

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****avalglucosidase alfa**
NEXVIADYME 100 mg,
poudre pour solution à diluer pour perfusion
Première évaluation**Adopté par la Commission de la transparence le 23 novembre 2022**

- **Maladie de Pompe**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide).

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

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.

Le traitement spécifique de la maladie de Pompe repose sur une enzymothérapie substitutive. L'instauration du traitement doit être validée de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence labellisé.

Place du médicament

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est la deuxième enzyme de substitution disposant d'une AMM dans la maladie de Pompe, après MYOZYME (alglucosidase alfa).

Dans les formes tardives de la maladie, compte tenu des résultats issus de l'étude clinique de non-infériorité versus alglucosidase alfa réalisée chez des patients naïfs de traitement, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est un traitement de première intention, au même titre que MYOZYME (alglucosidase alfa) dans la prise en charge des patients atteints des formes tardives.

En l'absence de comparaison robuste dans les formes infantiles, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) ne peut être hiérarchisé par rapport à MYOZYME (alglucosidase alfa) et constitue une nouvelle option thérapeutique en première intention.

Compte tenu des données issues de l'analyse des ATU et de l'étude mini COMET, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est un traitement qui peut être proposé aux patients en échec de traitement par MYOZYME (alglucosidase alfa).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide).
SMR	IMPORTANT dans les formes infantiles de la maladie de Pompe FAIBLE dans les formes tardives de la maladie de Pompe
ASMR	Formes infantiles de la maladie de Pompe Prenant en compte : – les données disponibles exploratoires, majoritairement non comparatives, issues d'une étude de phase II multi-cohortes, portant sur des patients atteints de forme infantile de la maladie (qui est une forme plus grave de la maladie que la forme tardive) qui ont montré une stabilisation des paramètres cardiaques ou musculaires, une absence de dégradation, alors que ces patients étaient préalablement traités par alglucosidase alfa et présentaient un déclin ou une réponse insuffisante sous ce premier traitement, – l'absence de données quant à l'évolution à plus long terme des atteintes cardiaques, musculaires et neurologiques provoquant à terme un handicap, et sur la survie globale des patients ; – la gravité de cette forme de la maladie de Pompe et le besoin médical partiellement couvert, – le profil de tolérance de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) qui apparaît favorable dans la population pédiatrique, la Commission considère que NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des formes infantiles de la maladie de Pompe. Formes tardives de la maladie de Pompe Prenant en compte : – les résultats d'une étude démontrant la non infériorité, mais pas la supériorité, de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) par rapport à MYOZYME (alglucosidase alfa) en termes de bénéfice transitoire sur le critère de jugement cliniquement pertinent fonctionnel, à savoir la CVF évaluée après 49 semaines de traitement chez des patients naïfs de tout traitement par enzymothérapie, – les incertitudes sur l'efficacité au long terme de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), – le profil de tolérance de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) qui apparaît favorable, la Commission considère que NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des formes tardives de la maladie de Pompe.
ISP	NEXVIADYME n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Place dans la stratégie thérapeutique	NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est la deuxième enzyme de substitution disposant d'une AMM dans la maladie de Pompe, après MYOZYME (alglucosidase alfa). Dans les formes tardives de la maladie, compte tenu des résultats issus de l'étude clinique de non-infériorité versus alglucosidase alfa réalisée chez des patients naïfs de traitement, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est un traitement de première intention, au même titre que MYOZYME (alglucosidase alfa) dans la prise en charge des patients atteints des formes tardives. En l'absence de comparaison robuste dans les formes infantiles, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) ne peut être hiérarchisé par rapport à MYOZYME (alglucosidase alfa) et constitue une nouvelle option thérapeutique en première intention. Compte tenu des données issues de l'analyse des ATU et de l'étude mini COMET, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est un traitement qui peut être proposé aux patients en échec de traitement par MYOZYME (alglucosidase alfa).
Population cible	Environ 250 patients (avec 210 patients adultes et juvéniles [84 %] et 40 patients pédiatriques [16 %]).
Recommandations	→ Conditionnement Pour MYOZYME (alglucosidase alfa), la Commission avait émis des réserves quant à son conditionnement en flacon de 50 mg qui n'est pas adapté à l'administration de MYOZYME (alglucosidase alfa) chez l'adulte. Le conditionnement de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) en flacon de 100 mg est plus adapté que celui de MYOZYME (alglucosidase alfa) pour l'administration chez l'adulte, néanmoins la praticité d'emploi lors de la préparation des perfusions est perfectible. → Autre demande Comme pour MYOZYME (alglucosidase alfa), l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) 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).

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indication	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	8
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	9
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	9
7. Analyse des données disponibles	9
7.1 Efficacité	10
7.2 Qualité de vie	17
7.3 Tolérance	17
7.4 Données d'utilisation	20
7.5 Résumé & discussion	22
7.6 Programme d'études	25
8. Place dans la stratégie thérapeutique	25
9. Conclusions de la Commission	26
9.1 Service Médical Rendu	26
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	28
9.3 Population cible	29
10. Autres Recommandations de la Commission	29
11. Informations administratives et réglementaires	30
12. Annexes	31

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2022

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « *traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide)* ».

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 24 juin 2022. L'avalglucosidase alfa est une alpha-glucosidase acide recombinante humaine (rhGAA) qui fournit une source exogène de GAA. L'avalglucosidase alfa est le résultat d'une modification de l'alpha-glucosidase alfa (principe actif de la spécialité MYOZYME) avec notamment une conjugaison de 7 structures d'hexamannose.

Une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de NEXVIADYME 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (avalglucosidase alfa) a été sollicitée dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM, à savoir « *pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) en cas d'échec à l'alpha-glucosidase alfa* », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) a fait l'objet d'ATU nominatives depuis le 11 juin 2020 puis d'une ATU de cohorte octroyée le 17 juin 2021, débutée le 6 octobre 2021 dans la même indication que celle sollicitée pour l'accès précoce. 45 patients ont bénéficié d'une ATU de cohorte au 20 juillet 2022 (32 patients dans la forme tardive de la maladie de Pompe, 13 patients dans la forme infantile), dont 20 avaient déjà bénéficié d'une ATU nominative (cf. paragraphe 7.4).

2. Indication

« NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide). »

3. Posologie

« Les patients peuvent recevoir une prémédication d'antihistaminiques, antipyrétiques et/ou corticostéroïdes pour prévenir ou réduire les réactions allergiques.

La dose recommandée d'avalglucosidase alfa est de 20 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines.

Modification de la dose pour les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (IOPD)

Pour les patients IOPD qui présentent une absence d'amélioration ou une réponse insuffisante des fonctions cardiaque, respiratoire et/ou motrice pendant le traitement à 20 mg/kg, une augmentation de la dose à 40 mg/kg toutes les deux semaines doit être considérée en l'absence de problèmes de tolérance (par ex. hypersensibilité sévère, réaction anaphylactique ou risque de surcharge liquidienne).

Chez les patients qui ne tolèrent pas avalglucosidase alfa à la dose de 40 mg/kg toutes les 2 semaines (par ex. hypersensibilité sévère, réactions anaphylactiques ou risque de surcharge liquidienne), une réduction de la dose à 20 mg/kg toutes les 2 semaines doit être considérée (voir rubrique 4.4 du RCP).

[...]

Populations spéciales

Sujets âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de > 65 ans.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de l'avalglucosidase alfa chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'ont pas été évaluées et aucun schéma posologique spécifique ne peut être recommandé pour ces patients.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. La sécurité et l'efficacité de l'avalglucosidase alfa chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou sévère n'ont pas été évaluées et aucun schéma posologique spécifique ne peut être recommandé pour ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique (patients âgés de 6 mois et moins)

La sécurité et l'efficacité de l'avalglucosidase alfa chez les enfants âgés de 6 mois et moins n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les patients âgés de 6 mois et moins.

Mode d'administration

Les flacons de NEXVIADYME sont exclusivement destinés à un usage unique et le médicament doit être administré en perfusion intraveineuse. »

4. Besoin médical

La maladie de Pompe, ou glycogénose de type II, est une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive, due à un déficit en alpha-1,4-glucosidase acide (α -GAA) ou maltase acide¹. 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 prévalence de la maladie de Pompe varie entre 1/14 000 et 1/300 000 selon les groupes ethniques.

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, 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. 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). La contribution de l'association de patients souligne que les atteintes sont multiples et progressives mais les

¹ Filières de Santé Maladies Rares FILNEMUS et G2M. Protocole national de diagnostic et de soins. PNDS. Maladie de Pompe. Juillet 2016.

conséquences musculaires et surtout respiratoires sont majeures. Le recours au fauteuil roulant électrique et à la trachéotomie peuvent concerner des malades de tout âge.

Les conséquences des évolutions invalidantes sur la vie quotidienne s'aggravent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, dégradant progressivement et fortement la qualité de vie de la personne malade et de son entourage. A tout stade de la maladie, les personnes se plaignent fréquemment de douleurs et d'une grande fatigabilité qui contribuent également à la dégradation de leur qualité de vie.

