

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

cipaglucoSIDase alfa - miglustat

**POMBILITI 105 mg -
OPFOLDA 65 mg,**

poudre pour solution à diluer pour perfusion - gélule

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 18 octobre 2023

- Forme tardive de la maladie de Pompe
- Adulte

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans l'indication « POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué en association avec le stabilisateur enzymatique (le miglustat) dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α -glucoSIDase acide [GAA]) chez les patients préalablement traités par traitement enzymatique substitutif. »

Avis défavorable au remboursement dans « POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué en association avec le stabilisateur enzymatique (le miglustat) dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α -glucoSIDase acide [GAA]) chez les patients naïfs de traitement enzymatique substitutif. »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Compte tenu des résultats observés dans le sous-groupe de patients préalablement traités par alglucoSIDase alfa qui suggèrent une efficacité cliniquement pertinente avec une tolérance acceptable, POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) est une possibilité thérapeutique supplémentaire chez les patients en échec d'alglucoSIDase alfa.</p> <p>Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité et la tolérance de POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) chez les patients préalablement traités par avalglucoSIDase alfa (NEXVIADYME).</p> <p>Compte tenu du faible effectif de patients naïfs de traitement enzymatique inclus dans l'étude de phase 3 et de l'absence de résultat présumant d'une efficacité chez ces patients, POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients naïfs de traitement enzymatique substitutif.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>FAIBLE dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α-glucoSIDase acide [GAA]) chez les patients préalablement traités par traitement enzymatique substitutif.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles dans le traitement des adultes</p>

	atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide [GAA]) chez les patients naïfs de traitement enzymatique substitutif.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès par rapport à MYOZYME (alglucosidase alfa).</p> <p>Dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide [GAA]) chez les patients préalablement traités par traitement enzymatique substitutif :</p> <p>Compte tenu du fait que :</p> <ul style="list-style-type: none"> – POMBILITI (cipagluco-sidase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) n'a pas démontré de supériorité par rapport à alglucosidase alfa (MYOZYME) associé au placebo sur le critère de jugement principal qui était la fonction motrice, mesurée par le test de marche de 6 minutes (6MWT pour 6-minute walk test) évalué après 52 semaines de traitement, dans la population globale incluse dans l'étude, majoritairement préalablement traitée par alglucosidase alfa, – selon l'EPAR, l'effet observé est considéré comme cliniquement pertinent car la différence minimale cliniquement importante était d'environ 21 mètres dans le groupe cipagluco-sidase alfa/miglustat, majoritairement préalablement traité par alglucosidase alfa, – le profil de tolérance de l'association POMBILITI (cipagluco-sidase alfa) et OPFOLDA (miglustat) apparaît favorable, – le besoin médical est partiellement couvert chez les patients en échec de traitement enzymatique substitutif dans cette maladie grave rare et invalidante, <p>la Commission considère que POMBILITI (cipagluco-sidase alfa) 105 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et OPFOLDA (miglustat) 65 mg, gélule n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à MYOZYME (alglucosidase alfa).</p> <p>Dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide [GAA]) chez les patients naïfs de traitement enzymatique substitutif :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Sans objet.
Population cible	La population cible est estimée à 173 patients.
Demande de données Recommandations particulières	Sans objet

SOMMAIRE

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	21
6. Annexes	22

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 – Octobre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC)	cipaglucosidase alfa (A16AB23) miglustat (A16AX06)
Présentations concernées	<p>POMBILITI 105 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – Flacon (verre) – Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 302 726 1 9) – Flacon (verre) – Boîte de 10 flacons (CIP : 34009 302 726 2 6) <p>OPFOLDA 65 mg, gélule</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bouteille (PEHD) – Boite de 4 gélules (CIP : 34009 302 760 7 5) – Bouteille (PEHD) – Boîte de 24 gélules (CIP : 34009 550 963 1 3)
Laboratoire	AMICUS THERAPEUTICS SAS (Exploitant)
Indications concernées par l'évaluation	<p>Indications de l'AMM :</p> <p>POMBILITI (cipaglucosidase alfa) : « POMBILITI (cipaglucosidase alfa) est un traitement enzymatique substitutif à long terme indiqué en association avec le stabilisateur enzymatique (le miglustat) dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide [GAA]) ».</p> <p>OPFOLDA (miglustat) : « OPFOLDA (miglustat) est un stabilisateur enzymatique de la cipaglucosidase alfa, traitement enzymatique substitutif à long terme des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α-glucosidase acide [GAA]) ».</p>
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) :</p> <p>POMBILITI (cipaglucosidase alfa) : 20 mars 2023</p> <p>OPFOLDA (miglustat) : 26 juin 2023</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I <p>POMBILITI (cipaglucosidase alfa) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Médicament soumis à prescription hospitalière. Les premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier <p>OPFOLDA (miglustat) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Médicament soumis à prescription hospitalière <p>Statut particulier</p> <ul style="list-style-type: none"> – Accès compassionnel (depuis le 6 mai 2022)
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée de la cipaglucosidase alfa est de 20 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines. La perfusion de POMBILITI doit commencer une heure après la prise des gélules de miglustat. En cas de retard de la perfusion, celle-ci doit commencer au plus tard 3 heures après la prise du miglustat.</p> <p>« Pour plus de précision, se référer au RCP »</p>
Classe pharmacothérapeutique	POMBILITI (cipaglucosidase alfa) et OPFOLDA (miglustat) sont des médicaments des voies digestives et du métabolisme.

