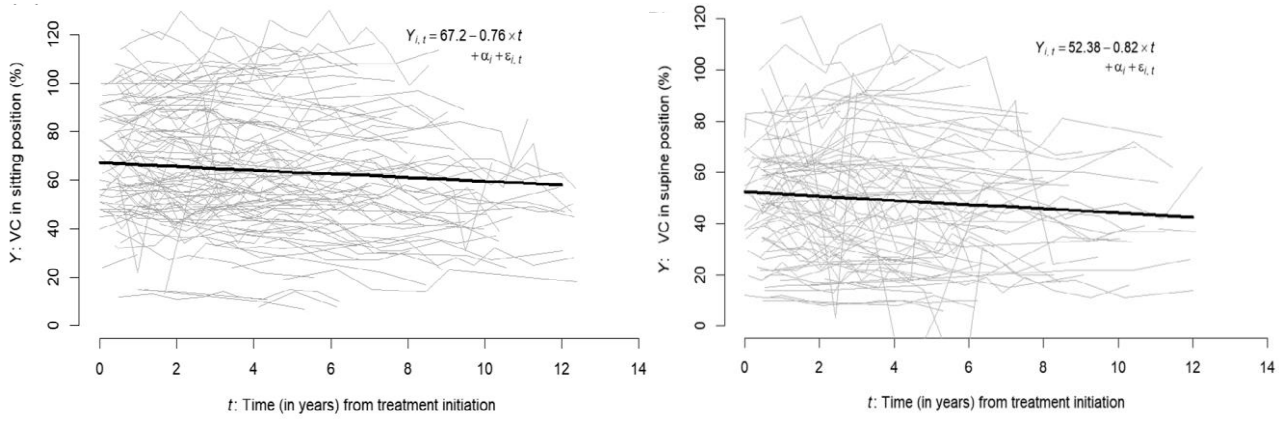
Les patients non traités présentent des caractéristiques démographiques similaires à celles des patients traités. L'atteinte musculaire et respiratoire apparaît moins importante dans le groupe des patients non traités : marche sans assistance (81% vs 55%), test de marche de 6 minutes (82% vs 59%), mesures de la fonction motrice MFM-D1 (76% vs 53%), MFM-D2 (97% vs 87%), assistance respiratoire non requise (84% vs 48%), capacité vitale forcée en position assise (92% vs 62%). Le groupe des patients non traités n'a pas été utilisé comme groupe contrôle.

L'analyse longitudinale utilise un modèle linéaire à effets mixtes pour estimer l'évolution temporelle des critères d'évaluation sous enzymothérapie. Deux modèles ont été étudiés : un modèle monophasé et un modèle à deux phases. Pour le test de marche de 6 minutes (TM6) et la mesure de la fonction motrice (CVF), des interactions statistiques entre le temps et les covariables d'intérêt (sexe, TM6 initial, CVF initiale, âge au début de la maladie, ancienneté de la maladie à l'instauration du TES) ont été analysées. Le test de Bonferroni a été utilisé pour prendre en compte l'inflation du risque d'erreur de type I (seuil de significativité 0,01).

Le modèle à deux phases décrit mieux les changements observés sur le test de marche de 6 minutes (TM6) et la mesure de la fonction motrice (MFM). Le modèle du TM6 (n=120) présente une augmentation moyenne initiale de +1,4%±0,5%/an (p<0,01) suivie d'une diminution progressive de -2,3%/an (changement de pente : -3,7%±0,6%/an, p<0,001), avec un point de rupture à 2,2 ans. Le modèle de la MFM (n=55) présente une augmentation moyenne initiale de +6,6%±2,3%/an, suivie d'une diminution de -1,1% par an après 6 mois (changement de pente : -7,7%±2,3%/an, p<0,01).



Pour les mesures de la fonction pulmonaire, la CVF moyenne initiale en position assise (n=143) et la CVF moyenne initiale en position couchée (n=102) présentent un lent déclin, avec des pentes monophasiques respectives de -0,9%±0,1%/an (p<0,001) et -0,82%±0,1%/an (p<0,001).



Aucune mesure de précision autour de ces estimations n'est fournie. Les modèles linéaires mixtes montrent une très grande variabilité individuelle autour de variations moyennes faibles.

L'analyse bivariée du TM6 et de la CVF suggère un impact des covariables « âge au moment des premiers symptômes », « ancienneté de la maladie à l'instauration du traitement » et « CVF initiale » sur l'évolution dans le temps du TM6 ou de la CVF. L'analyse du TM6 suggère une amélioration initiale plus importante suivie d'un déclin plus prononcé chez les patients âgés de moins de 30 ans au moment des premiers symptômes, et un déclin plus important chez les patients dont l'ancienneté de la maladie est supérieure à 15 ans. L'analyse de la CVF suggère une décroissance plus prononcée chez les patients dont la CVF initiale est élevée (> 80%).

8.2.2.3 Données descriptives du registre international (Sanofi Genzyme)[34]

Le registre international de la maladie de Pompe mis en place en 2004 (NCT00231400) inclut les patients atteints de la forme tardive (apparition des symptômes après l'âge de 12 mois ou avant l'âge de 12 mois sans cardiomyopathie hypertrophique) et les patients atteints de la forme infantile (apparition des symptômes avant l'âge de 12 mois avec cardiomyopathie hypertrophique). Au 7 juillet 2021, le registre compte 2367 patients (1964 patients traités, 403 patients non traités), dont 429 patients (18%) atteints de la forme infantile (âge de diagnostic médian 4,8 mois), 1688 patients (71%) atteints de la forme tardive (âge de diagnostic médian 32,8 ans) et 250 patients (11%) pour lesquels la forme de la maladie est non renseignée (89 patients traités et 161 patients non traités).

Parmi les patients atteints de la forme infantile, 383 patients (89%) ont déjà été traités et 46 (11%) n'ont jamais été traités. Le taux de mortalité des formes infantiles est plus élevé dans le groupe des patients non traités que dans le groupe des patients traités (83% versus 26%) avec un âge médian au décès de 0,7 an [Q1-Q3 : 0,5-0,9] (n=38) chez les enfants non traités et de 2 ans [Q1-Q3 : 1,2-3,8] (n=98) chez les enfants traités ; 50% des formes infantiles non traitées et 14% des formes infantiles traitées ont été diagnostiquées avant 2006. L'âge médian au moment du diagnostic est de 0,3 an [Q1-Q3 : 0-0,5] (n=378) chez les patients traités et de 0,4 an [Q1-Q3 : 0,2-0,5] (n=44) chez les patients non traités.

Parmi les patients atteints de la forme tardive, 1492 patients (88%) ont déjà été traités et 196 (12%) n'ont jamais été traités. Le taux de mortalité des formes tardives est plus élevé dans le groupe des patients non traités que dans le groupe des patients traités (13% versus 8%, p=0,006) avec un âge médian au décès de 54,6 ans [Q1-Q3 : 2,8-68,4] (n=25) chez les patients non traités et de 62,9 ans [Q1-Q3 : 49,7-71,1] (n=118) chez les patients traités. La part de diagnostics récents est plus importante dans le groupe des patients non traités : 41% des cas non traités et 13% des cas traités ont été diagnostiqués entre 2016 et 2020 (59% des cas non traités et 36% des cas traités ont été diagnostiqués entre 2011 et 2020). L'âge médian au moment du diagnostic est de 38,4 ans [Q1-Q3 : 20,4-51,2] (n=1471) chez les patients traités et de 32,8 ans [Q1-Q3 : 7,1-51] (n=196) chez les patients non traités. Les différences de mortalité entre patients traités et non traités issues d'analyses non ajustées ne peuvent pas être interprétées comme résultant du seul effet traitement.

8.2.2.4 Etude de Stockton (2020)[35]

L'objectif de l'étude de Stockton (NCT00231400) était d'évaluer l'effet d'un TES par alpha alglucosidase sur l'évolution de la capacité vitale forcée en position assise chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe. Les données sont extraites du registre international de la maladie[36].

[34] Données Sanofi Genzyme

[35] Stockton DW, Kishnani P, van der Ploeg A, Llerena J, Boentert M, Roberts M, *et al.* Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. J Neurol. 2020 Oct;267(10):3038–53.

[36] Le registre de la maladie de Pompe (NCT00231400) est un programme international de suivi observationnel à long terme (5 ans) de patients, traités ou non, dont le diagnostic a été confirmé, recrutés par des médecins, quels que soient

En décembre 2018, 1190 patients étaient atteints de la forme tardive de la maladie et traités par alpha alglucosidase. Parmi les 956 patients (80%) traités atteints d'une forme tardive de la maladie ayant des évaluations valides de la CVF, 543 patients (46%) avaient eu des évaluations de la CVF initiales dans les 6 mois précédant l'instauration du TES ou dans le mois suivant l'instauration du TES. Seuls 396 patients (33%) répondaient aux critères d'éligibilité (âge ≥ 5 ans, CVF initiale < 150% de la valeur théorique et au moins 2 CVF post-instauration du traitement mesurées sur une durée minimale de 6 mois) et aux critères d'exclusion[37] de l'étude ; 147 patients (12%) ont ainsi été exclus de l'analyse. Les résultats de l'étude sont donc susceptibles d'être affectés par un biais d'attrition et/ou un biais de sélection.

Les caractéristiques initiales des patients sont données Tableau 2.