Le traitement spécifique de la maladie de Pompe repose sur une enzymothérapie substitutive². La spécialité MYOZYME 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (alglucosidase alfa) est la première enzyme de substitution disposant d'une AMM dans la maladie de Pompe. Dans la forme infantile de la maladie, l'efficacité de l'alglucosidase alfa 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 importants³. Dans les formes tardives de la maladie, l'enzymothérapie substitutive peut conduire à une amélioration des fonctions motrices et respiratoires à court terme³. 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 substitutive³. Les données disponibles n'ont pas permis d'évaluer l'efficacité de l'alglucosidase alfa sur l'évolution des atteintes respiratoire et motrice à plus long terme chez ces patients³.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par la spécialité MYOZYME (alglucosidase alfa). Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert de disposer de médicament efficace, bien toléré et favorisant l'observance dans le traitement de la maladie de Pompe.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide).

5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
MYOZYME (Alfa-alglu- cosidase) Sanofi- Aventis France	Oui	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 alfa-glu- cosidase acide). MYOZYME est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges.	Réévaluation (22/03/2017) Réévaluation (17/11/2021)	Important dans la forme infantile de la maladie de Pompe. Faible dans la forme tardive de la maladie de Pompe.	ASMR III dans la stratégie thérapeutique des formes infantiles de la maladie de Pompe ASMR IV dans la stratégie thérapeutique de la forme tardive de la maladie de Pompe	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

² Van der Ploeg AT, Kruijschaar 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

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence MYOZYME. 17 novembre 2021.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

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).

Conclusion

Le comparateur cliniquement pertinent de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) dans l'indication de l'AMM évaluée est le médicament cité dans le tableau.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé restreint : « *NEXVIAZYME is a hydrolytic lysosomal glycogen-specific enzyme indicated for the treatment of patients 1 year of age and older with late-onset Pompe disease (lysosomal acid alpha-glucosidase [GAA] deficiency)* ».

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

7. Analyse des données disponibles

Dans les formes tardives de la maladie de Pompe, la demande d'inscription de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) repose sur l'étude de phase III (COMET) de non-infériorité par rapport à l'αglucosidase alfa réalisée chez des patients naïfs de tout traitement spécifique.

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude NEO-1 de phase I/II non comparative et son extension NEO-EXT, chez des patients naïfs et des patients prétraités par l'αglucosidase alfa (MYOZYME), dont seules les données de tolérance sont décrites (cf. paragraphe 7.3.1).

Dans les formes infantiles de la maladie, la demande d'inscription de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) repose sur l'étude de phase II (Mini-COMET), ouverte, multi cohortes réalisée chez des patients pédiatriques tous antérieurement traités par alglucosidase alfa (MYOZYME) et ayant montré un déclin clinique ou une réponse clinique suboptimale. Une des trois cohortes (n = 11 patients) était comparative versus un groupe de patients traités par MYOZYME (alglucosidase alfa).

Des données relatives au registre national de la maladie de Pompe sont décrites au chapitre 7.4 [Données d'utilisation](#).

7.1 Efficacité

7.1.1 Formes tardives de la maladie de Pompe

Référence	EFC14028 - COMET
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02782741
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa chez des patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, sur la force des muscles respiratoires, mesurée par la capacité vitale forcée [CVF] ⁴ (% de la valeur prédite) en position verticale.
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus alglucosidase alfa (MYOZYME). Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité était testée. Randomisation selon un ratio (1 ;1), avec stratification sur les critères suivants : – Capacité vitale forcée (CVF) à l'inclusion : % de la valeur prédite < 55 % ou ≥ 55 %, – sexe, – âge : <18 ans et ≥18 ans, – pays (Japon ou hors Japon).
Date et durée de l'étude	Date de recrutement (1^{er} patient inclus) : 2 novembre 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 19 mars 2020 Date du rapport complémentaire : 14 août 2020 (gel de la base des données : 3 juillet 2020). Période d'analyse principale (PAP) : 49 semaines Phases d'extension en ouvert : 96 semaines (rapport complémentaire à 97 semaines en date du 08.06.2021) puis une période supplémentaire de 144 semaines. Etude conduite dans 55 centres dans 20 pays (dont 8 centres ayant inclus 12 patients en France)
Principaux critères d'inclusion	– Age ≥ 3 ans.

⁴ Quantité maximale d'air expiré après avoir inspiré le plus profondément possible.

Référence	EFC14028 - COMET – Diagnostic de la maladie de Pompe (confirmé par un déficit enzymatique en GAA, quelle que soit la source tissulaire et/ou par deux mutations confirmées sur le gène GAA). – Naïf de tout traitement spécifique de la maladie de Pompe. – Capable de réaliser avec succès une CVF répétée de $\geq 30\%$ et $\leq 85\%$ de la valeur prédite (en position verticale). – Capable de se déplacer au moins sur 40 mètres sans s'arrêter et sans dispositif d'aide à la marche.
Principaux critères de non-inclusion	– Hypertrophie cardiaque spécifique à la maladie de Pompe. – Nécessité d'une ventilation invasive. – Dépendance d'un fauteuil roulant. – Utilisation antérieure ou actuelle d'un traitement d'induction de la tolérance immunitaire. – Administration d'alpha-glucosidase alfa ou d'un traitement expérimental.
Schéma de l'étude	L'étude comprenait : – Une période de sélection de 14 jours – Une période d'étude en double aveugle de 49 semaines – Une période d'extension en ouvert de 96 semaines suivie d'une phase d'extension supplémentaire pouvant aller jusqu'à 144 semaines, durant laquelle l'ensemble des patients recevaient de l'avalglucosidase alfa – Une période post-traitement de 4 semaines * Phase de dépistage (jusqu'à 14 jours), pouvant être étendue jusqu'à 8 semaines dans des situations pré-spécifiques § Randomisation ratio 1:1, stratifiée sur la capacité vitale forcée de base, le sexe, l'âge et le pays (Japon ou ex-Japon)
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir : Groupe avalglucosidase alfa (NEXVIADYME) : 20 mg/kg toutes les 2 semaines (posologie AMM) Groupe alpha-glucosidase alfa (MYOZYME) : 20 mg/kg toutes les 2 semaines (posologie AMM)
Critère de jugement principal	Variation de la capacité vitale forcée (CVF) (% de la valeur prédite) en position verticale, de l'inclusion à la semaine 49. Analyse en ITTm (ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose partielle ou complète, analyse en fonction du traitement assigné selon la randomisation, quel que soit le traitement reçu).
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement hiérarchisés (seulement si la supériorité avait été démontrée sur le critère de jugement principal)

Référence	EFC14028 - COMET
	1. évolution de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT) (% de la valeur prédite) entre l'inclusion et la semaine 49 ; 2. évolution de la force musculaire expiratoire et inspiratoire mesurée par la pression expiratoire maximale (MEP) et la pression inspiratoire maximale (MIP) exprimées (% de la valeur prédite) ; 3. évolution de la force musculaire des membres inférieurs mesurée par la dynamométrie manuelle (HHD) : score total et par groupe musculaire (groupes musculaires de flexion et d'extension de la hanche, d'abduction et d'adduction de la hanche, de flexion et d'extension du genou, de dorsiflexion et de flexion plantaire de la cheville). Autres critères de jugement secondaires exploratoires – évolution de la fonction motrice évaluée par le test rapide de la fonction motrice (QMFT) ; – évolution de la qualité de vie évaluée par le questionnaire SF-12 (questionnaire générique évaluant la santé physique et psychique) ;
Taille de l'échantillon	L'étude a évalué la non-infériorité (NI) de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa et était considérée comme ayant atteint son objectif primaire si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de CVF (% de la valeur prédite) était > - 1,1 %. Un échantillon de 96 patients (ratio de randomisation 1:1) donne une puissance de 80 % pour démontrer la non-infériorité de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa avec un niveau de significativité bilatéral de 5 %. Les données issues de l'étude LOTS (étude pivotale pour l'enregistrement de l'alglucosidase alfa) et de l'étude NEO-1 (étude de phase I/II évaluant l'avalglucosidase alfa) ont permis de formuler les hypothèses suivantes : – écart-type commun de 5,1 % ; – différence moyenne entre les traitements (avalglucosidase alfa - alglucosidase alfa) de 2,0 % ; – pourcentage de patients avec des données manquantes de 10 %.
Méthode d'analyse des résultats	Analyse du critère de jugement principal Le critère principal d'efficacité était évalué par la différence des moyennes ajustées par la méthode des moindres carrés de la CVF prédite en pourcentage entre les deux groupes à la semaine 49. L'analyse a été réalisée à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM) avec la variation par rapport à la valeur à l'inclusion comme variable de résultat. La différence entre les groupes de traitement a été estimée sur la base des moyennes ajustées par la méthode des moindres carrés (LS) lors de la visite de la semaine 49 dans le modèle MMRM. Analyse des critères de jugement secondaires Si la supériorité était démontrée sur la CVF, alors la supériorité était testée sur les critères secondaires d'efficacité dans l'ordre suivant : 1. Distance parcourue au test de marche de 6 minutes (6MWT).

