

Indication AMM

- Traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe¹ (déficit en α -glucosidase acide).

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

AMM européenne

- 29/03/2006 ; 18/12/2013 (extension AMM/suppression de la mention « Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, l'évidence d'une efficacité est limitée »).

HAS/Avis CT

- 20/09/2006 (formes infantiles et tardives); 16/06/2010 (formes tardives); 09/01/2013 (formes tardives); 22/03/2017 (formes infantiles et tardives) ; 17/11/2021 (formes tardives)

Agrément aux collectivités

- 04/04/2012 ; 09/02/2018

Liste en sus

- JO 04/04/2012

Avis HAS/CT du

Place dans la stratégie thérapeutique : Myozyme®, seul traitement enzymatique substitutif du déficit en alpha-glucosidase acide actuellement disponible, est un **traitement de 1^{ère} intention** des patients symptomatiques² dont le diagnostic de la maladie de Pompe a été confirmé.

SMR/ASMR :

- **Formes infantiles** (avis 22/03/2017) : **SMR important/ASMR III** (modérée). *Prise en compte des 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.*

- **Formes tardives** (avis 22/03/2017 et 17/11/2021): **SMR faible/ASMR IV** (mineure). *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.*

Recommandation de la Commission : lorsque nécessaire et conformément au **PNDS** de la maladie de Pompe, 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).

Pertinence scientifique

► **2017 : Revue Cochrane** relative à l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et du schéma posologique des traitements enzymatiques substitutifs (alglucosidase alfa, Myozyme®) des formes infantiles de la maladie de la Pompe. Aucun essai clinique comparatif (vs placebo ou pas d'intervention, vs autre intervention) et de méthodologie correcte n'a été retrouvé. Un essai de faible qualité, portant sur 18 patients, a

¹ Ou glyco-génose de type II.

² La maladie est considérée comme étant symptomatique s'il existe un ou plusieurs critères parmi les suivants :
- faiblesse musculaire axiale et/ou de la ceinture scapulaire et/ou pelvienne cliniquement détectable ;
- insuffisance respiratoire clinique et/ou altération des EFR (CV assise < 80 %) en rapport avec la maladie.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
ALPHA ALGLUCOSIDASE
Nom commercial :
MYOZYME®

OMEDIT IDF 2022

Version : 9

Création : Novembre 2011
Révision : Mai 2022

comparé différentes doses d'αglucosidase alfa (20 mg/kg/15 j « faible dose » vs 40 mg/kg/15 j « haute dose »)
- les durées de traitement allaient de 52 semaines à 3 ans (durée médiane = 2,3 ans),
- les résultats cliniques ont été similaires entre les 2 groupes,
- les événements indésirables liés à la perfusion ont semblé plus nombreux dans le groupe « haute dose ».

Les auteurs concluent sur la nécessité de réaliser des essais cliniques avec un nombre suffisant de patients afin de pouvoir mieux évaluer l'efficacité et la sécurité des différents schémas posologiques mais aussi de mieux standardiser les critères cliniques à évaluer.

► **Juillet 2016** : publication d'un **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)** concernant la maladie de Pompe élaboré par les Filières de Santé Maladies Rares FILNEMUS et G2M

► **Étude LOTS** : étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée vs placebo, n= 90 patients (de 10 à 70 ans au début du traitement), atteints de la **forme tardive** de la maladie de Pompe, naïfs au traitement de substitution enzymatique. Les patients ont reçu 20 mg/kg de Myozyme® (n=60) ou de placebo (n=30) une fois/2 semaines pendant **78 semaines** (18 mois). Les évaluations des **critères co-primaires d'efficacité** étaient : la **distance parcourue** (en mètres) en **6 minutes** (Test de marche de 6 minutes, 6MWT) et la **CVF** (Capacité Vitale Forcée) en position assise exprimée en pourcentage de la valeur théorique (%). Après 78 semaines, les patients traités par Myozyme® ont présenté une **amélioration de la distance parcourue** et une **stabilisation de la fonction pulmonaire** par rapport aux patients traités par placebo : augmentation moyenne de la distance parcourue en 6 minutes de **15 mètres** chez les patients traités par Myozyme® (diminution moyenne de **7,5 mètres** dans le bras placebo, p=0,0283). La CVF (% de la valeur théorique) a été stabilisée chez les patients traités par Myozyme® et diminué selon une médiane de 3% chez les patients traités par placebo, indiquant un **effet statistiquement significatif** (p=0,0026).

► **Autres essais cliniques et analyses** : 3 essais cliniques ouverts indépendants comprenant un seul bras traité par Myozyme® ont été conduits à l'initiative des investigateurs chez des patients atteints de la forme tardive de la maladie : une étude en Italie (n=74, suivi 48 mois) ; une étude en Allemagne (n=38, suivi 36 mois) ; une étude au Pays-Bas (n=69, suivi 23 mois). Ces 3 études ont suggéré une **stabilisation** ou une **amélioration** de la **fonction motrice** et une **stabilisation** de la **fonction pulmonaire**.

Etude menée au Pays-Bas : 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**.