Tableau 2 - Principales caractéristiques initiales des patients inclus dans l'étude

Caractéristiques	N =396*
Age d'apparition des premiers symptômes Médiane [25% ; 75%] Min-max	 33,7 [17,0 ; 45,0] 0,0-73,7
Age lors du diagnostic Médiane [25% ; 75%] Min-max	 41,1 [29,2 ; 53,1] 0,3 - 80,6
Age lors de l'instauration du TES Médiane [25% ; 75%] Min-max	 45 [34,8 ; 57,2] 5,9-81,0
Etat fonctionnel moteur	n=187 renseignés
Marche sans assistance	137 (73,3%)
Marche avec matériel d'aide	50 (26,7%)
Utilisation d'un fauteuil roulant	24 (48,0%)
CVF (% de la valeur prédite) Médiane [25% ; 75%] Min-max	n=396 66,9% [49,0 ; 85,0] 9,3-126,0
Etat fonctionnel respiratoire	n=188 renseignés
Pas d'assistance respiratoire	158 (84%)
VNI (nocturne)	23 (79,3%)
VNI (nocturne et diurne)	4 (13,8%)
VNI inconnue	2 (6,9%)
VI	1 (3,3%)

CVF : capacité vitale forcée ; VNI : ventilation non-invasive ; VI : ventilation invasive
** un patient présentant une valeur de pente extrême a été exclu de l'analyse*

L'utilisation d'une assistance respiratoire n'est renseignée que chez 188/396 patients inclus (47%) : 16% de ces patients (n=30) avaient une assistance respiratoire à l'inclusion (non-invasive dans 97% des cas, nocturne uniquement dans 79% des cas) ; parmi les 158 patients ne nécessitant pas d'assistance respiratoire à l'inclusion (84%), une assistance respiratoire a été initiée chez 26 patients (16,5%) au cours des 5 années de suivi. L'utilisation d'un dispositif ambulatoire n'est renseignée que chez 187/396 patients inclus (47%) : 27% de ces patients (n=50) utilisaient un dispositif ambulatoire. Les données non renseignées sont susceptibles de biaiser l'analyse de ces paramètres.

Les analyses longitudinales de la CVF ont été réalisées à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes. Chaque modèle faisait intervenir la durée de suivi, des facteurs pronostiques[38], l'âge à

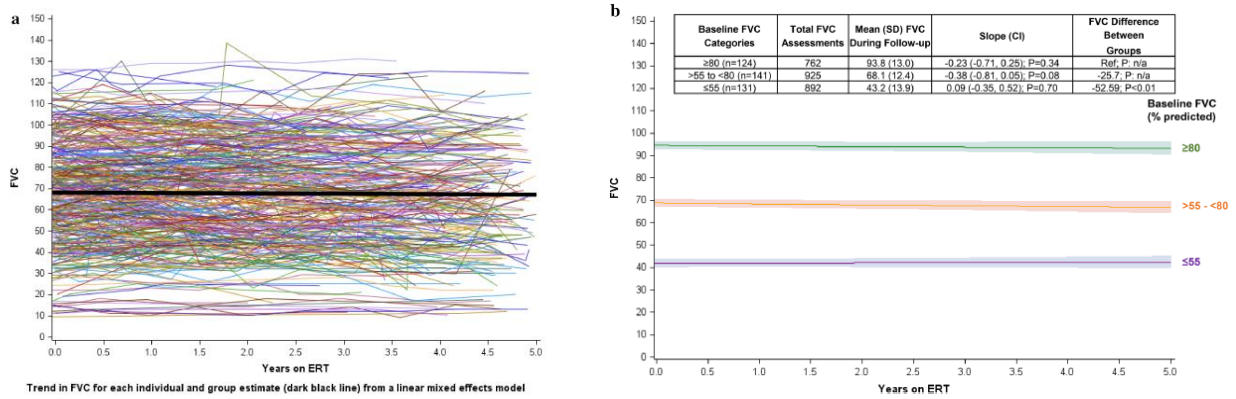
l'âge, les manifestations cliniques de la maladie ou la participation antérieure à un essai clinique des patients. Cette cohorte internationale débutée en 2004 est sponsorisée et conduite par Sanofi Genzyme.

[37] Les patients nécessitant une assistance respiratoire invasive à l'instauration de traitement ou présentant une modification extrême de la CVF sur un an (pente ≤ −10% ou ≥ +10%) n'étaient pas éligibles.

[38] Les distributions de la CVF initiale ont été examinées en fonction de facteurs pronostiques dans des analyses univariées. Les facteurs pronostiques comprenaient le sexe, l'âge au moment de l'apparition des symptômes, l'âge au moment du diagnostic et l'âge à l'instauration de l'enzymothérapie substitutive (TES), le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et le début du TES, le temps écoulé entre le diagnostic et le début du TES, la CVF initiale (dichotomisée), le recours initial à une assistance respiratoire ou ambulatoire, l'utilisation initiale d'un dispositif d'aide à la marche.

l'instauration du traitement, et un terme d'interaction (facteur pronostique x année de suivi). La durée de suivi était définie comme le temps écoulé entre le début du TES et l'interruption du traitement (> 1 mois). Le suivi médian a été de 4 ans [Q1-Q3 : 2,7-4,6], avec un nombre médian de mesures par patient de 5 (2 à 16). La durée maximale de suivi a été de 5 ans.
La CVF médiane initiale (n=396) était de 67% de la valeur prédite.

L'analyse montre une variabilité interindividuelle importante de la CVF. La variation moyenne estimée est de -0,17%/an (IC95% [-0,42 ; +0,09]), sans influence notable de la CVF initiale. L'évolution de la CVF en fonction du temps a été analysée sur l'ensemble des patients inclus et sur des sous-groupes de patients en fonction de différents facteurs pronostiques, comme la CVF initiale [≤ 55% de la valeur prédite (n=131) ; entre 55% et 80% (n=141) ; ≥ 80% (n=124)] ou le délai médian entre le diagnostic et l'instauration du traitement [délai court (0-1,7 an, n = 198) versus délai long (> 1,7 an, n = 198)]. Les analyses réalisées n'ont pas mis en évidence d'effet déterminant sur l'évolution de la CVF.



8.2.3 Autres données

8.2.3.1 Harlaar et al. (2019)[39]

L'étude de cohorte prospective de Harlaar *et al.* (2019) a été menée chez 30 patients traités par enzyme de substitution (TES) au cours de l'étude LOTS (NCT00158600) ou de son extension entre 2005 et 2008 (NCT00455195) au Centre des maladies lysosomales et métaboliques situé à Rotterdam (n=20) et à l'Institut de myologie situé à Paris (n=10). La durée médiane des symptômes de la maladie était de 17 ans (10-23). La durée médiane du TES était de 9,8 ans [Q1-Q3 : 8,3-10,2]. Les principaux paramètres évalués étaient la capacité de marche (6MWT), la force musculaire (test MRC) et la fonction pulmonaire (CVF en position debout et couchée), évalués à des intervalles de 3 à 6 mois avant et après le début du TES. Les données de 29 patients ont été analysées (exclusion d'un patient pour réaction liée à la perfusion) à l'aide de modèles linéaires à effets mixtes. Les patients présentant une réponse initiale positive au TES (amélioration ou stabilisation du paramètre évalué) ont souvent connu une détérioration secondaire : 6MWT n=15/24 (63%), score MRC n=6/17 (35%), CVF debout n=11/20 (55%), CVF couchée n=9/19 (47%).

8.2.3.2 Van der Meijden et al. (2018)[40]

Cette étude prospective a été menée de juin 1999 à mai 2015 chez 17 patients ayant une maladie de Pompe confirmée (Pays-Bas n=12, Belgique n=2, Allemagne n=1, UK n=1, USA n=1). L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 3 ans (0 à 14). L'âge médian des patients à l'inclusion dans l'étude était de 11,9 ans (1,1 à 16,4). Une enzymothérapie avait été instaurée chez

[39] Harlaar L, Hogrel J-Y, Perniconi B, Kruijshaar ME, Rizopoulos D, Taouagh N, *et al.* Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. Neurology. 2019 Nov 5;93(19):e1756–67.
[40] Van der Meijden JC, Kruijshaar ME, Harlaar L, Rizopoulos D, van der Beek NAME, van der Ploeg AT. Long-term follow-up of 17 patients with childhood Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41(6):1205-14.

ces enfants ou adolescents présentant une faiblesse musculaire et/ou une fonction pulmonaire réduite. Les patients étaient traités par alpha alglucosidase 20 mg/kg administré toutes les deux semaines, à l'exception de 2 patients traités par alpha alglucosidase recombinante à des doses allant de 10 mg/kg à 40 mg/kg. La durée moyenne de traitement était de 6,8 ans (1,8 à 15,1).
Des modèles linéaires à effets mixtes ont été utilisés pour analyser la fonction musculaire (test de marche de 6 minutes, test rapide de la fonction motrice [QMFT, 16 items cotés de 0 à 4]) et la fonction pulmonaire (CVF en position assise et couchée). La médiane du 6MWT initial était de 79% de la valeur prédite (32%-91%) ; les médianes du CVF en position assise et couchée initiales étaient respectivement de 87% de la valeur prédite (16%-104%) et de 85% de la valeur prédite (39%-109%). Les variations moyennes des mesures des paramètres ont été rapportées à 7 ans de TES : 6MWT +7,4 points (IC 95% [2,4 ; 12,3], n=14) ; QMFT +9,2 points (IC 95% [1,8 ; -16,6], n=14) et CVF en position assise et couchée, respectivement -5,2 points (IC 95% [0,05 ; 10,4], n=15) et -4,7 points (IC 95% [-4,5 ; 13,9], n=15).

8.2.4 Données sur l'histoire naturelle de la maladie

◗ Etude de Winkel *et al.* (2005)[41]

Cette revue de cas décrit 225 patients atteints de maladie de Pompe ne répondant pas aux critères des formes infantiles classiques (extraits de 109 publications). Les rapports de cas provenaient de 19 pays (États-Unis 30%, France 16%, Pays-Bas 15%).

Les premiers symptômes ont été décrits pour 207 des 225 cas. Les problèmes moteurs (80%) étaient les plus fréquemment mentionnés : marche anormale, difficultés à monter les escaliers, retard de développement moteur, hypotonie. Des problèmes respiratoires ont été décrits dans 11% des cas (insuffisance respiratoire dans 2% des cas).