Référence	EFC14028 - COMET
	2. MIP prédite en pourcentage. 3. MEP prédite en pourcentage. 4. Score HHD pour les membres inférieurs. Populations d'analyse Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose partielle ou complète. Il s'agissait de la population pour l'analyse de l'efficacité. Les analyses étaient effectuées en fonction du traitement assigné selon la randomisation, quel que soit le traitement reçu. Population per protocol (PP) : ensemble des patients de la population ITTm qui remplissaient les critères d'inclusion et de non-inclusion, avaient reçu au moins 80 % des doses prévues, avaient une mesure de la CVF (% de la valeur prédite) valide à la semaine 49 et ne présentaient pas de déviation majeure au protocole pouvant impacter les résultats du critère principal. Population de tolérance : ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose. Principaux amendements au protocole 10 avril 2019 : ajout d'une période supplémentaire allant jusqu'à 144 semaines

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 100 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 51 patients dans le groupe avalglucosidase alfa (AVAL = NEXVIADYME)
- 49 patients dans le groupe alglucosidase alfa (ALGLU = MYOZYME)

L'ensemble des patients du groupe AVAL et 44/49 patients du groupe ALGLU sont entrés dans la période d'extension en ouvert.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

L'âge moyen des patients était d'environ 48 ans. Les patients âgés de plus de 45 ans étaient majoritaires (n=27 ;52,9% dans le groupe AVAL, n=30 ;61,2% dans le groupe ALGLU).

L'âge au moment du diagnostic, et l'âge au moment des premiers symptômes était supérieur dans le groupe ALGLU que dans le groupe AVAL. Le délai moyen entre le diagnostic et la première perfusion du médicament à l'étude était plus important dans le groupe ALGLU (26,52 (59,86) mois versus 15,60 (32,06) mois).

A l'inclusion, la CVF médiane dans le groupe ALGLU était plus faible que dans le groupe AVAL (60,8% versus 65,5%). La distance médiane de marche parcourue au test de 6 minutes était plus faible dans le groupe ALGLU (387m versus 415,7m).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude COMET

	Groupe AVAL (N = 51)	Groupe ALGLU (N = 49)	Total (N = 100)
Age, ans			
Moyenne (écart-type)	46,0 (14,5)	50,3 (13,7)	48,1 (14,2)
Médiane	47,7	48,9	48,5
Min ; max	16 ; 78	20 ; 78	16 ; 78
Age au moment du diagnostic, ans			
Moyenne (écart-type)	44,73 (14,74)	48,16 (14,64)	
Age au moment des premiers symptômes, ans			
Moyenne (écart-type)	32,94 (16,58)	37,73 (15,74)	
Sexe			
Homme	27 (52,9)	25 (51,0)	52 (52,0)
Femme	24 (47,1)	24 (49,0)	48 (48,0)
Délai entre le diagnostic et la première perfusion du médicament à l'étude, mois			
Moyenne (écart-type)	15,60 (32,06)	26,52 (59,86)	
Délai entre les premiers symptômes et la première perfusion du médicament à l'étude, mois			
Moyenne (écart-type)	160,36 (131,71)	151,78 (120,90)	
CVF (% de la valeur prédite), en position verticale			
Moyenne (écart-type)	62,5 (14,4)	61,6 (12,4)	62,1 (13,4)
Médiane	65,5	60,8	63,2
Min ; max	32 ; 85	39 ; 85	32 ; 85
Distance de marche parcourue au test de 6 minutes (6MWT) (m)			
Moyenne (écart-type)	399,3 (110,9)	378,1 (116,2)	388,9 (113,5)
Médiane	415,7	387,0	403,5
Min ; max	118 ; 630	138 ; 592	118 ; 630
6MWT (% de la valeur prédite)			
Moyenne (écart-type)	57,3 (15,0)	55,3 (16,6)	56,3 (15,8)
Médiane	61,0	56,6	59,1
Min ; max	19 ; 86	23 ; 102	19 ; 102

➔ **Critère de jugement principal : évolution de la CVF entre l'inclusion et la semaine 49 (période d'analyse principale, en double-aveugle) dans la population ITTm**

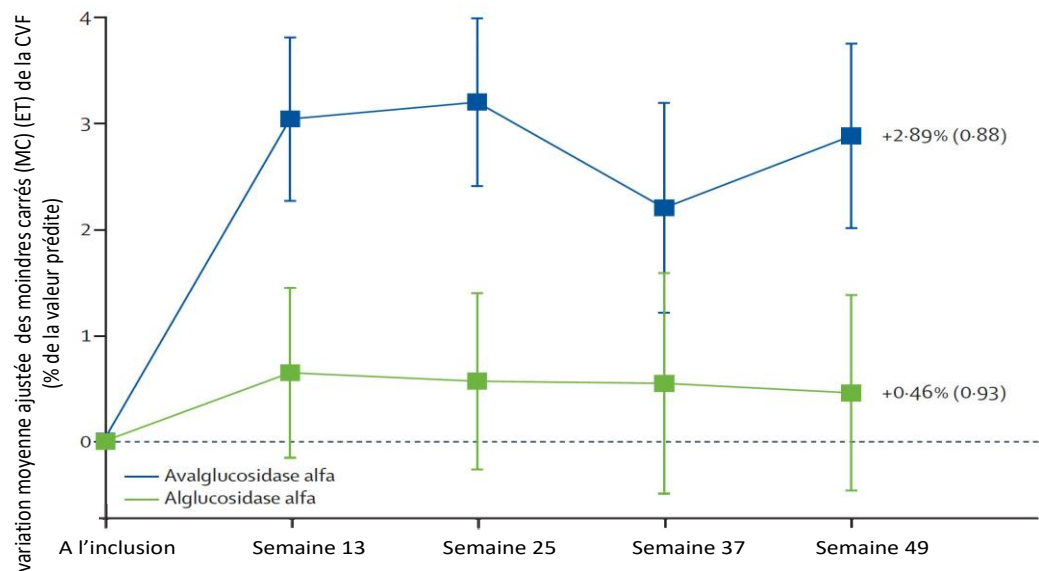
Dans la population ITTm, la variation moyenne des moindres carrés de la CVF prédite a été de 2,89 (0,88) % dans le groupe AVAL versus 0,46 (0,93) % dans le groupe ALGLU après 49 semaines de traitement, **soit une différence entre les deux groupes de 2,43 (1,29) % (IC_{95%} [-0,13 ; 4,99]), p=0,0074.**

La non-infériorité de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa a été démontrée puisque la borne inférieure de l'IC_{95%} a été supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (-1,1%).

Ce résultat a été confirmé dans la population PP, avec une différence de 2,69 (1,38) % (IC_{95%} [-0,06 ; 5,44]), p = 0,0076.

A la semaine 49, une amélioration de la CVF $\geq 15\%$ par rapport à l'inclusion a été observée chez 10 patients (19,6 %) versus 3 patients (6,1 %) respectivement dans les groupes avalglucosidase alfa et alglucosidase alfa

En revanche, la supériorité de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa n'a pas été démontrée.



Groupe AVAL	51	51	51	51	49
Groupe ALGLU	49	47	45	44	43

Figure 1 : Evolution de la CVF (% de la valeur prédite) en position verticale, entre l'inclusion et jusqu'à la semaine 49 (période d'analyse principale), population ITTm

A titre exploratoire, une analyse complémentaire a été réalisé à la semaine 97 (période d'extension en ouvert durant laquelle tous les patients étaient traités par avalglucosidase alfa). De plus, des mesures de CVF ont été réalisées jusqu'à la semaine 145. Les figures présentant l'évolution de la CVF sont en annexe de l'avis.

➔ Critères de jugement secondaires exploratoires

Cette étude n'ayant pas permis de démontrer la supériorité de l'avalglucosidase alfa versus l'alglucosidase alfa, les résultats sur les critères secondaires de jugement sont donnés uniquement à titre d'information mais ne peuvent être considérés comme démonstratifs.

	Groupe (N = 51) AVAL	Groupe (N = 49) ALGLU
Evolution de la distance parcourue entre l'inclusion et la semaine 49 en mètres		
Variation moyenne	32,21	2,19
ET	9,93	10,40
Evolution de la distance parcourue entre l'inclusion et la semaine 49 en % de la valeur prédite		
Variation moyenne	5,02	0,31
ET	1,54	1,62

7.1.2 Formes infantiles de la maladie de Pompe

L'**étude mini-COMET** est une étude ouverte, de phase II, multi-cohortes, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'avalglucosidase alfa chez des patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe, et ayant un déclin clinique (cohorte 1 et 2) ou une réponse sous-optimale au traitement (cohorte 3, comparative versus MYOZYME (alglucosidase alfa)).