Dans 2 autres essais cliniques **ouverts** menés avec Myozyme® (durée de suivi de 24 mois) chez 10 patients **sévères** atteints de la forme tardive ont montré une **réponse variable** lors de l'évaluation des fonctions motrice et respiratoire, principalement sous forme d'une **amélioration modeste** (AGLU03105, AGLU04107). Depuis la dernière évaluation par la CT en 2010, les **effets indésirables** ajoutés au RCP ont été : des **réactions cutanées sévères**, possiblement auto-immunes, parmi lesquelles des **lésions cutanées ulcéreuses et nécrosantes**. Les effets indésirables sont majoritairement des **réactions lors de la perfusion** (28% de la population traitée) incluant des **réactions d'hypersensibilité et des réactions anaphylactiques** (chez environ 3% des patients traités). Certains **facteurs de risque** de réactions à la perfusion ont été identifiés : des **antécédents de réactions** à la perfusion, un **débit** de perfusion de **élevé**, une **dose élevée** (40 mg/kg) de Myozyme®, une **pathologie aiguë** sous-jacente, des **anticorps IgE** chez le patient traité, des titres élevés **d'anticorps IgG** chez les patients traités pour la forme infantile.

La majorité des patients (approximativement **90% des patients**) développe par ailleurs des **anticorps antirhGAA** dont le titre a tendance à diminuer au cours du traitement. A ce jour, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre l'apparition de ces anticorps et l'évolution clinique ou la tolérance observée.

Le rationnel physiopathologique et l'absence de facteurs prédictifs identifiés n'ont **pas encore permis d'établir de critères consensuels d'arrêt de l'enzymothérapie substitutive** dans les formes tardives de la maladie. Selon les recommandations 2011 de l'AANEM, le traitement doit être instauré à l'apparition des premiers signes de déficits musculo-squelettiques ou respiratoires. Il doit être **réévalué annuellement** et peut être **poursuivi** tant que le bilan clinique annuel montre une **amélioration** ou une **stabilisation** de la maladie (amélioration ou stabilisation de la fonction motrice ou de la fonction respiratoire).

► Etude de cohorte rétrospective (*Van der Meijden et al.*) portant sur les données issues d'une enquête internationale réalisée entre 2002 et 2016 auprès de 458 patients, suggérant 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.

► Etude de cohorte prospective (*Kuperus et al.*) 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.

► **Registres en place depuis 2004 :**

* **Français** : il a été débuté pour permettre un suivi **prospectif** des patients atteints de maladie de Pompe en France. Il s'agit d'un **programme observationnel multicentrique** coordonné par l'Institut de Myologie de la Pitié-Salpêtrière. Les résultats de l'étude de *Semplicini et al. (2020)* suggèrent l'existence d'un bénéfice 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 $+1,4\% \pm 0,5\%$ /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 $-0,9\% \pm 0,1\%$ /an et $-0,82\% \pm 0,1\%$ /an). Aucune mesure de précision autour des estimations moyennes effectuées n'a été fournie.

* **International** : c'est un programme **observationnel** basé sur le **volontariat des médecins** et des **patients**, conçu pour un **suivi d'au moins 15 ans**. Le laboratoire GENZYME est le promoteur de ce registre. 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.

► **Assessment report 21/11/2013 EMA/26435/2014**

Chen M et al , 2017 ; Van der Ploeg AT et al, 2010 (étude LOTS) ; Güngör D et al, 2011 ; de Vries JM et al, 2012 ; Bembi B et al, 2010 ; Angelini C et al, 2012 ; Regnery C et al, 2012 ; Annane D et al ; Cupler EJ et al, 2012 (reco AANEM) ; Ausems MG et al, 1999 ; Meikle PJ et al, 1999 ; Martiniuk F et al, 1998 ; Strothotte S et al, 2010.

Références bibliographiques

Annane D, Caillaud C, Desnuelle C et al. Recommandations du Comité d'Evaluation du Traitement de la maladie de Pompe. Modalités de l'utilisation de l'alpha-glucosidase recombinante humaine (MYOZYME®) et du suivi des patients adultes (version du 24/06/2011)

Annane D. et al. Etude SLOOS Non publiée

Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S et al. Observational clinical study in juvenile-adult glycogenosis type 2 patients undergoing enzyme replacement therapy for up to 4 years. J Neurol 2012; 259 : 952-8.

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

Bembi B, Pisa FE, Confalonieri M et al. Long-term observational, non-randomized study of enzyme replacement therapy in late-onset glycogenosis type II. J Inher Metab Dis 2010 ;3356:727-735.

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale :
ALPHA ALGLUCOSIDASE
Nom commercial :
MYOZYME®

OMEDIT IDF 2022

Version : 9

Création : Novembre 2011
Révision : Mai 2022

- [Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 11. Art. No.: CD011539.](#)
- Cupler EJ, Berger KI, Leshner RT et al. Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve* 2012; 45:319-333.
- De Vries JM, van der Beek NA, Hop WC et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ;7:73.
- Forsha D, Li JS, Smith PB et al ; Late-Onset Treatment Study Investigators, Cardiovascular abnormalities in late-onset Pompe disease and response to enzyme replacement therapy. *Genet Med*. 2011 Jul;13(7):625-31.
- Güngör D, De Vries JM, Hop WCJ et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:34.
- [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.](#)
- Martiniuk F et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease 1998; 79:69-72.
- Meikle PJ et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281: 249-254.
- Regnery C, Kornblum C, Hanisch F et al. Months observational clinical study of 38 adult Pompe disease patients under alglucosidase alfa enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2012 ; 35 : 837-845.
- [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.](#)
- [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.](#)
- Strothotte S, Strigl-Pill N, Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial, *J Neurol* 2010; 257: 91-7
- [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.](#)
- Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D et al. A randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Eng J Med* 2010;362:1396-1406.