Tableau 3 - Principales caractéristiques des 225 cas rapportés

Caractéristiques (en années)	N =225* (57% homme)
Age à l'apparition des premiers symptômes	24 (0-68) n=172
Age lors du diagnostic	33 (0,1-71) n=206
Age lors de la description	33 (0,8-71) n=189
Age à l'initiation de la ventilation assistée	34 (3-59) n=49
Age de recours à un fauteuil roulant	16 (3-49) n=6
Age au décès	24,5 (0,9-66) n=36

* 0-1 an, n=32 ; 1-6 ans, n=24 ; 6-18, n=30 ; > 18 ans, n=139

Trente-six patients étaient décédés à l'âge médian de 24,5 ans (0,9-66). La cause de décès la plus fréquente était l'insuffisance respiratoire (72% des cas).
En moyenne, les patients décédés étaient plus jeunes à l'apparition des premiers symptômes (7 ans (0-60) versus 24 ans) et lors du diagnostic (24 ans (0,7-65) versus 33 ans) que les patients encore vivants.
La majorité des patients (95%) présentaient des symptômes liés à la perte de la fonction musculaire. Des difficultés respiratoires étaient signalées chez 44% des patients. L'initiation d'une ventilation artificielle était documentée dans 28% des cas, mais la plupart des rapports manquaient d'informations. Des anévrismes cérébraux ont été retrouvés chez 6 patients (3%).
Les symptômes liés aux fonctions musculaire et respiratoire ont été rapportés fréquemment dans tous les groupes d'âge. L'hypertrophie de la langue, l'hypotonie et la scoliose étaient principalement signalées chez les patients dont les symptômes étaient apparus avant l'âge de 1 an. Les retards de développement moteur, les problèmes d'alimentation et l'hépatomégalie n'ont été signalés que chez les patients dont les premiers symptômes étaient apparus avant l'âge de 6 ans. Une hypertrophie cardiaque n'a été trouvée que dans un sous-ensemble de patients âgés de moins de 1 an, mais les données d'échocardiographies étaient rarement disponibles pour les patients plus âgés.

[41] Winkel LPF, Hagemans MLC, van Doorn PA, Loonen MCB, Hop WJC, Reuser AJJ, *et al.* The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol. 2005 Aug;252(8):875–84.

Le délai d'évolution de la maladie depuis les premiers symptômes jusqu'aux différents événements spécifiques de la maladie (difficulté à monter les escaliers, difficulté à se lever d'une chaise, aides à la marche, dépendance au fauteuil roulant) n'a pu être extrait de la littérature. L'utilisation d'un fauteuil roulant n'a été documentée que dans 18 rapports et l'utilisation d'aides à la marche a rarement été enregistrée.

Etude de Hagemans *et al.* (2005)[42]

L'étude de Hagemans *et al.* est une étude transversale sur l'évolution naturelle de 255 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (âgés de plus de 2 ans) ayant participé à l'enquête IPA/Erasmus MC Pompe Survey.

Au total, 44% de la population étudiée utilisait un fauteuil roulant ; 21% des patients alternaient l'utilisation d'un fauteuil roulant avec des aides à la marche et 21% des patients utilisaient le fauteuil roulant pour pratiquement toute la mobilité. La proportion de patients utilisant un fauteuil roulant ne différait pas significativement entre les groupes d'âge [253 patients : < 15 ans n=23, 15-30 ans n=25, 30-45 ans n=70, 45-60 ans n=87, ≥ 60 ans n=48].
Une assistance respiratoire était utilisée par 45% des participants : assistance respiratoire invasive via une trachéotomie 11%, ventilation non invasive via un masque facial 29%, méthode de ventilation non renseignée 5%. La médiane du nombre d'heures de ventilation par jour était de 10,5 (Q1-Q3 [8-17]). Le recours à l'assistance respiratoire augmentait légèrement avec l'âge. Le groupe des patients âgés de moins de 15 ans présentait la plus faible proportion de patients ayant recours à une assistance respiratoire (26%), mais le nombre d'heures d'assistance respiratoire par jour le plus élevé parmi les patients concernés (médiane de 24 h versus 9 à 12 h dans les groupes plus âgés).

Les pourcentages de patients utilisant un fauteuil roulant ou une assistance respiratoire et le nombre d'heures d'assistance respiratoire par jour augmentaient avec l'ancienneté de la maladie [247 patients : < 5 ans n=65, 5-10 ans n=57, 10-15 ans n=64, ≥ 15 ans n=61] mais n'étaient pas liés à l'âge des patients. Les analyses de régression logistique ont confirmé que l'effet de l'ancienneté de la maladie était indépendant de l'âge. A compter du diagnostic de la maladie, le risque d'utilisation d'un fauteuil roulant et le risque d'assistance respiratoire augmentaient respectivement de 13% par an et 8% par an.

Les patients de moins de 15 ans qui nécessitaient une assistance respiratoire étaient tous dépendants d'un fauteuil roulant et avaient recours à une assistance nutritionnelle ; les premières plaintes, le diagnostic et l'utilisation du fauteuil roulant étaient plus précoces chez ces patients que chez les autres patients du même groupe d'âge. L'évolution de la maladie est apparue plus rapide et plus grave dans ce sous-groupe de patients ; tous s'étaient plaints pour la première fois avant l'âge de 2 ans ; quatre d'entre eux avaient déjà des problèmes au cours de la première année (patients décrits comme "infantiles non typiques").

Etude de Güngör *et al.* (2011)[43]

L'étude de Güngör *et al.* visait à déterminer la survie des patients adultes ayant une maladie de Pompe non traités par enzymothérapie et à identifier des facteurs pronostiques associés à la survie de ces patients. Elle reposait sur les données de 268 patients collectées entre mai 2002 et décembre 2009 dans le cadre de l'enquête IPA/Erasmus MC Pompe Survey.

La méthode de Kaplan-Meier et le modèle à risques proportionnels de Cox ont été utilisés.
L'âge médian à l'inclusion dans l'étude était de 48 ans (19-79). L'âge médian au moment du diagnostic était de 38 ans ; la durée médiane de survie après le diagnostic était de 27 ans. Au cours du suivi, 23 patients sont décédés avant l'enzymothérapie, l'âge médian au moment du

[42] Hagemans MLC, Winkel LPF, Hop WCJ, Reuser AJJ, Van Doorn PA, Van der Ploeg AT. Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. Neurology. 2005 Jun 28;64(12):2139–41.
[43] Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ, Reuser AJJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, *et al.* Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011 Jun 1;6:34.

décès était de 55 ans (23 à 77 ans). La survie à 5 ans des patients sans fauteuil roulant ni assistance respiratoire était de 95%, contre 74% chez les patients qui se déplaçaient en fauteuil roulant et utilisaient une assistance respiratoire.

08.3 Qualité de vie

Des données de qualité de vie ont déjà été évaluées par la Commission. Dans l'étude LOTS (van Der Ploeg, 2010) aucune différence versus placebo en termes de qualité de vie (SF-36) ou d'évolution du handicap (échelle de Rotterdam) n'a été mise en évidence. Les résultats de l'étude observationnelle non contrôlée de Güngör (2016)[44] suggèrent une amélioration de la composante physique du questionnaire SF-36[45] sur une durée de traitement allant de 0 à 2 ans (+1,49 IC95 % [0,76 ; 2,21]). Après deux ans de traitement, aucune amélioration de la qualité de vie sur le score SF-36 n'a été observée. A noter que dans cette étude, aucun effet sur l'échelle de handicap de Rotterdam (RHS)[46] n'a été observé.

Dans l'étude de Kuperus (2017)[47], étude de cohorte prospective ouverte, la capacité du patient à effectuer les activités de la vie quotidienne et ses interactions sociales a été évaluée à l'aide de l'échelle Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct)[48] spécifiquement développée pour la glycogénose de type 2. L'analyse des données disponibles à 5 ans de traitement (recueillies chez au plus 50% des patients traités) suggère que le score R-PAct (0 - 100) s'est amélioré pendant les 2 premières années de traitement substitutif, puis a légèrement diminué. Une différence de score de +3,6 points a été observée par rapport à l'instauration du traitement ; une différence de +10,8 points a été obtenue à 5 ans par rapport à une extrapolation linéaire de mesures effectuées sur la période avant traitement.

Aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur la qualité de vie.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

◗ Etude de Kuperus *et al.* (2017)

Au total, 19/102 patients traités (22%) ont présenté au moins une réaction associée à la perfusion (RAP) au cours du traitement. La plupart des RAP ont pu être contrôlées en ralentissant les vitesses de perfusion ou en administrant une prémédication par antihistaminiques ou corticostéroïdes. A la fin de l'étude, 4 patients traités sur une période allant de 2,6 à 5,4 ans présentaient encore des RAP légères.
Près de 60% des patients ont développé des anticorps contre l'enzyme perfusée, cela n'a pas interféré avec l'efficacité du TES, excepté chez un patient.
Le TES a été interrompu chez 4 patients (2, 6, 16 et 32 mois après le début du traitement). Chez un patient, cet arrêt a été motivé par la survenue répétée de RAP sévères (patient avec

[44] Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, Rizopoulos D, Kanters TA, Wens SCA, *et al.* Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. J Inherit Metab Dis. 2016 Mar;39(2):253–60.
[45] Le questionnaire SF-36 comprend huit domaines : fonctionnement physique, rôle physique, douleur corporelle, santé générale, vitalité, fonctionnement social, rôle émotionnel et santé mentale. Les items sont additionnés par domaine et transformés en scores entre 0 et 100, les valeurs les plus élevées représentant un meilleur fonctionnement.
[46] Neuf items couvrant la mobilité, les tâches domestiques et les loisirs (chacun évalué à l'intérieur et à l'extérieur), ainsi que les tâches de cuisine, la conduite d'une voiture/le bus/le vélo et le travail/les études Le score de l'EHR varie de 9 à 36.
[47] Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, de Vries JM, Favejee MM, van der Meijden JC, *et al.* Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. Neurology. 2017 Dec 5;89(23):2365–73.
[48] Van der Beek N a. ME, Hagemans MLC, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Merkies ISJ. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. Neuromuscul Disord NMD. 2013 Mar;23(3):256–64. Le questionnaire comporte 18 items cotés de 0 à 2. Le score final va de 0 à 36 points.

antécédents de maladies auto-immunes multiples et d'allergies médicamenteuses, décédé d'une hépatite d'origine auto-immune 3,5 ans après l'arrêt du traitement à l'âge de 45 ans). Chez un deuxième patient, le traitement a été interrompu en raison de titres d'anticorps très élevés associés à une faible réponse au TES. Les 2 autres patients ont interrompu le traitement pour raisons personnelles (l'un de ces patients est décédé d'une insuffisance respiratoire 1,1 an après l'arrêt du traitement à l'âge de 56 ans).
Au cours de cette étude, 6 patients sont décédés au cours du traitement : insuffisance respiratoire (1 patient âgé de 51 ans), à la suite d'autres comorbidités non liées à la maladie de Pompe (5 patients âgés entre 61 et 77 ans). Aucun de ces décès n'a été considéré comme étant lié au traitement.