→ Caractéristiques des patients et de la maladie

22 patients ont été inclus : 6 dans la cohorte 1, 5 dans la cohorte 2, 11 dans la cohorte 3 (dont 5 dans le groupe avalglucosidase alfa et 6 dans le groupe alglucosidase alfa).

L'âge médian des patients à l'inclusion était 8,2 ans dans la cohorte 1, de 9,8 ans dans la cohorte 2, de 8 ans dans le groupe avalglucosidase alfa de la cohorte 3 et de 3,6 ans dans le groupe alglucosidase alfa de la cohorte 3. Tous avaient une cardiopathie liée à la maladie, et les fonctions motrices étaient hétérogènes d'une cohorte à l'autre (avec un dysfonctionnement moins sévère dans la cohorte 3).

Tous les patients (n=22) étaient pré-traités par MYOZYME (alglucosidase alfa) par une dose stable pendant au moins 6 mois immédiatement avant l'inclusion dans l'étude.

Seuls les 6 patients de la cohorte 1 étaient traités à la posologie de l'AMM de l'avalglucosidase alfa (20 mg/kg toutes les 2 semaines). Dans les deux autres cohortes, la posologie était de 40mg/kg toutes les 2 semaines⁵.

Les critères de jugement secondaires d'efficacité étaient exploratoires. Une analyse intermédiaire en date du 28 juin 2021 a été réalisée après 145 semaines de suivi.

A titre informatif, voici les résultats des critères secondaires exploratoires :

Variation moyenne (EC) des critères d'efficacité	Cohorte 1 N=6	Cohorte 2 N=5	Cohorte 3	
			Groupe Avalglucosidase alfa (N=5)	Groupe Alglucosidase alfa (N=6)
Score total GMFM-88 ⁶ , %				
Semaine 25	2,62 (9,33)	3,54 (5,46)	4,20 (4,32)	6,82 (3,34)
Semaine 97	5,05 (17,50)	0,94 (1,33)	4,32 (10,79)	9,85 (7,57)
Semaine 145	5,76 (18,64)	9,46 (22,19)	-	-
Score total QMFT ⁷ , points				
Semaine 25	-0,17 (4,45)	3,20 (4,55)	4,25 (3,30)	5,17 (4,54)
Semaine 97	0,50 (6,89)	2,33 (8,74)	4,00 (6,48)	7,17 (7,36)
Semaine 145	1,50 (8,26)	4,20 (11,76)	-	-

Le test de marche 6-MWT n'a pu être réalisé que chez 12 patients. Après 25 semaines de traitement, une amélioration de la distance parcourue a été observée chez les patients traités par avalglucosidase alfa 40 mg (cohorte 2 : +5,60 % ; cohorte 3 groupe AVAL +3,17 %) tandis que les patients traités par

⁵Cf RCP du médicament « Pour les patients IOPD qui présentent une absence d'amélioration ou une réponse insuffisante des fonctions cardiaque, respiratoire et/ou motrice pendant le traitement à 20 mg/kg, une augmentation de la dose à 40 mg/kg toutes les deux semaines doit être considérée en l'absence de problèmes de tolérance ».

⁶ Evaluation de la performance de l'enfant selon 5 dimensions, 88 items : coucher et rouler, s'asseoir, ramper et s'agenouiller, se tenir debout et marcher/courir/sauter.

⁷ Quick motor function test : test rapide de la fonction motrice. 16 items cotés de 0 à 4 - score total de 0 à 64

avalglucosidase alfa 20 mg ou par alglucosidase alfa ont eu une diminution (respectivement -6,68 % et -3,64 %).

7.2 Qualité de vie

→ Etude COMET dans la forme tardive

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole.

→ Etude mini-COMET dans la forme infantile

Les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où l'étude a été réalisée en ouvert et que la qualité de vie était un critère secondaire exploratoire.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats en termes de qualité de vie.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

Le laboratoire a fourni les données groupées de 4 études cliniques ayant évalué l'avalglucosidase alfa :

- L'étude de phase III COMET et l'étude de phase I/II NEO-1 (et son extension NEO-Ext) dans les formes tardives de la maladie de Pompe ;
- L'étude de phase II mini-COMET dans les formes infantiles de la maladie de Pompe.

La population de tolérance était donc composée de 138 patients, adultes (n=118) ou pédiatriques (n=20), ayant reçu au moins une dose d'avalglucosidase alfa.

Il est à noter que la totalité des patients adultes n'ont pas reçu la dose retenue dans l'AMM (20 mg/kg toutes les 2 semaines) étant donné que certains patients inclus dans l'étude NEO-1 ont reçu des doses plus faibles.

Etudes	Période d'étude	Patients traités par avalglucosidase alfa				
		Ensemble des patients	Patients naïfs de traitement	Patients préalablement traités par alglucosidase alfa	Population adulte	Population pédiatrique
Etude COMET	Période principale	51	51	0	50	1
	Période d'extension	44	0	44	44	0
Etudes NEO1-NEO-Ext		24	10	14	24	0
Etude Mini-COMET	Période principale	16	0	16	0	16
	Période d'extension	3	0	3	0	3
TOTAL		138	61	77	118	20

➔ Tolérance générale

La durée moyenne d'exposition à l'avalglucosidase alfa pour tous les patients était de $103,67 \pm 89,13$ semaines et l'exposition cumulée était de 274,2 patients-années.

Un ou plusieurs événements indésirables apparaissant au cours du traitement (EIAT) ont été rapportés par 91,3 % (n=126) des patients.

Au total, **65 patients (47,1 %) ont rapporté un ou plusieurs EIAT potentiellement reliés à l'avalglucosidase alfa**. Les plus fréquents (> 5%) étaient d'ordre cutané ou neurologique : le prurit (9,4%), les éruptions cutanées (8%), les céphalées (7,2%), la fatigue (6,5%), l'urticaire (6,5%), les nausées (5,8%), les frissons (5,1%).

Les EIAT les plus fréquemment rapportés (≥ 20 % pour tous les patients) étaient une rhinopharyngite (30,4 % [n=42]), des céphalées (27,5 % [n=38]), une diarrhée (25,4 % [n=35]), des douleurs dorsales (23,2 % [n=32]), une chute (21,7 % [n=30]) et des nausées (20,3 % [n=28]).

Au total, 30 patients (21,7 %) ont rapporté un ou plusieurs EIAT d'intensité sévère. **Les EIAT d'intensité sévère** les plus fréquemment rapportés (2 patients ou plus) étaient des céphalées (2,2 % [n=3]), une pneumonie (2,2 % [n=3]) et une insuffisance respiratoire (2,2 % [n=3]). Un ptosis des paupières (sévere) a été rapporté chez 2 patients pédiatriques (1,4 %).

Au total, 35 patients (25,4 % [n=35]) ont rapporté un ou plusieurs EIAT graves. **Les EIAT graves** rapportés par 2 patients ou plus ont été : pneumonie (n=5), détresse respiratoire (n=2), insuffisance respiratoire (n=2), frissons (n=2), et fièvre (n=2), et ptosis des paupières (n=2 patients pédiatriques). **Cinq (5) patients adultes naïfs de traitement ont rapporté un ou plusieurs EIAT graves potentiellement liés au traitement par l'avalglucosidase alfa** (dont 3 dans l'étude COMET) : frissons/fièvre, détresse respiratoire/douleur thoracique, nausées, dyspnée, céphalée/décoloration de la peau/frissons/augmentation pression artérielle/fièvre/ tachycardie/diminution de la saturation en oxygène.

Au total, 4 patients (2,9 %) dont 2 issus de l'étude COMET, ont rapporté un ou plusieurs EIAT qui ont conduit à l'arrêt définitif de l'avalglucosidase alfa ; ces 4 patients étaient des adultes naïfs de traitement :

- EIAT considérés comme graves et reliés au traitement, de type détresse respiratoire et douleur thoracique ;
- EIAT non graves et reliés au traitement, d'hyperémie oculaire et d'érythème ;
- EIAT considéré comme grave et non relié au traitement, de type infarctus aigu du myocarde ;
- Déclaration de grossesse le jour 154 de l'étude.

Un patient est décédé au cours de l'étude COMET (infarctus du myocarde considéré par l'investigateur comme non relié au traitement), et un patient durant la phase d'extension (adénocarcinome pancréatique considéré par l'investigateur comme non relié au traitement).

➔ EIAT d'intérêt particulier

Des réactions associées à la perfusion ont été rapportées par 42 patients (30,4%), majoritairement sous forme de prurit et de rash.

Des cas de douleur thoracique (un patient de l'étude NEO-1), de nausées (2 patients de l'étude COMET) et d'augmentation de la pression artérielle (au moins un patient de l'étude COMET) ont été considérés comme des réactions sévères associées à la perfusion, et comme étant liés au traitement.

Pour la majorité des patients, les réactions associées à la perfusion sont survenues dans les 2 heures après le début de la perfusion. Dans l'étude COMET, 13 patients (25,5 %) du groupe avalglucosidase

alfa ont rapporté au moins une réaction associée à la perfusion, et 16 patients (32,7 %) dans le groupe alglucosidase alfa.