Mécanisme d'action	Le miglustat est un stabilisateur enzymatique pharmacocinétique de la cipaglucosidase alfa. La cipaglucosidase alfa est conçue pour remplacer l'enzyme endogène absente ou altérée.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, aucune autorisation de mise sur le marché n'a été obtenue dans d'autres pays (hors Union Européenne).
Rappel des évaluations précédentes	Sans objet
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 19 juillet 2023. • Date d'audition du laboratoire : 18 octobre 2023. – Contribution de parties prenantes : AFM-Téléthon – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

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). 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). Les atteintes sont multiples et progressives mais les 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

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

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.

Épidémiologie

La prévalence de la maladie de Pompe varie entre 1/14 000 et 1/300 000 selon les groupes ethniques. Selon les données épidémiologiques issues du registre français de la maladie de Pompe, 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 ce registre.

2.2 Prise en charge actuelle

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. 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.

L'instauration du traitement doit être validée de façon multidisciplinaire par les experts d'un centre de référence labellisé.

Le traitement spécifique de la maladie de Pompe repose sur une **enzymothérapie substitutive**^{2,3}.

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)⁴. Compte tenu des données issues de l'analyse des ATU et de l'étude mini COMET, NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) peut être proposé aux patients en échec de traitement par MYOZYME (alglucosidase alfa)⁴. La spécialité NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) fait l'objet d'un accès précoce post-AMM en cas d'échec à l'alglucosidase alfa⁵.

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-08/pnds_-_maladie_de_pompe.pdf

³ Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, 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

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) en date du 23 novembre 2022.

⁵ Décision n°2022.0330/DC/SEM du 29 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité NEXVIADYME.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : traitements médicamenteux ayant l'AMM dans la maladie de Pompe

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Enzyme				
MYOZYME (alfa- α -glucosidase) SANOFI-AVENTIS FRANCE	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-glucosidase acide). MYOZYME est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges.	22/03/2017 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
NEXVIADYME (avalglucosidase alfa) SANOFI-AVENTIS FRANCE	Traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide).	23/11/2022	Important dans le traitement des formes infantiles de la maladie de Pompe. Faible dans le traitement des formes tardives de la maladie de Pompe.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

→ Traitements 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).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. 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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de POMBILITI (cipaglucosidase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) repose sur une étude clinique et son extension réalisées chez des patients adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe :

- **Etude PROPEL (ATB200-03)** : étude de phase 3 contrôlée versus alglucosidase alfa (MYOZYME) associé au placebo, de supériorité, randomisée, en double aveugle, multicentrique, ayant inclus 123 patients dont 95 préalablement traités par alglucosidase alfa et 28 patients naïfs de TES⁶ ;
- Les résultats intermédiaires de l'étude d'extension (ATB200-07) non comparative, en ouvert, à long terme portant sur les patients ayant terminé l'étude PROPEL.