- **Etude de Semplicini *et al.* (2020)**

Au total, 26/158 patients traités (16,5%) ont arrêté l'enzymothérapie substitutive pendant la période de suivi. Parmi eux, 15 patients sont décédés (4F, 11M) après une durée moyenne de traitement de 4,3±2,6 ans ; ces patients étaient âgés en moyenne de 65,2±12,3 ans (38,6-81,5). Les causes de décès ont été les suivantes : insuffisance respiratoire (10), mort subite (2) ou autre (3) (hémorragie trachéale, septicémie, cancer). Aucun de ces décès n'a été relié au traitement.

Quatorze patients ont présenté des symptômes allergiques pendant les perfusions : réactions cutanées (n=8), dyspnée (n=4), gonflements de la langue (n=2) et hypertension (n=2). Deux cas de choc anaphylactique ont été signalés. Six de ces patients ont arrêté le TES (5F, 1M ; âge 55,7±11,4 ; durée du TES 1,5±1,2, intervalle 0,1-2,9). Un patient présentait un taux très élevé d'anticorps anti-alpha alglucosidase (409 600), tandis que deux autres avaient des titres plus faibles (6400 et 1600) ; aucune donnée n'était disponible pour trois d'entre eux. L'un de ces patients a repris le traitement après 1,5 an sans aucune autre réaction.
Huit patients présentant des RAP ont pu poursuivre le traitement avec différents protocoles de prémédication par antihistaminiques et/ou corticoïdes. Cinq patients (4M, 1F, âge 61,6±16,9 ans, durée de l'enzymothérapie 2,3±1 ans) ont arrêté le traitement pour raisons personnelles.

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de MYOZYME (alpha alglucosidase) (version 9.1 du 17 octobre 2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Réactions liées à la perfusion dont hypersensibilité et réactions anaphylactiques Réactions à médiation immunitaire Immunogénicité : IgG anti-rhGAA Immunogénicité : Anticorps neutralisant anti-rhGAA Immunogénicité : IgE anti-rhGAA
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Utilisation de MYOZYME chez les femmes enceintes ou allaitantes Utilisation de MYOZYME chez les personnes âgées Utilisation de MYOZYME chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, Informations de tolérance à long terme

8.4.3 Données issues des rapports périodiques de pharmacovigilance

Depuis la dernière évaluation de MYOZYME (alpha alglucosidase) par la Commission de la Transparence en 2017, deux PBRER ont été soumis à l'EMA :

- PBRER 11 du 29/09/2013 au 28/09/2016 (6 941 patients-années sur la période)
- PBRER 12 du 29/09/2016 au 28/09/2019 (8 803 patients-années sur la période)

Depuis sa mise sur le marché en 2006, MYOZYME (alpha alglucosidase) a été approuvé dans plus de 88 pays. Un total de 595 patients a été exposé à l'alpha alglucosidase dans le cadre d'études cliniques. L'exposition cumulée à l'alpha alglucosidase est de 24 251 patients-années ;

15 939 événements indésirables (EI) ont été rapportés. Les classes d'organes les plus fréquemment concernées sont les troubles généraux et réactions au site d'administration (3 043 EI, 19%) ; les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (2 065 EI, 13%), les troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (1 671 EI, 10,5%) et les infections et infestations (1 366 EI, 9%).

L'exposition des patients au produit avait été estimée à environ 6 941 patients-années au cours de la période du 29/09/2013 au 28/09/2016 (PBRER 11). Aucun nouveau risque n'avait été identifié.
Une analyse des cas d'hypersensibilité et d'anaphylaxie avait rapporté :

- 135 cas d'anaphylaxie (82 cas graves). Après évaluation médicale, 71 cas ont été qualifiés de réactions anaphylactiques et 42 cas ont été qualifiés de graves (13 cas engageant le pronostic vital).
- 624 cas d'hypersensibilité (dont 242 cas graves). Après évaluation médicale, 18 cas ont été qualifiés de réactions d'hypersensibilité graves (2 cas engageant le pronostic vital).

L'exposition des patients au produit avait été estimée à environ 8 803 patients-années au cours de la période du 29/09/2016 au 28/09/2019 (PBRER 12) ; 4 815 événements avaient été rapportés au cours de la période. Ce dernier rapport de pharmacovigilance n'était pas susceptible de modifier le profil de tolérance de la spécialité.

Le PBRER couvrant la période du 29 septembre 2019 au 28 septembre 2020 n'a pas été déposé auprès de la Commission.

8.4.4 Données issues du RCP

◗ Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité/réactions anaphylactiques
Des réactions anaphylactiques graves avec menace du pronostic vital, dont des chocs anaphylactiques, ont été rapportées chez des patients atteints de la forme infantile ou tardive de la maladie pendant les perfusions de Myozyme (voir rubrique 4.8). […]

Réactions associées à la perfusion
Environ la moitié des patients traités par Myozyme dans le cadre d'études cliniques portant sur la forme infantile de la maladie, ainsi que 28% des patients traités par Myozyme dans le cadre d'une étude clinique sur la forme tardive de la maladie ont présenté des réactions associées à la perfusion (RAP), définies comme étant tout événement indésirable associé survenant pendant la perfusion ou au cours des heures qui la suivent. Certaines réactions ont été sévères (voir rubrique 4.8). […]

Immunogénicité
Dans les études cliniques, la majorité des patients a développé des anticorps IgG anti-alpha alglucosidase généralement dans les 3 premiers mois de traitement. Ainsi une séroconversion est attendue chez la plupart des patients traités par Myozyme. On a observé que les patients atteints de la forme infantile recevant une dose plus élevée (40 mg/kg) ont eu tendance à avoir un titre d'anticorps IgG plus élevé. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la survenue des RAP et le délai d'apparition des anticorps IgG. Les IgG d'un nombre limité de patients testés positifs ont montré un effet inhibiteur de l'activité enzymatique lors d'un test in vitro. En raison de la rareté de la pathologie et de l'expérience limitée à ce jour, l'effet de l'apparition d'anticorps IgG sur la tolérance et l'efficacité n'est actuellement pas entièrement établi. La probabilité d'obtenir une réponse insuffisante au traitement et de développer des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus s'avère plus forte chez les patients CRIM-négatifs (patients « Cross Reactive Immunologic Material » négatifs chez qui aucune protéine GAA endogène n'a été détectée par l'analyse du western blot) que chez les patients CRIM-positifs (chez qui la protéine GAA endogène a été détectée par l'analyse du western blot et/ou prédite sur la base du génotype). Toutefois, certains patients CRIM-positifs peuvent également présenter des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus. L'origine d'une réponse clinique insuffisante et du développement de titres d'anticorps IgG élevés et soutenus semble être multifactorielle. Le titre des anticorps IgG doit être régulièrement surveillé.

Réactions à médiation immunitaire
Des réactions cutanées sévères, probablement à médiation immunitaire, ont été rapportées avec l'alpha alglucosidase, notamment des lésions cutanées ulcéreuses et nécrosantes (voir rubrique 4.8). […]

◗ Depuis la dernière évaluation par la CT en mars 2017

Depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence, le RCP de MYOZYME (alpha alglucosidase) a été modifié en sections 4.4, 4.8 et 5.1 (cf. tableau en Annexe II) :

- 4.4 Mise en gardes spéciales et précautions d'emploi et 5.1 Pharmacodynamie (Type II/0075, 28/11/2019) : Ajout des données d'induction de tolérance immunitaire
- 4.8 Effets indésirables (PSUSA/86/201609 Periodic safety update, 10/07/2017) : Ajout d'effets indésirables : Œdème, induration et extravasation au site de perfusion
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques (Type II/0081, 22/10/2020) : Ajout de données cliniques long terme issues de l'étude Kuperus (2017) et de l'étude Van der Meijden (2018).

8.4.5 Autres informations

Sans objet

08.5 Données d'utilisation[49]

Au 15 juin 2021, 220 personnes atteintes de la forme tardive de la maladie de Pompe ont été recensées dans le registre français de la maladie ; 192 personnes sont ou ont été sous traitement par enzymothérapie substitutive.

08.6 Résumé & discussion

◗ Efficacité (dont qualité de vie)

La demande de réévaluation du SMR de MYOZYME 50 mg (alpha alglucosidase) dans la forme tardive de la maladie de Pompe repose essentiellement sur deux études de cohorte réalisées chez des patients suivis pour une maladie de Pompe et deux études portant sur les données issues des registres français et international de la maladie.

L'étude de cohorte rétrospective de van der Meijden *et al.* (2018), qui porte sur les données issues d'une enquête internationale réalisée entre 2002 et 2016 auprès de 458 patients, suggère que l'enzymothérapie substitutive réduit le risque de dépendance au fauteuil roulant à 5 ans. Aucun effet de l'enzymothérapie sur le risque de mise en place d'une assistance respiratoire n'a été mis en évidence. La durée médiane de suivi sous traitement a été de 5 à 6 ans. Les patients exclus de l'analyse pour données manquantes représentent 36 à 38% des patients éligibles. La comparabilité des caractéristiques initiales des patients traités et des patients non traités (ancienneté du diagnostic notamment) n'a pas été évaluée.