Au cours de ces études, deux grossesses de patientes ont été notifiées, ainsi que 2 grossesses pour lesquelles les partenaires ont bénéficié du traitement.

→ Anaphylaxie, hypersensibilité, et réactions potentiellement à médiation immunitaire

Huit (8) patients (5,8%) ont eu une réaction anaphylactique finalement résolue.

Soixante (60) patients (43,5%) ont rapporté une EIAT d'hypersensibilité, se caractérisant principalement par une éruption cutanée, un prurit, un érythème et/ou de l'urticaire. Une insuffisance respiratoire a été rapportée chez 5 patients.

Aucun cas d'événement compatible avec des réactions à médiation immunitaire n'a été mis en évidence.

→ Immunogénicité

Chez les patients naïfs de tout traitement (n=61), 56 (94,9%) d'entre eux ont développé des anticorps anti-médicament (ADA) induits par le traitement et 2 patients avaient une réactivité ADA préexistante. Ainsi 58 patients (95,1 %) ont développé des ADA en cours de traitement et la majorité des patients (49 patients, 83,1 %) ont eu une persistance de la réponse.

Le délai médian de séroconversion était de 8,3 semaines. Chez les patients qui ont toléré le traitement, le délai médian de tolérance était de 53,4 semaines à partir du moment de la séroconversion.

Chez les patients prétraités (n=55), 40 d'entre eux étaient positifs pour les ADA en phase d'extension de l'étude COMET ou à l'inclusion dans l'étude NEO-Ext. Neuf (9) patients ont développé des ADA au cours de l'étude. Parmi les 18 patients pédiatriques, 5 étaient séronégatifs à l'inclusion et ont développé des ADA.

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

Le résumé des risques du PGR de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) (version 1.3 du 15 juillet 2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Réactions associées à la perfusion dont hypersensibilité et réactions anaphylactiques, avec ou sans développement d'anticorps IgG et IgE
Risques importants potentiels	– Immunogénicité entraînant une perte de réponse (titres d'anticorps IgG élevés et durables et/ou d'anticorps neutralisants) – Erreur médicamenteuse dans le cadre de la perfusion à domicile – Réactions liées aux complexes immuns
Informations manquantes	– Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes – Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique

7.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables graves rapportés chez les patients traités par NEXVIADYME ont été les suivants : frissons chez 1,4 % des patients et céphalées, dyspnée, détresse respiratoire, nausées, décoloration de la peau, gêne thoracique, fièvre, pression artérielle augmentée, température augmentée, fréquence cardiaque augmentée et saturation en oxygène diminuée chez 0,7 % des patients. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez 43,5 % des patients, une anaphylaxie chez 1,4 % et des RAP chez 26,1 % des patients. Un total de 2,9 % des patients recevant NEXVIADYME dans les études cliniques a définitivement arrêté le traitement, dont 0,7 % en raison d'événements considérés comme étant reliés à NEXVIADYME : détresse respiratoire, gêne thoracique, sensations vertigineuses, toux, nausées, bouffées congestives, hyperhémie oculaire et érythème.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés (> 5 %) étaient les suivants : prurit (9,4 %), rash (8 %), céphalées (7,2 %), urticaire (6,5 %), fatigue (6,5 %), nausées (5,8 %) et frissons (5,1 %). »

7.4 Données d'utilisation

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) a fait l'objet d'ATU nominatives depuis le 11 juin 2020 puis d'une ATU de cohorte octroyée le 17 juin 2021, débutée le 6 octobre 2021 dans la même indication que celle sollicitée pour l'accès précoce. 45 patients ont bénéficié d'une ATU de cohorte au 20 juillet 2022 (32 patients dans la forme tardive de la maladie de Pompe, 13 patients dans la forme infantile), dont 20 avaient déjà bénéficié d'une ATU nominative.

Le laboratoire a fourni des données issues du registre national français de la maladie de Pompe en date du 09 septembre 2022. Le rapport a concerné les patients adultes et pédiatriques, considérés en échec à MYOZYME (alglucosidase alfa) par le médecin spécialiste, et ayant bénéficié d'au moins 6 mois de traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) (excepté 3 patients ayant bénéficié de 5 mois de suivi) au 30 juin 2022 dans le cadre d'une ATU.

Au total, 25 patients disposaient de données, dont 10 (40%) atteints de la forme infantile (IOPD) et 15 (60%) de la forme tardive (LOPD). Tous les patients avaient bénéficié d'au moins 6 mois de traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), à l'exception de 3 patients LOPD avec 5 mois de suivi.

➔ Formes infantiles de la maladie de Pompe (IOPD)

A l'instauration du traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), les patients avaient un âge médian de 6,5 ans [1 an –13,2 ans] et 60% étaient de sexe masculin.

La posologie de MYOZYME (alglucosidase alfa) correspondait à celle de l'AMM pour 3/10, et était plus élevée pour les autres patients. La durée médiane d'exposition à MYOZYME était de 28,7 mois [7,4 - 188,8 mois].

Suite au changement de traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), 4 patients (40%) étaient traités à la posologie de l'AMM (20 mg/kg/2 semaines), 4 patients (40%) à une posologie de 20 mg/kg/semaine et 2 patients (20%) à une posologie de 40 mg/kg/2 semaines.

Une atteinte respiratoire était présente chez 8 patients, 5 patients ne nécessitaient aucune aide respiratoire, et les 5 autres avaient une ventilation non invasive (N=4) ou une ventilation invasive.

La mesure de la CVF n'est disponible que pour 3 patients (mesure réalisable que chez les enfants de plus de 6 ans). A l'instauration du traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), la valeur médiane était de 58% [54-73%].

En termes d'atteinte motrice, 3 patients ne marchaient pas encore car trop jeunes, 2 patients étaient en fauteuil roulant permanent, 3 patients nécessitaient une canne et un fauteuil de façon intermittente, et 2 patients ne nécessitaient aucune aide.

Le test de marche de 6 minutes et la mesure de la fonction motrice n'ont concerné que très peu de patients, par conséquent les résultats ne sont pas décrits.

Une atteinte cardiaque, spécifique de la forme IOPD de la maladie de Pompe, était présente chez 4/7 patients pour lesquels la donnée était disponible à l'initiation du traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa).

L'évolution individuelle de la CVF des patients IOPD est présentée dans la figure ci-dessous :

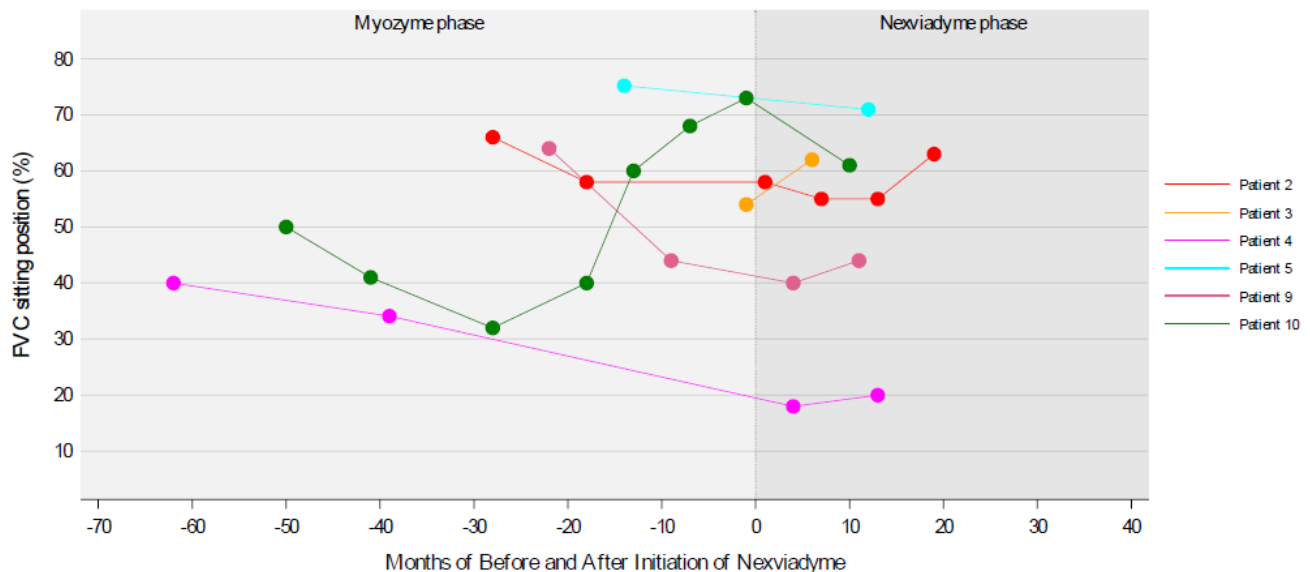


Figure 2 : Evolution de la CVF chez les patients IOPD sous MYOZYME et après passage sous NEXVIADYME

Concernant le développement moteur, une dégradation progressive des patients sous MYOZYME (alglucosidase alfa) a été observée (en particulier deux patients ont perdu la capacité de marcher et de se tenir debout à 96 et 164 mois respectivement). Sous NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), avec un recul maximal de 6 mois, aucun nouveau patient n'a perdu la station debout.