Le laboratoire a également fourni :

- l'analyse intermédiaire jusque 48 mois de l'étude ATB200-02, de phase I/II, non comparative évaluant la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, et l'efficacité de l'association cipaglucosidase alfa/miglustat chez 29 patients dont 23 préalablement traités, qui ne sera pas détaillée car non comparative,
- une comparaison indirecte du type méta-régression en réseau multiniveaux qui avait pour objectif de comparer l'effet relatif de l'association cipaglucosidase alfa / miglustat par rapport à celui des autres TES (alglucosidase alfa et avalglucosidase alfa) chez des patients naïfs et préalablement traités atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude versus alglucosidase alfa (PROPEL)

Objectif et schéma de l'étude

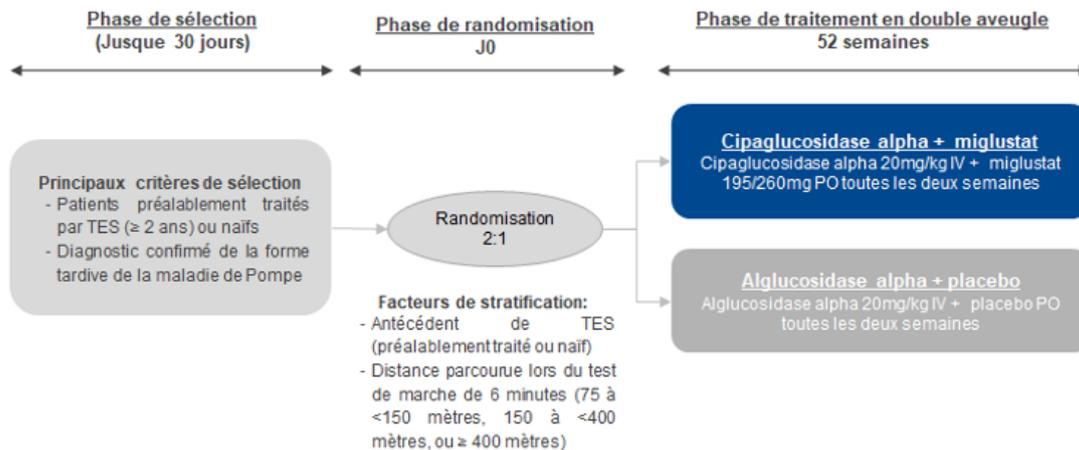
Il s'agit d'une étude de phase 3, contrôlée versus alglucosidase alfa (MYOZYME) associé au placebo, randomisée, en double aveugle, et stratifiée suivant le statut naïf ou non au traitement enzymatique substitutif (TES), en groupes parallèles (ratio 2:1), multicentrique, dont l'objectif est de démontrer la supériorité de l'association cipaglucosidase alfa/miglustat sur la fonction motrice, mesurée par le test de marche de 6 minutes (6MWT pour 6-minute walk test), en comparaison à l'association alglucosidase alfa / placebo.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 52 semaines avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'au 31 décembre 2023.

L'étude a débuté le 03 décembre 2018 (1er patient inclus) et s'est terminée le 15 décembre 2020 (dernier patient, dernière visite).

⁶ Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, et al; PROPEL Study Group., «Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglucosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial.» Lancet Neurol., vol. 20, n° 112, pp. 1027-1037, 2021 Dec

Figure 1 : Schéma de l'étude – Etude PROPEL (ATB200-03)



TES : traitement enzymatique substitutif, IV : Intraveineux, PO : par voie orale

Le calcul du nombre de sujets nécessaires était basé sur la variation par rapport à l'inclusion de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (6MWD) à 52 semaines :

- hypothèse d'une taille d'effet de 0,7,
- une puissance de 90%,
- un seuil de significativité unilatéral à 2,5%.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

➔ Groupe cipaglicosidase alfa/miglustat :

Cipaglicosidase alfa : administration à la dose de 20mg/kg par perfusion IV de 4 heures toutes les deux semaines

Miglustat : administration par voie orale (gélules) une heure avant la perfusion de cipaglicosidase alfa à la dose de 195mg (sous forme de 3 gélules de 65mg) pour les patients ≥ 40kg et ≤ 50kg ou 260mg (sous forme de 4 gélules de 65mg) pour les patients >50kg

➔ Groupe alglucosidase alfa / placebo

Alglucosidase alfa administré à la dose de 20mg/kg par perfusion IV de 4 heures toutes les deux semaines

Placebo : administration par voie orale une heure avant la perfusion d'alglucosidase alfa de 3 gélules pour les patients ≥ 40kg et ≤ 50kg ou 4 gélules pour les patients >50kg.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : en fonction de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (75 à <150 mètres, 150 à <400 mètres, ou ≥ 400 mètres) et l'antécédent de TES (patient préalablement traité ou patient naïf).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été la **variation de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (6MWD) entre l'inclusion et la fin de la période en double aveugle à 52 semaines.**

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha ont été :

1. variation de la CVF en position assise en % de la valeur prédite entre l'inclusion et 52 semaines,