L'étude de cohorte prospective de Kuperus *et al.* (2017) réalisée entre 2005 et 2012 auprès de 102 patients suggère que l'enzymothérapie substitutive améliore les paramètres fonctionnels tels que le TM6 et la CVF à 5 ans. Les données de 88 patients traités ont été analysées. Le suivi médian sous traitement a été de 5 ans ; le nombre de patients évalués à 5 ans n'est pas renseigné. L'interprétation des résultats issus de comparaisons avant/après basées sur des extrapolations linéaires à 5 ans de données avant traitement est discutable, eu égard notamment à la variabilité interindividuelle des paramètres mesurés.

Les résultats de l'étude de Semplicini *et al.* (2020) suggèrent l'existence d'un bénéfice de

[49] Données descriptives du registre français de la maladie de Pompe fournies par le laboratoire

l'enzymothérapie substitutive sur les capacités fonctionnelles de marche au cours des deux premières années qui suivent l'instauration du traitement, suivi d'une dégradation de ces capacités ; le modèle pour le résultat du TM6 présente une augmentation initiale de +1,4%±0,5%/an suivie d'une diminution progressive de -2,3%/an, avec un point de rupture à 2,2 ans. Les modèles proposés pour les CVF assise et couchée présentent un lent déclin au cours du temps (pentes monophasiques respectives de -0,9%±0,1%/an et -0,82%±0,1%/an). Aucune mesure de précision autour des estimations moyennes effectuées n'a été fournie.

Les résultats de l'étude de Stockton *et al.* (2020) suggèrent un effet bénéfique à long terme de l'enzymothérapie sur la fonction respiratoire qui se traduit par une CVF relativement stable sur 5 ans, quel que soit le délai entre le diagnostic et l'instauration du traitement ; la décroissance moyenne est estimée à -0,17%/an (IC95% [-0,42 ; +0,09]), sans influence notable de la CVF initiale. Seuls 33% des patients recensés dans le registre international traités pour une forme tardive de maladie de Pompe ont été inclus dans l'analyse.

Ces deux dernières études confirment la grande variabilité interindividuelle des mesures des fonction musculaire et respiratoire sous traitement, autour de variations moyennes faibles. Un effet bénéfique du traitement sur l'évolution naturelle de la maladie ne peut cependant pas être écarté. L'évolution des paramètres musculaire et respiratoire mesurés sous traitement n'a pas été évaluée versus contrôle (patients non traités). Les auteurs de la publication de Stockton *et al.* (2020) arguent du faible nombre de patients non traités par alpha alglucosidase. Selon les auteurs de la publication de Semplicini *et al.* (2020), les caractéristiques des patients non traités (atteinte plus modérée, refus d'accepter les contraintes et les risques de l'enzymothérapie) justifient l'absence de comparaison avec les patients traités.

Tolérance

Des effets indésirables à type de réactions au site de perfusion et de nouvelles données d'immunogénicité ont été insérées dans le RCP de MYOZYME (cf. paragraphe 8.3.4, Annexe II).

Discussion

MYOZYME (alpha alglucosidase) est la seule enzyme de substitution disposant d'une AMM dans la maladie de Pompe. Le traitement doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de maladies métaboliques héréditaires ou neuromusculaires.

Dans la forme infantile de la maladie, l'efficacité de l'alpha alglucosidase a été démontrée en termes d'amélioration de la fonction cardiaque, de réduction du risque de mise sous ventilation invasive, et d'acquisition des fonctions de déambulation ; le taux de mortalité et le nombre d'enfants en situation de handicap moteur et respiratoire sévère restent importants. L'efficacité partielle et temporaire du traitement sur la fonction musculaire peut permettre d'augmenter la survie des enfants traités. La dégradation secondaire quasi systématique de ces patients serait en partie due à l'expression du déficit enzymatique au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière, du système auditif et du système nerveux central, inaccessibles à l'enzymothérapie substitutive par voie intraveineuse. Des effets secondaires parfois sévères peuvent survenir, en particulier dans les formes CRIM négatives.

Dans les formes tardives de la maladie, l'enzymothérapie substitutive peut conduire à une amélioration des fonctions motrices et respiratoires à court terme. L'amélioration clinique initiale de la fonction motrice observée jusqu'à deux ans de traitement pourrait être entravée ensuite par la progression continue de la maladie au niveau cellulaire, malgré l'enzymothérapie substitutive. Les données déposées ne permettent pas d'évaluer l'efficacité de l'alpha alglucosidase sur l'évolution des atteintes respiratoire et motrice à plus long terme chez ces patients.

Il apparaît en effet difficile d'évaluer les effets de l'alpha alglucosidase à long terme sur les fonctions musculaire et respiratoire à partir des données issues des études d'observation (van der Meijden, Kuperus) eu égard à la méthodologie de ces études. Les analyses non comparatives des données issues des registres français et international (Semplicini, Stockton) ne permettent pas non plus d'évaluer de manière pertinente l'impact à long terme du traitement dans la forme tardive de

la maladie. Ces analyses confirment la grande variabilité individuelle des paramètres mesurés. Elles sont susceptibles d'être affectées par des biais d'attrition et/ou de sélection. Les registres de la maladie comportent de nombreuses données manquantes concernant notamment les paramètres d'intérêt tels que le TM6 et la CVF qui rendent délicate l'interprétation de ces analyses longitudinales.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact de MYOZYME sur l'évolution de la maladie et la qualité de vie à long terme des patients reste à établir dans la forme tardive de la maladie.
En conséquence, MYOZYME apporte une réponse partielle au besoin médical dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

08.7 Programme d'études

8.7.1 Dans les formes juvéniles et adulte

Etude prospective de phase III/IV (AGLU07710) évaluant la pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase chez les patients âgés de 8 ans ou plus (nov. 2014 - nov. 2020)

Etude AGLU06909/LTS13930 : sous-registre prospectif de sécurité sur 4 ans pour évaluer l'anaphylaxie et les réactions allergiques sévères, et les réactions à médiation immunitaires cutanées et systémiques sévères (mars 2015 - avril 2021)

8.7.2 Dans les formes infantiles

Etude en ouvert (AGLU03606) dont l'objectif est d'évaluer la croissance et le développement des patients atteints de forme infantile de la maladie de Pompe et traités par l'alpha alglucosidase (août 2008 - avril 2023).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE[50,51]

La prise en charge thérapeutique multidisciplinaire de la maladie est coordonnée par un médecin hospitalier en lien avec un centre de référence ou de compétences pour les maladies métaboliques ou neuromusculaires et en lien avec le médecin traitant.

Le traitement spécifique de la maladie de Pompe repose sur une enzymothérapie substitutive.

Les objectifs du traitement sont les suivants : améliorer ou stabiliser l'hypertrophie et la fonction cardiaques en cas d'atteinte initiale (forme infantile) ; stabiliser ou ralentir la dégradation de la faiblesse musculaire et éviter ou retarder la perte de la marche ; stabiliser ou ralentir la dégradation de la fonction respiratoire et éviter ou retarder le recours à la ventilation assistée.

Le traitement doit être débuté le plus tôt possible chez tout enfant ayant un diagnostic confirmé de forme infantile de la maladie. Il peut être précédé d'un traitement d'immuno-modulation pour les enfants CRIM négatifs.

L'instauration du traitement doit être validée de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence labellisé. Le traitement est indiqué pour tout patient symptomatique. La maladie est considérée comme étant symptomatique si l'un des critères suivants est vérifié : faiblesse musculaire axiale et/ou de la ceinture scapulaire et/ou pelvienne cliniquement détectable (évaluée par des tests de force musculaire ou des déficiences dans la vie quotidienne) ; insuffisance

[50] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds_-_maladie_de_pompe.pdf
[51] Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, Laforêt P, Angelini C, Lachmann RH, *et al.* European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. Eur J Neurol. 2017;24(6):768-e31.

respiratoire restrictive clinique et/ou une altération des explorations fonctionnelles respiratoires (CV en position assise < 80 %) en rapport avec la maladie.

Pour les patients asymptomatiques, la décision thérapeutique doit être discutée au cas par cas de façon multidisciplinaire avec les experts du Comité d'Evaluation Thérapeutique de la maladie de Pompe (CETP). Certaines recommandations indiquent qu'un traitement peut être envisagé chez des patients présymptomatiques présentant des résultats anormaux d'imagerie musculaire ou de biopsie. Mais il n'existe pas encore de biomarqueurs prédictifs de l'évolution de la maladie.

Tous les patients, traités ou non, doivent faire l'objet d'un suivi régulier. La périodicité du suivi est la suivante : une visite 6 et 12 mois après l'instauration du traitement puis une visite annuelle. Chacune des visites de suivi comporte une évaluation musculaire et respiratoire. L'évaluation musculaire comprend un test de marche de 6 minutes, des tests fonctionnels chronométrés, des échelles de mesure de la fonction motrice, une évaluation de la force musculaire, des échelles d'évaluation du handicap. Une imagerie musculaire sera réalisée tous les 2 ans. Sur le plan respiratoire, des EFR seront systématiquement réalisées en position assise et couchée recherchant un syndrome restrictif prédominant sur les volumes mobilisables[52]. Gazométrie, oxymétrie, polysomnographie seront effectuées selon la symptomatologie respiratoire. Sur le plan biologique, NFS, Urée Créatinine, Iono, ASAT, ALAT et un dosage des Ac anti-rhGAA sont également réalisés à chaque visite. Des échelles d'évaluation du handicap (échelle de handicap de Rotterdam et R-PAct) sont également remplies par le patient.

Selon les recommandations du consensus européen, l'arrêt du traitement doit être envisagé dans les cas suivants :

- le patient souffre de réactions sévères liées à la perfusion, qui ne peuvent être correctement prises en charge
- des titres d'anticorps élevés interférant avec l'effet du TES de manière significative sont détectés
- le patient souhaite arrêter le traitement
- le patient a une autre maladie grave à un stade avancé pour laquelle un traitement de maintien en vie est inapproprié
- le patient ne se conforme pas aux perfusions régulières ou aux évaluations cliniques annuelles
- rien n'indique que la fonction musculaire squelettique et/ou la fonction respiratoire évaluées cliniquement se soient stabilisées ou améliorées au cours des 2 premières années après l'instauration du traitement.