➔ Formes tardives de la maladie de Pompe (LOPD)

A l'instauration du traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), les patients avaient un âge médian de 55 ans [30 – 85 ans].

Tous les patients (n=15) recevaient antérieurement MYOZYME (alglucosidase alfa) à la posologie de l'AMM. La durée médiane d'exposition à MYOZYME était de 135,7 mois [34,3 – 192,1 mois].

Tous les patients ont ensuite reçu NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) à la posologie de l'AMM. Parmi les 12 patients pour lesquels l'information était disponible, 11 avaient une atteinte respiratoire. Parmi les 14 patients pour lesquels l'information était disponible, 6 nécessitaient une ventilation non invasive, et 8 ne nécessitaient aucun support ventilatoire.

La mesure de la CVF n'était disponible que pour 5 patients. A l'instauration du NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), la valeur médiane était de 68% [13-115%].

En termes d'atteinte motrice, 9 patients nécessitaient une aide à la mobilité (cane et/ou fauteuil roulant intermittent), et un patient était en fauteuil roulant permanent.

L'évolution individuelle de la CVF des patients LOPD est présentée dans la figure ci-dessous :

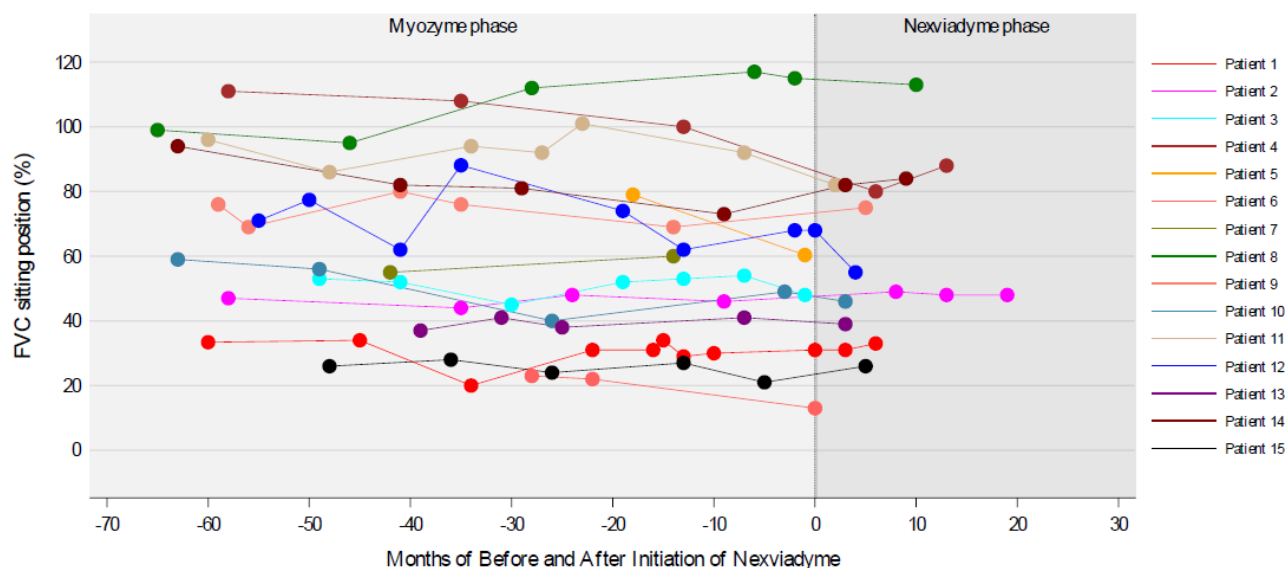


Figure 3 : Evolution de la CVF chez les patients LOPD sous MYOZYME et après passage sous NEXVIADYME

Concernant l'évolution de l'atteinte motrice, chez les 12 patients ayant à la fois des données à l'inclusion et de suivi (3 données manquantes), la capacité de marche est restée stable au cours du suivi. Aucun nouveau patient n'a eu recours à une aide à la mobilité.

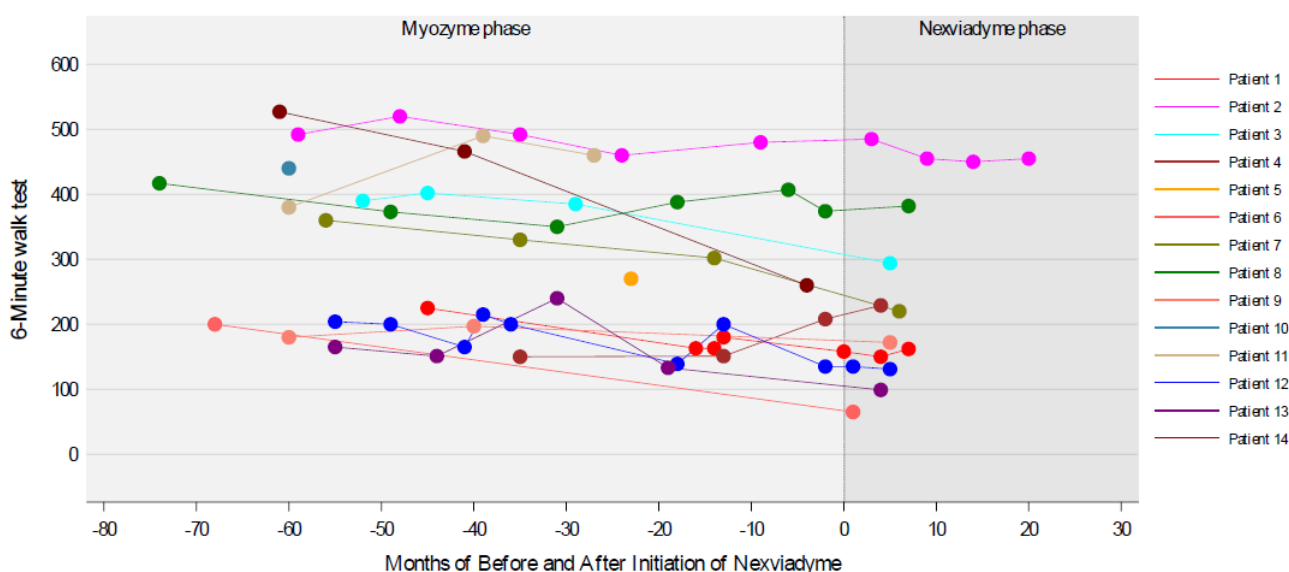


Figure 4 : Evolution du 6MWT chez les patients LOPD sous MYOZYME et après passage sous NEXVIADYME

7.5 Résumé & discussion

➔ Efficacité (dont qualité de vie)

Formes tardives de la maladie de Pompe

La demande du laboratoire repose sur l'étude pivotale de phase III (COMET) de non-infériorité, en double-aveugle versus l'α-glucosidase alfa (MYOZYME) qui a inclus 100 patients naïfs de tout traitement ne nécessitant pas une ventilation invasive, ni de fauteuil roulant. Les patients étaient traités par

avalglucosidase alfa (NEXVIADYME) [n=51 ; groupe AVAL] ou alglucosidase alfa (MYOZYME) [n=49 ; groupe ALGLU] pendant 49 semaines, puis les patients pouvaient être inclus dans une période d'extension en ouvert pouvant aller jusqu'à 144 semaines au cours de laquelle ils étaient traités uniquement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa).

L'âge moyen des patients était de 48 ans. A l'inclusion, la CVF médiane dans le groupe ALGLU était inférieure à celle du groupe AVAL (60,8% versus 65,5%). La distance médiane de marche parcourue au test de 6 minutes était plus faible dans le groupe ALGLU (387 m versus 415,7 m).

Dans la population ITTm, la variation moyenne des moindres carrés de la CVF prédite a été de 2,89 (0,88) % dans le groupe AVAL et de 0,46 (0,93) % dans le groupe ALGLU après 49 semaines de traitement, **soit une différence entre les deux groupes de 2,43 (1,29) % (IC95% [-0,13 ; 4,99]), p=0,0074** (critère de jugement principal)

La non-infériorité de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa a été démontrée puisque la borne inférieure de l'IC95% a été supérieure à la marge de non-infériorité prédéfinie (-1,1%). Ce résultat a été confirmé dans la population PP, avec une différence de 2,69 (1,38) % (IC95% [-0,06 ; 5,44]), p = 0,0076.

En revanche, la supériorité de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa n'a pas été démontrée.

Une analyse complémentaire exploratoire réalisée à la semaine 97 (période d'extension en ouvert, tous les patients traités par avalglucosidase alfa) suggère que l'effet de l'avalglucosidase alfa semble se maintenir jusqu'à la semaine 97 dans le groupe ALGLU ; il en est de même dans le groupe de patients qui étaient antérieurement traités par AVAL. En revanche, on remarque une diminution importante de la CVF après la semaine 169.