L'analyse de la littérature ne permet pas de définir clairement les critères d'arrêt du traitement. La décision d'arrêt doit être pesée car une interruption du traitement pourra s'accompagner d'une dégradation de l'état clinique du patient qui ne sera que partiellement freinée par la reprise ultérieure du traitement. La reprise de l'enzymothérapie substitutive pourra être envisagée si la progression de la maladie semble s'accélérer après l'arrêt du traitement. La décision collégiale de la poursuite ou de l'arrêt du traitement requiert l'approbation d'un centre de référence ou d'un centre de compétences, voire celle du CETP.

En cas de décision d'arrêt ou de suspension du traitement le patient devra être surveillé de manière régulière afin de réadapter la décision thérapeutique.

La poursuite du traitement peut être envisagée pendant la grossesse et l'allaitement.

<u>Place de MYOZYME (alpha alglucosidase) dans la stratégie thérapeutique</u> :

MYOZYME (alpha alglucosidase) est la seule enzyme de substitution disposant d'une AMM dans la maladie de Pompe.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

[52] Le syndrome restrictif vrai (CPT < 80%) est tardif par rapport à l'altération des volumes mobilisables (CV < 80%).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

◗ La Maladie de Pompe ou glycogénose de type 2 est une maladie héréditaire chronique et évolutive qui réduit progressivement les capacités fonctionnelles et diminue l'espérance de vie du patient. La maladie est à l'origine d'un handicap moteur avec un impact sur toutes les dimensions de la vie : professionnelle, familiale, sociale. Le traitement va générer ses propres contraintes (hospitalisations itératives, éventuels effets secondaires). Les symptômes cliniques chez les patients atteints d'une forme tardive de la maladie (forme la plus fréquente) sont très variables et peu prévisibles.
◗ La spécialité MYOZYME est une enzyme de substitution.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables de MYOZYME est important à court terme mais reste à préciser à plus long terme eu égard au niveau de preuve des données d'efficacité sur l'évolution de la maladie et la survie globale des patients.
◗ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM dans la maladie.
◗ Il s'agit d'un traitement de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :
- de la rareté de la maladie de Pompe
- du besoin médical de disposer de nouvelles thérapeutiques
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié eu égard à l'absence d'impact démontré sur l'évolution à long terme de la maladie et la survie globale des patients,
- du potentiel impact négatif sur le parcours de soins et/ou de vie du patient (perfusion intraveineuse toutes les deux semaines),

Malgré la gravité de certaines formes tardives de la maladie, l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM dans l'indication et le potentiel impact positif sur la prise en charge des patients (limitation des complications respiratoires et/ou motrices et des hospitalisations)

MYOZYME n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MYOZYME (alpha alglucosidase) reste faible dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la forme tardive de la maladie de Pompe.

010.2 Population cible

La population cible correspond aux patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (MP) susceptibles de bénéficier d'un traitement enzymatique substitutif.

L'étude de Semplicini[53] (2018) avait pour objectifs de caractériser les mutations GAA, d'établir l'épidémiologie de la maladie et d'identifier les corrélations génotype-phénotype potentielles chez les patients français atteints de MP à début tardif (âge ≥ 2 ans) diagnostiqués depuis les années 1970. Les données ont été recueillies auprès des deux principaux laboratoires impliqués dans le diagnostic de la MP et auprès du registre français de la maladie de Pompe. Au total, 246 patients (130 femmes et 116 hommes) diagnostiqués entre 1972 et 2015 ont été inclus dans l'étude, avec un âge moyen au diagnostic de 43 ans (± 17,5) - cf. Annexe I.
L'analyse des données issues du PMSI indique que 162 patients ont été pris en charge pour une administration de MYOZYME en 2020 (151 patients entre janvier et juin 2021). La répartition suivant la tranche d'âge des 162 patients retenus dans l'analyse est la suivante : 0-19 ans (23%), 20-49 ans (24%), 50-59 ans (22%), 60-69 ans (17%), > 70 ans (14%).

Au 15 juin 2021, 220 patients atteints de la forme tardive de la maladie dont 192 patients (87%) actuellement traités par enzymothérapie substitutive étaient recensés dans le registre :

- 200 patients adultes : traités (n=173) [étude COMET (n=11), néoGAA (n=1)] ; non traités (n=27)
- 20 patients juvéniles : traités (n=19) ; non traité (n=1)

D'après les données du registre français disponibles, le nombre de patients ayant une forme tardive de la maladie de Pompe susceptibles de bénéficier d'une enzymothérapie peut être estimé à environ 200 patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Conditionnement

Il n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. La posologie recommandée dans l'indication est de 20 mg/kg, or le flacon contenant 50 mg de principe actif est l'unique présentation commercialisée. Plus de quinze ans après sa commercialisation dans l'indication, le conditionnement de MYOZYME n'est toujours pas adapté à l'administration du produit dans la forme tardive de la maladie.

Les recherches entreprises par le laboratoire Sanofi-Aventis afin d'améliorer la formulation du produit et parvenir à un conditionnement plus adapté à la posologie de la spécialité, notamment chez l'adulte, n'ont pas pu aboutir à un produit fini ayant des caractéristiques satisfaisantes. Le laboratoire mentionne une autre enzymothérapie substitutive (par alpha avalglucosidase), en cours d'évaluation à l'EMA, qui permettrait de réduire de moitié le nombre de flacons par perfusion.

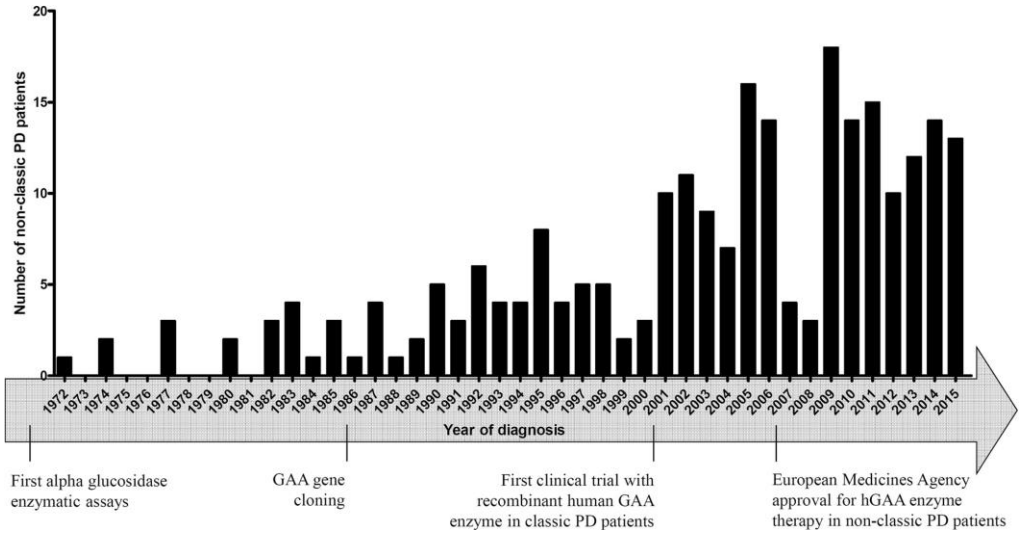
[53] Semplicini C, Letard P, De Antonio M, Taouagh N, Perniconi B, Bouhour F, *et al.* Late-onset Pompe disease in France: molecular features and epidemiology from a nationwide study. J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41(6):937–46.

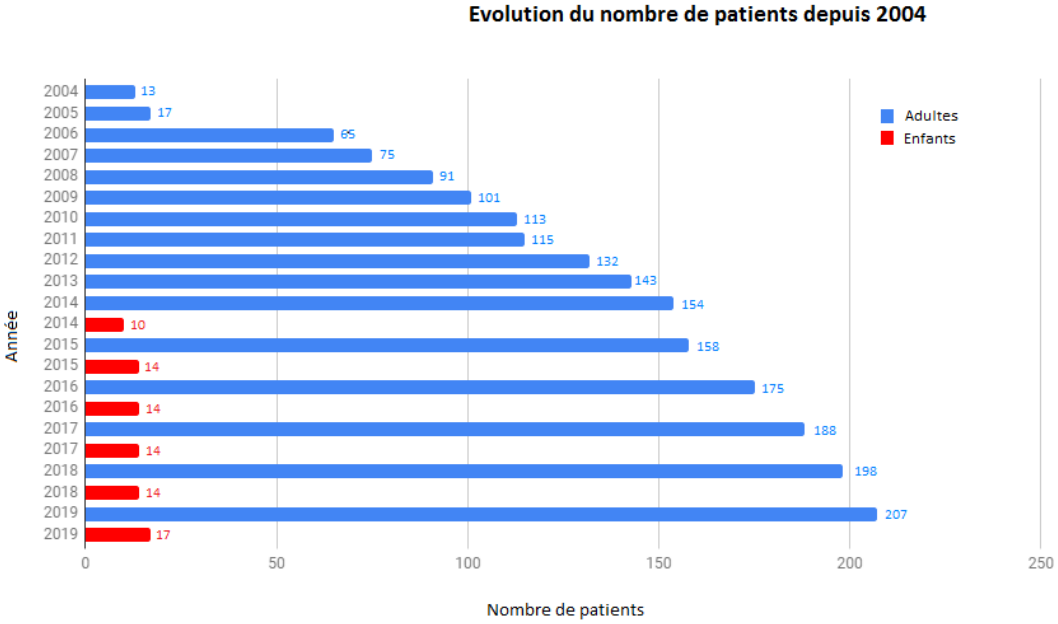
012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