La variation moyenne de la distance parcourue en mètre entre l'inclusion et la semaine 49, qui était un des critères secondaires exploratoires, était de 32 m dans le groupe AVAL versus 2 m environ dans le groupe ALGLU.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur le critère de qualité de vie qui faisait partie des critères exploratoires sans méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples.

Formes infantiles de la maladie de Pompe

La demande du laboratoire repose sur l'étude de phase II mini-COMET, comportant 3 cohortes, réalisée en ouvert dont l'objectif principal était l'évaluation de la tolérance. Tous les patients inclus dans cette étude étaient pré-traités par alglucosidase alfa (MYOZYME), et avaient un déclin clinique (cohortes 1 et 2) ou une réponse sous-optimale à ce traitement (cohorte 3).

Seule une des 3 cohortes, comportant 11 patients, prévoyait une comparaison de l'avalglucosidase alfa (NEXVIADYME) à l'alglucosidase alfa (MYOZYME).

Au total, 22 patients ont été inclus.

L'efficacité était un critère de jugement secondaire exploratoire. Une analyse intermédiaire exploratoire réalisée après 145 semaines de suivi, suggère une efficacité mais ne permet pas de conclure de façon robuste sur l'efficacité de l'avalglucosidase alfa (NEXVIADYME).

→ Tolérance

La population de tolérance était composée de 138 patients, adultes (n=118) ou pédiatriques (n=20), ayant reçu au moins une dose d'avalglucosidase alfa. La durée moyenne d'exposition à

l'avalglucosidase alfa pour tous les patients était de $103,67 \pm 89,13$ semaines et l'exposition cumulée était de 274,2 patients-années.

Les EIAT les plus fréquemment rapportés (≥ 20 % pour tous les patients) étaient une rhinopharyngite (30,4 % [n=42]), des céphalées (27,5 % [n=38]), une diarrhée (25,4 % [n=35]), des douleurs dorsales (23,2 % [n=32]), une chute (21,7 % [n=30]) et des nausées (20,3 % [n=28]).

Cinq (5) patients adultes naïfs de traitement ont présenté un ou plusieurs EIAT graves potentiellement liés au traitement par l'avalglucosidase alfa (dont 3 dans l'étude COMET) : frissons/fièvre, détresse respiratoire/douleur thoracique, nausées, dyspnée, céphalée/décoloration de la peau/frissons/augmentation pression artérielle/fièvre/ tachycardie/diminution de la saturation en oxygène.

Au total, 4 patients (2,9 %), tous des patients adultes naïfs de traitement, ont rapporté un ou plusieurs EIAT qui ont conduit à l'arrêt définitif de l'avalglucosidase alfa.

Des réactions associées à la perfusion ont été rapportées chez 42 patients (30,4%), majoritairement sous forme de prurit et de rash et sont principalement survenues dans les 2 heures après le début de la perfusion.

→ Discussion

Formes tardives de la maladie de Pompe

L'étude comparative COMET a démontré une non-infériorité de l'avalglucosidase alfa par rapport à l'alglucosidase alfa sur le critère de jugement principal cliniquement pertinent qu'est la CVF. La supériorité n'a pas été démontrée sur ce critère, annulant la séquence hiérarchisée des critères de jugement secondaires qui deviennent, de ce fait, exploratoires et suggèrent un bénéfice de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa).

L'effet de l'avalglucosidase alfa (NEXVIADYME) semble persister jusqu'à la semaine 97, et les patients ayant bénéficié du changement de traitement pour être traités par l'avalglucosidase alfa dans l'étude d'extension restent stables sur le critère de CVF après le changement de traitement.

Des données exploratoires analysant ce critère jusqu'à la semaine 193 suggèrent une baisse importante de la CVF, mais le faible effectif sur la fin de la période d'extension est à prendre en compte.

Formes infantiles de la maladie de Pompe

Les résultats de l'étude de phase II multicohorte mini-COMET, en ouvert et non comparative (à l'exception d'une des trois cohortes qui totalisait 11 patients), ont principalement permis d'évaluer la tolérance de l'avalglucosidase alfa chez des patients atteints de forme infantile (qui est une forme plus grave de la maladie que la forme tardive). Les résultats d'efficacité évaluée au travers de critères secondaires exploratoires suggèrent une stabilisation des paramètres cardiaques ou musculaires, une absence de dégradation, alors que ces patients étaient préalablement traités par alglucosidase alfa et présentaient un déclin ou une réponse insuffisante sous ce premier traitement.

Dans les 2 formes de la maladie de Pompe :

- les données de l'ATU de cohorte suggèrent une stabilisation et une absence de dégradation des paramètres chez des patients préalablement traités par alglucosidase alfa et qui présentaient un déclin ou une réponse insuffisante sous ce premier traitement.
- au vu des résultats d'études cliniques disponibles avec NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) et du recul de l'expérience acquise avec MYOZYME (alglucosidase alfa), NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) semble avoir une efficacité au moins équivalente à celle de MYOZYME (alglucosidase alfa) et serait susceptible d'apporter un bénéfice supplémentaire aux patients prétraités en échec de leur traitement (avis d'experts).

- le profil de tolérance de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) apparaît favorable et ne met pas en évidence de nouveaux signaux par rapport au MYOZYME (alglucosidase alfa).

L'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est, à ce jour, pas démontré, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, ne permettant pas d'établir l'impact de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) sur l'évolution de la maladie et la qualité de vie à long terme ainsi que sur la survie globale des patients atteints de la forme infantile ou de la forme tardive de la maladie. On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa).

En conséquence, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Les patients qui seront traités par l'avalglucosidase alfa seront inclus dans le registre français de la maladie de Pompe au même titre que les patients déjà traités par MYOZYME (alglucosidase alfa).

Une étude de phase IV d'extension, ouverte, multicentrique, française, porte sur la sécurité et l'efficacité à long terme chez des patients ayant précédemment participé à des études de développement de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) en France de l'AMM jusqu'au remboursement de l'avalglucosidase alfa en France.

Une étude de phase III (Baby-COMET), mono bras, ouverte, a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) chez des enfants âgés de moins de 1 an, naïfs de traitement, atteints de forme infantile (Fin prévue en décembre 2026).

7.6.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

8. 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.

Le traitement spécifique de la maladie de Pompe repose sur une enzymothérapie substitutive. L'instauration du traitement doit être validée de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence labellisé.

Place de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) dans la stratégie thérapeutique :

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est la deuxième enzyme de substitution disposant d'une AMM dans la maladie de Pompe, après MYOZYME (alglucosidase alfa).

Dans les formes tardives de la maladie, compte tenu des résultats issus de l'étude clinique de non-infériorité versus alglucosidase alfa réalisée chez des patients naïfs de traitement, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est un traitement de première intention, au même titre que MYOZYME (alglucosidase alfa) dans la prise en charge des patients atteints des formes tardives.

En l'absence de comparaison robuste dans les formes infantiles, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) ne peut être hiérarchisé par rapport à MYOZYME (alglucosidase alfa) et constitue une nouvelle option thérapeutique en première intention.

Compte tenu des données issues de l'analyse des ATU et de l'étude mini COMET, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est un traitement qui peut être proposé aux patients en échec de traitement par MYOZYME (alglucosidase alfa).

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

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Formes tardives de la maladie de Pompe

- ➔ 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 NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est un médicament à visée substitutive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), qui apparaît de même ampleur que celui de MYOZYME (alglucosidase alfa), 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 existe une alternative thérapeutique : la spécialité MYOZYME (alglucosidase alfa).
- ➔ NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est un traitement de première intention

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert,

- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical identifié eu égard aux résultats de l'étude de non infériorité versus alglucosidase alfa et à l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'évolution à long terme de la maladie et sur la survie globale des patients,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins ou de vie,

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans les formes tardives de la maladie de Pompe.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est faible dans le traitement des formes tardives de la maladie de Pompe.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication pré-citée et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 15 %

9.1.2 Formes infantiles de la maladie de Pompe

- ➔ La maladie de Pompe ou glycogénose de type 2 est une maladie héréditaire du métabolisme affectant principalement les muscles. Les formes infantiles, sont les formes les moins fréquentes mais les plus sévères de la maladie. Leur évolution rapide engage le pronostic vital des enfants à court terme avec un décès survenant avant l'âge de 2 ans.
- ➔ La spécialité NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est un médicament à visée substitutive.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est important à court terme mais non établi à moyen et long terme du fait de l'absence de donnée démontrant son impact sur les atteintes cardiaques et musculaires dues à la maladie.
- ➔ Il existe une alternative thérapeutique : la spécialité MYOZYME (alglucosidase alfa).
- ➔ NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est un traitement de première intention

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa rareté,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle et à court terme de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) au besoin médical identifié (absence de donnée sur le handicap lié à l'atteinte neurologique et la qualité de vie),
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur le parcours de soins ou de vie,

NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans les formes infantiles de la maladie de Pompe.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) est important dans le traitement des formes infantiles de la maladie de Pompe.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication pré-citée et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

9.2.1 Formes tardives de la maladie de Pompe

Prenant en compte :

- les résultats d'une étude démontrant la non infériorité, mais pas la supériorité, de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) par rapport à MYOZYME (alglucosidase alfa) en termes de bénéfice transitoire sur le critère de jugement cliniquement pertinent fonctionnel, à savoir la CVF évaluée après 49 semaines de traitement chez des patients naïfs de tout traitement par enzymothérapie,
- les incertitudes sur l'efficacité au long terme de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa),
- le profil de tolérance de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) qui apparaît favorable,

la Commission considère que NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des formes tardives de la maladie de Pompe.