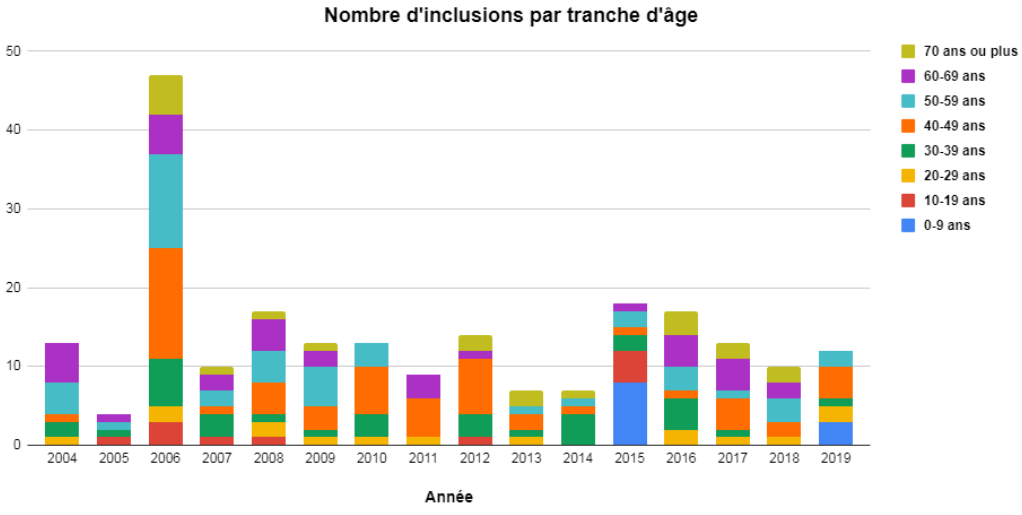
Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 08/03/2021 Date d'examen : 06/10/2021 Date d'examen d'observations écrites en Commission : 17/11/2021
Parties prenantes	VML (Vaincre les Maladies Lysosomales) - 2T avenue de France, 91300 Massy AFG (Association Francophone des Glycogénoses) - 21 rue de la mare de Troux, 78280 Guyancourt AFM-Téléthon, Association Française contre les Myopathies - 1, rue de l'Internationale, 91 000 Evry
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion Flacon (verre) 20 ml (B/1) (CIP : 34009 569 575 1 4) Flacon (verre) 20 ml (B/10) (CIP : 34009 569 576 8 2)
Demandeur	Sanofi Aventis France
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (AMM Européenne) : 29 mars 2006 Rectificatifs depuis la dernière évaluation du 22 mars 2017 : 10/07/2017 : Section 4.8 - Ajout dans les effets indésirables : Œdème, induration et extravasation au site de perfusion (PSUSA/86/201609 Periodic safety update) 28/11/2019 : Sections 4.4 et 5.1 Ajout des données d'induction de tolérance immunitaire (Type II/0075) 22/10/2020 : Section 5.1 - Ajout de données cliniques long terme (Type II/0081)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Réservé à l'usage hospitalier Le laboratoire Sanofi-Aventis a sollicité en janvier dernier une modification des conditions de prescription et de délivrance de MYOZYME afin de permettre l'administration du médicament à domicile en dehors de toute hospitalisation ; cette modification est en cours d'examen par l'ANSM.
Code ATC	A161B07

* cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

Annexe I


Number of non-classic PD patients
Year of diagnosis
First alpha glucosidase enzymatic assays
GAA gene cloning
First clinical trial with recombinant human GAA enzyme in classic PD patients
European Medicines Agency approval for hGAA enzyme therapy in non-classic PD patients


Evolution du nombre de patients depuis 2004
Année
Nombre de patients
Adultes
Enfants


Nombre d'inclusions par tranche d'âge
Année
70 ans ou plus
60-69 ans
50-59 ans
40-49 ans
30-39 ans
20-29 ans
10-19 ans
0-9 ans

Annexe II

En jaune, les textes ajoutés
En vert, les textes modifiés
En gris, les textes supprimés

Version en vigueur lors du dépôt du dernier dossier de demande de renouvellement (22/03/2017)	Version en vigueur (12/01/2020)
4. DONNEES CLINIQUES	
	Variation Type II/0075 28/11/2019
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Immungénicité (...) La probabilité d'obtenir une réponse insuffisante au traitement et de développer des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus s'avère plus forte chez les patients CRIM-négatifs (Cross Reactive Immunologic Material ; patients chez qui aucune protéine GAA endogène n'a été détectée par l'analyse du western blot) que chez les patients CRIM-positifs (patients chez qui la protéine GAA endogène a été détectée par l'analyse du western blot). Toutefois, certains patients CRIM-positifs peuvent également présenter des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus. L'origine d'une réponse clinique insuffisante et du développement de titres d'anticorps IgG élevés et soutenus semble être multifactorielle. Le titre des anticorps IgG doit être régulièrement surveillé. (…) Immunomodulation	**4..4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Immunogénicité (...) La probabilité d'obtenir une réponse insuffisante au traitement et de développer des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus s'avère plus forte chez les patients CRIM-négatifs (patients « Cross Reactive Immunologic Material » négatifs chez qui aucune protéine GAA endogène n'a été détectée par l'analyse du western blot) que chez les patients CRIM-positifs (chez qui la protéine GAA endogène a été détectée par l'analyse du western blot et/ou prédite sur la base du génotype). Toutefois, certains patients CRIM-positifs peuvent également présenter des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus. L'origine d'une réponse clinique insuffisante et du développement de titres d'anticorps IgG élevés et soutenus semble être multifactorielle. Le titre des anticorps IgG doit être régulièrement surveillé. (…) Immunomodulation Les données d'immunogénicité issues des essais cliniques et de la littérature publiée pour les patients CRIM-négatifs présentant une forme infantile de la maladie de Pompe (Infantile Onset Pompe Disease, IOPD) suggèrent que l'administration d'un traitement d'induction de tolérance immunitaire (ITI) aux patients naïfs de l'alglucosidase alfa (ITI prophylactique) peut être efficace pour prévenir ou réduire le développement de titres d'anticorps soutenus élevés (High Sustained Antibody Titer, HSAT) contre l'alglucosidase alfa. Les données issues d'un petit nombre de patients avec HSAT, avec ou sans activité inhibitrice, ont montré un effet limité du traitement d'ITI. De meilleures réponses au traitement ont été observées chez des patients plus jeunes atteints d'une maladie à un stade moins avancé et ayant reçu une ITI prophylactique avant le développement de HSAT, ce qui suggère que l'instauration précoce de l'ITI peut entraîner une amélioration des résultats cliniques. Il peut être nécessaire d'adapter les schémas thérapeutiques d'ITI aux besoins individuels du patient (voir rubrique 5.1).

Les patients atteints de la maladie de Pompe sont à risque de développer des infections respiratoires suite à l'atteinte progressive des muscles respiratoires par la maladie. Des agents immunosuppresseurs ont été administrés dans des conditions expérimentales chez un petit nombre de patients, dans le but de réduire ou de prévenir le développement des anticorps anti-alpha alglucosidase. Des infections respiratoires fatales et menaçant le pronostic vital ont été observées chez certains de ces patients. De ce fait, le traitement de patients atteints de la maladie de Pompe par des agents immunosuppresseurs peut augmenter le risque d'apparition d'infections respiratoires graves et il est recommandé d'être vigilant.	Les patients atteints de la maladie de Pompe sont à risque de développer des infections respiratoires suite à l'atteinte progressive des muscles respiratoires par la maladie. Les patients atteints de la maladie de Pompe traités avec des agents immunosuppresseurs peuvent présenter un risque accru de développer des infections sévères et une vigilance particulière est recommandée. Des infections respiratoires fatales et menaçant le pronostic vital ont été observées chez certains de ces patients.

4.8 Effets indésirables	*Variation PSUSA/86/201609 10/07/2017* **4.8 Effets indésirables**

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie		
	Fréquent	Irritabilité Frissons	Pyrexie Gêne thoracique Œdème périphérique Gonflement localisé Fatigue Sensation de chaleur	
	Fréquence indéterminée			Douleur thoracique Œdème de la face Sensation de chaud Fièvre Frissons Gêne thoracique Irritabilité Froideur des extrémités Douleur au point de perfusion

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie		
	Fréquent	Irritabilité Frissons	Pyrexie Gêne thoracique Œdème périphérique Gonflement localisé Fatigue Sensation de chaleur	
	Fréquence indéterminée			Douleur thoracique Œdème de la face Sensation de chaud Fièvre Frissons Gêne thoracique Irritabilité Froideur des extrémités Douleur au point de perfusion

				Réaction au niveau du site de perfusion

				Réaction au niveau du site de perfusion Œdème au site de perfusion Induration au site de perfusion Extravasation au site de perfusion

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Efficacité et sécurité clinique

(…)

L'ensemble des données suggère qu'un diagnostic et un traitement à un stade précoce de la maladie peuvent être essentiels pour l'obtention de meilleurs résultats chez les patients ayant eu une forme d'apparition infantile de la maladie.

Forme d'apparition tardive de la maladie de Pompe ; essai clinique pivot

(…)

Variation Type II/0075 28/11/2019

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Efficacité et sécurité clinique

(…)

L'ensemble des données suggère qu'un diagnostic et un traitement à un stade précoce de la maladie peuvent être essentiels pour l'obtention de meilleurs résultats chez les patients ayant eu une forme d'apparition infantile de la maladie.

Induction de tolérance immunitaire pour les patients présentant une forme infantile de la maladie de Pompe

L'utilisation de l'ITI et de l'alglucosidase alfa a été évaluée dans un essai clinique et une revue rétrospective des dossiers chez des patients naïfs de TES à l'instauration du traitement par ITI et dans 1 essai clinique des patients recevant déjà de l'alglucosidase alfa au moment de l'instauration de l'ITI.