9.2.2 Formes infantiles de la maladie de Pompe

Prenant en compte :

- les données disponibles exploratoires, majoritairement non comparatives, issues d'une étude de phase II multi-cohortes, portant sur des patients atteints de forme infantile de la maladie (qui est une forme plus grave de la maladie que la forme tardive) qui ont montré une stabilisation des paramètres cardiaques ou musculaires, une absence de dégradation, alors que ces patients étaient préalablement traités par alglucosidase alfa et présentaient un déclin ou une réponse insuffisante sous ce premier traitement,
- l'absence de données quant à l'évolution à plus long terme des atteintes cardiaques, musculaires et neurologiques provoquant à terme un handicap, et sur la survie globale des patients ;
- la gravité de cette forme de la maladie de Pompe et le besoin médical partiellement couvert,
- le profil de tolérance de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) qui apparaît favorable dans la population pédiatrique,

la Commission considère que NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique des formes infantiles de la maladie de Pompe.

9.3 Population cible

La population cible de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) correspond aux patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide), dans ses formes infantile ou tardive, susceptibles de bénéficier d'un traitement enzymatique substitutif.

D'après le registre national de la maladie de Pompe répertoriant le suivi de 290 patients en France (gel de la base au 1^{er} septembre 2022), 251 patients étaient traités par traitement enzymatique substitutif : 211 patients atteints d'une forme tardive, et 40 d'une forme infantile.

Par conséquent, la population cible est estimée à environ 250 patients (avec 210 patients adultes et juvéniles [84 %] et 40 patients pédiatriques [16 %]).

La population cible de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa), reposant sur les données du registre national de la maladie de Pompe répertoriant les patients en France traités par traitement enzymatique substitutif, est superposable à celle de MYOZYME (alglucosidase alfa).

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Pour MYOZYME (alglucosidase alfa), la Commission avait émis des réserves quant à son conditionnement en flacon de 50 mg qui n'est pas adapté à l'administration de MYOZYME (alglucosidase alfa) chez l'adulte.

Le conditionnement de NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) en flacon de 100 mg est plus adapté que celui de MYOZYME (alglucosidase alfa) pour l'administration chez l'adulte, néanmoins la praticité d'emploi lors de la préparation des perfusions est perfectible.

→ Autre demande

Comme pour MYOZYME (alglucosidase alfa), l'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) 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).

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 21 juillet 2022. Date d'examen : 21 septembre 2022. Date d'adoption : 5 octobre 2022. Date d'audition du laboratoire : 23 novembre 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	AFM-Téléthon, Association Française contre les Myopathies
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	NEXVIADYME 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 100 mg (CIP : 34009 302 406 0 1) – 5 flacons en verre de 100 mg (CIP : 34009 302 406 1 8)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24 juin 2022 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Les premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier.
Code ATC	A16AB22 Enzymes

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

12. Annexes

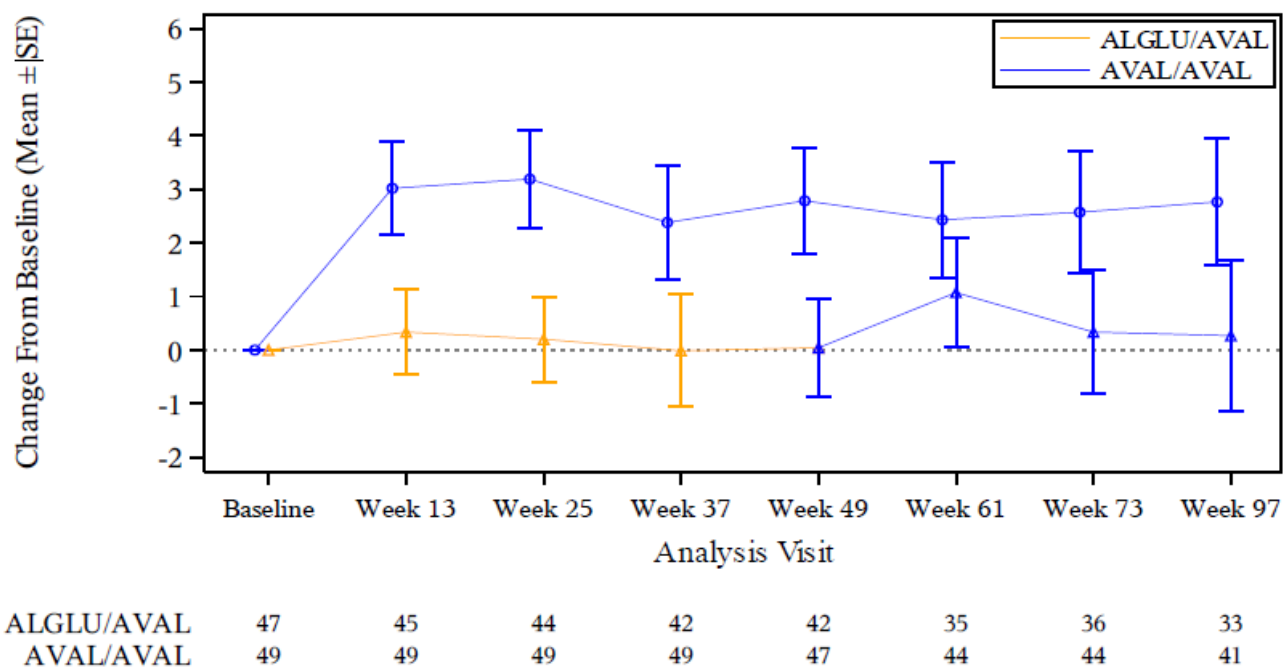


Figure 5 : Evolution de la CVF entre la baseline et la semaine 97 (étude COMET)

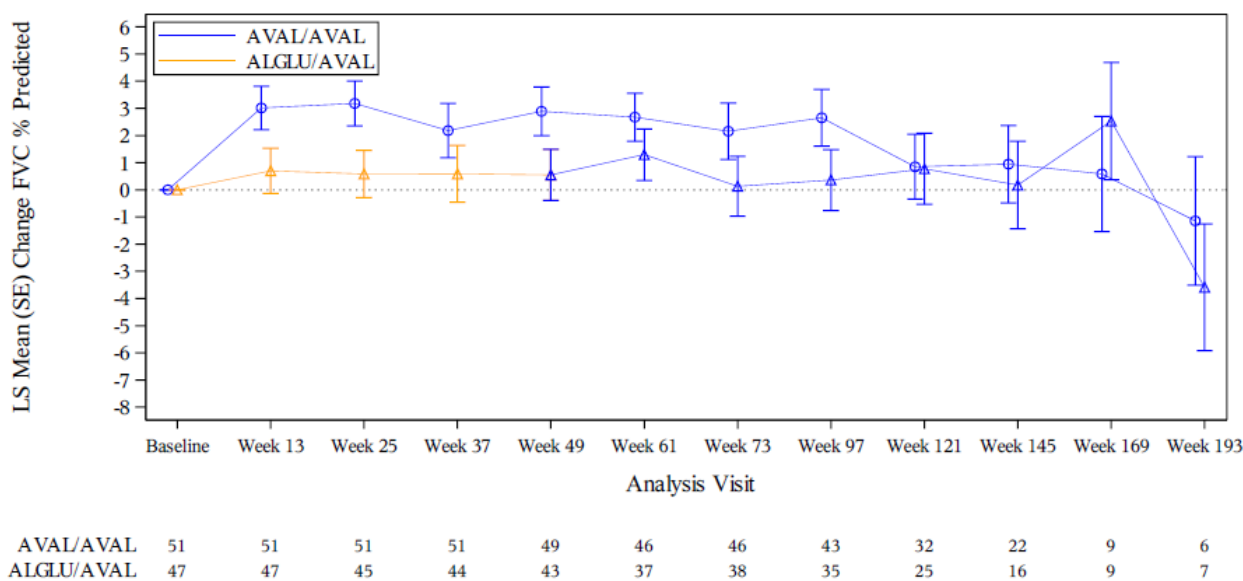


Figure 6 : Evolution de la CVF entre la baseline et la semaine 193 (étude COMET)