La revue rétrospective des dossiers médicaux au Duke University Center a identifié 21 patients CRIM-négatifs présentant une forme infantile de la maladie de Pompe, dont 19 patients naïfs de TES au moment de l'instauration de l'ITI. Parmi les 21 patients, 16 ont survécu jusqu'à la fin de cette étude, avec un délai médian de 44,6 mois entre l'initiation du TES et la dernière évaluation (intervalle : 5 ,7 à 105,47) ; 5 patients sont décédés en raison d'une insuffisance respiratoire et de la progression de la maladie, tous étant naïfs de TES au début du traitement associant TES et ITI. Les patients les plus jeunes diagnostiqués et traités de manière précoce et ayant reçu l'ITI lors de l'instauration du TES montraient une tendance à un meilleur taux de survie que les patients traités avec un

	schéma thérapeutique similaire à un âge plus avancé. Les données de l'étude ont démontré qu'une ITI prophylactique prévient ou réduit la survenue d'anticorps dirigés contre l'alglucosidase alfa au cours du temps, ce qui peut maintenir le bénéfice clinique du TES et améliorer la survie des patients CRIM-négatifs présentant une forme infantile de la maladie de Pompe. Forme d'apparition tardive de la maladie de Pompe ; essai clinique pivot *(…)*
--- Forme tardive de la maladie de Pompe ; autres essais cliniques et analyses *Trois essais cliniques ouverts indépendants comprenant un seul bras traité par MYOZYME® ont été conduits à l'initiative des investigateurs :* *une étude en Italie ayant inclus 74 patients atteints de la forme tardive avec une durée de suivi allant jusqu'à 48 mois ;* *une étude en Allemagne ayant inclus 38 patients atteints de la forme tardive avec une durée de suivi de 36 mois ;* *une étude au Pays-Bas ayant inclus 69 patients atteints de la forme tardive avec une durée médiane de suivi de 23 mois.* *Ces trois études utilisant MYOZYME® (avec un suivi d'au moins 3 ans dans deux études et une durée médiane de 23 mois dans l'autre étude) ont suggéré une stabilisation ou une amélioration de la fonction motrice et une stabilisation de la fonction pulmonaire.* *Dans l'étude menée au Pays-Bas précédemment décrite, portant sur 69 patients atteints de la forme tardive, MYOZYME® a montré une amélioration de la force musculaire. Cependant, la fonction musculaire s'améliorait uniquement chez les patients ne nécessitant pas de fauteuil roulant et les patients présentant une faiblesse musculaire moins prononcée.*	--- *Variation Type II/0081 22/10/2020* Forme tardive de la maladie de Pompe ; autres essais cliniques et analyses *Quatre essais cliniques ouverts indépendants comprenant un seul bras traité par MYOZYME® ont été conduits à l'initiative des investigateurs :* *une étude au Pays-Bas ayant inclus 102 patients atteints de la forme tardive avec une durée médiane de suivi de 5 ans (60 mois) ;* *une étude en Italie ayant inclus 74 patients atteints de la forme tardive avec une durée de suivi allant jusqu'à 48 mois ;* *une étude en Allemagne ayant inclus 38 patients atteints de la forme tardive avec une durée de suivi de 36 mois ;* *une étude au Pays-Bas ayant inclus 69 patients atteints de la forme tardive avec une durée médiane de suivi de 23 mois.* *Ces quatre études utilisant MYOZYME® ont suggéré une stabilisation ou une amélioration de la fonction motrice et une stabilisation de la fonction pulmonaire, jusqu'à 5 ans dans l'étude menée au Pays-Bas chez 102 patients atteints de forme tardive.* *Dans l'étude menée au Pays-Bas précédemment décrite, portant sur 69 patients atteints de la forme tardive, MYOZYME® a montré une amélioration de la force musculaire. Cependant, la fonction musculaire s'améliorait uniquement chez les patients ne nécessitant pas de fauteuil roulant et les patients présentant une faiblesse musculaire moins prononcée.* *L'amélioration de la force musculaire a été confirmée jusqu'à 5 ans dans l'étude menée au Pays-Bas chez 102 patients atteints de forme tardive.* *Dans deux autres essais cliniques ouverts menés avec MYOZYME® avec une durée de*

Dans deux autres essais cliniques ouverts menés avec MYOZYME® avec une durée de suivi de 24 mois, dix patients sévères atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (altération motrice modérée à sévère et ventilation assistée) ont montré une réponse variable lors de l'évaluation des fonctions motrice et respiratoire, principalement sous forme d'une amélioration modeste (AGLU03105, AGLU04107). *Un essai clinique en ouvert a 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 (AGLU02804). Les patients ont reçu 20 mg/kg de MYOZYME® une fois toutes les deux semaines pendant 26 semaines. Tous les patients se déplaçaient sans assistance et tous sauf un n'ont pas eu besoin d'une forme quelconque de ventilation assistée (1 patient a nécessité une assistance respiratoire nocturne non invasive). Parmi les trois patients dont l'atteinte pulmonaire était significative à la baseline (pourcentage de capacité vitale forcée (CVF) en position assise compris entre 58 et 67 %), deux ont montré des améliorations cliniquement significatives 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.* *Dix patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe à un stade avancé (c'est-à-dire 10/10 en fauteuil roulant et 9/10 sous respirateur) âgés de 9 à 54 ans, ont été traités dans des programmes d'accès étendu au traitement avec 20-40 mg/kg d'alpha alglucosidase une fois toutes les 2 semaines selon des durées variables comprises entre 6 mois et 2,5 ans. Les bénéfices respiratoires observés chez les patients ont inclus une amélioration cliniquement significative de la CVF de 35 % chez un patient et des réductions significatives du nombre d'heures de ventilation assistée nécessaires chez 2 patients. Les bénéfices du traitement sur la fonction motrice, y compris une récupération d'aptitudes motrices perdues, ont été observés chez certains patients. Un seul patient a pu s'affranchir du fauteuil roulant. Dans ce groupe de patients, la réponse motrice observée a également été variable.*	*suivi de 24 mois, dix patients sévères atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (altération motrice modérée à sévère et ventilation assistée) ont montré une réponse variable lors de l'évaluation des fonctions motrice et respiratoire, principalement sous forme d'une amélioration modeste (AGLU03105, AGLU04107).* *Un essai clinique en ouvert a 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 (AGLU02804). Les patients ont reçu 20 mg/kg de MYOZYME® une fois toutes les deux semaines pendant 26 semaines. Tous les patients se déplaçaient sans assistance et tous sauf un n'ont pas eu besoin d'une forme quelconque de ventilation assistée (1 patient a nécessité une assistance respiratoire nocturne non invasive). Parmi les trois patients dont l'atteinte pulmonaire était significative à la baseline (pourcentage de capacité vitale forcée (CVF) en position assise compris entre 58 et 67 %), deux ont montré des améliorations cliniquement significatives 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.* *Dix patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe à un stade avancé (c'est-à-dire 10/10 en fauteuil roulant et 9/10 sous respirateur) âgés de 9 à 54 ans, ont été traités dans des programmes d'accès étendu au traitement avec 20-40 mg/kg d'alpha alglucosidase une fois toutes les 2 semaines selon des durées variables comprises entre 6 mois et 2,5 ans. Les bénéfices respiratoires observés chez les patients ont inclus une amélioration cliniquement significative de la CVF de 35 % chez un patient et des réductions significatives du nombre d'heures de ventilation assistée nécessaires chez 2 patients. Les bénéfices du traitement sur la fonction motrice, y compris une récupération d'aptitudes motrices perdues, ont été observés chez certains patients. Un seul patient a pu s'affranchir du fauteuil roulant. Dans ce groupe de patients, la réponse motrice observée a également été variable.* Forme tardive de la maladie de Pompe ; résultats déclarés par les patients *L'enquête Pompe de l'International Pompe Association (IPA)/Erasmus Medical Center (Pays-Bas) a évalué l'impact de MYOZYME® sur plusieurs résultats de patients recueilli annuellement :* *MYOZYME® a significativement réduit le risque de dépendance au fauteuil roulant : à tout moment au cours du suivi, la dépendance au fauteuil roulant était moins probable chez les patients traités atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe que chez les patients non traités (hazard ratio : 0,36 [IC à 95% 0,17 ; 0,75] dans l'étude incluant 198 patients éligibles avec un suivi médian de 5 ans). Aucun effet sur l'assistance respiratoire n'a été démontré dans cette étude.*

	Après 3 ans de traitement par MYOZYME® chez 163 patients adultes, le score moyen sur l'échelle de gravité de la fatigue (FSS) s'est significativement amélioré de 0,13 point par an (p<0,001), indiquant que le traitement a contribué à réduire la fatigue dans cette étude. Avant le traitement par MYOZYME® (suivi médian jusqu'à 4 ans), le score moyen sur l'échelle de gravité de la fatigue était stable à environ 5,3 points. *MYOZYME® a permis des améliorations et une stabilisation de la qualité de vie liée à la santé ainsi que la participation de 174 patients adultes avec un suivi médian de 4 ans (intervalle : 0,5-8) avant et pendant le traitement.* *Après avoir diminué avant le traitement (-0,73 point par an (p/an) ; [IC à 95% -1,07 ; -0,39]), l'évaluation de la composante physique du questionnaire de santé SF36, rapportée par les patients de l'enquête s'est améliorée lors des deux premières années de traitement par MYOZYME® (1,49 p/an ; [IC à 95% 0,76 ; 2,21]) et est restée stable par la suite.* *Après avoir diminué avant le traitement (-0,49 p/an ; [IC à 95% -0,64 ; -0,34]), l'échelle de handicap de Rotterdam à 9 items (RHS) s'est stabilisée sous MYOZYME® (-0,02 p/an ; [IC à 95% -0,17 ; 0,13]).* *Enfin, dans l'étude prospective sur 5 ans menée au Pays-Bas incluant 102 patients adultes atteints de forme tardive de la maladie de Pompe, l'impact du traitement par MYOZYME® sur les activités de la vie quotidienne a été mesuré par l'échelle Rasch-Built Pompe-Specific Activity (R-PACT). En comparaison à l'inclusion, le score R-PACT s'est amélioré de 3,6% (p=0,004) après 5 ans de traitement, montrant l'effet bénéfique de MYOZYME® chez ces patients.* *Registre Pompe* *(…)*
Registre Pompe (…)	