2. variation de la force musculaire des membres inférieurs définie par le MMT (Manual Muscle Test)⁷ entre l'inclusion et 52 semaines,
3. variation de la 6MWD entre l'inclusion et 26 semaines,
4. variation du score total de la dimension physique de l'outil PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) entre l'inclusion et 52 semaines,
5. variation du score total de la dimension fatigue de l'outil PROMIS entre l'inclusion et 52 semaines,
6. variation du score total au test GSGC⁸ (Gait, Stairs, Gower's manœuvre, Chair) entre l'inclusion et 52 semaines.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Au total, 123 patients (dont 95 patients préalablement traités par alglucosidase alfa (n= 65 patients dans le groupe cipaglucoisidase alfa/miglustat, n= 30 patients dans le groupe alglucosidase alfa) et 28 patients naïfs de TES (n= 20 patients dans le groupe cipaglucoisidase alfa/miglustat, n= 8 patients dans le groupe alglucosidase alfa)) ont été randomisés et reçu au moins une dose de traitement dont 85 patients dans le groupe cipaglucoisidase alfa/miglustat et 38 patients dans le groupe alglucosidase alfa/placebo.

Dans la population globale, les patients étaient âgés en moyenne de 46,8 ans (cipaglucoisidase alfa/miglustat : 47,6 ans ; alglucosidase alfa/placebo : 45,1 ans).

Une majorité des patients (77,2 %) avait été préalablement traité par alglucosidase alfa et la durée moyenne de traitement était de 7,4 ans (cipaglucoisidase alfa/miglustat : 7,5 ans ; alglucosidase alfa/placebo : 7,1 ans).

Plus des deux tiers (67,4%) des patients avaient reçu de l'alglucosidase alfa pendant une durée supérieure à 5 ans avec une proportion plus importante dans le groupe cipaglucoisidase alfa/miglustat (69,2% versus 63,3%).

Dans la population globale, la distance moyenne de marche parcourue au test de 6 minutes était comparable entre les groupes de traitement : 357,9 m dans le groupe cipaglucoisidase alfa/miglustat et 350,1 m dans le groupe alglucosidase alfa/placebo. La capacité vitale forcée (CVF) [% de la valeur prédite] moyenne en position assise était comparable entre les groupes de traitement (70,7 % versus 70,0%). Les proportions de patients avec une CVF en % de la valeur prédite < 85% étaient comparables entre le groupe cipaglucoisidase alfa/miglustat (76,5% ; 65/85 patients) et le groupe alglucosidase alfa/placebo 71,1% ; 27/38 patients).

À l'inclusion, les patients préalablement traités par alglucosidase alfa étaient plus sévèrement atteints que les patients naïfs avec :

- une distance moyenne de marche parcourue au test de 6 minutes de 343,1 mètres versus 397,8 mètres,
- une CVF moyenne (en % de la valeur prédite) de 67,7% versus 80,0%,

⁷ MMT (Manual Muscle Testing) : test évaluant la force musculaire. Les muscles sont testés en l'absence de mouvement, lors d'un mouvement sur le plan horizontal ou contre la gravité et en position stable avec différents niveaux de pression.

⁸ Le score GSGC est un score composite de 4 tests : score de marche basé sur le test de marche de 10 mètres ; score des escaliers évalue la montée de 4 marches par le patient ; score de manœuvre de Gower's évalue un patient passant d'une position allongée sur le sol, puis se mettant en position assise ; le score de la chaise repose sur l'évaluation d'un patient passant d'une position assise sur une chaise à une position debout. Le score total est la somme des 4 tests et allait d'un minimum de 4 points (performance normale) à un maximum de 27 points (le plus mauvais score).

- l'utilisation d'un dispositif d'assistance pour 28,4% des patients versus 3,6% des patients.

Au total, 18 (21,2%) patients du groupe cipagluco­sidase alfa/miglustat et 6 (15,8%) patients dans le groupe algluco­sidase alfa/placebo avaient des antécédents de réactions associées à la perfusion.

Résultats sur le critère de jugement principal

Compte tenu de la distribution non normale de ce critère objectivée par un test de normalité de Shapiro-Wilk ($p < 0,01$) et conformément au protocole, une analyse non paramétrique de covariance a été effectuée sur la population ITT-LOCF afin de fournir une meilleure estimation de l'effet du traitement (après exclusion d'un patient).

La supériorité de l'association cipagluco­sidase alfa/miglustat par rapport à l'algluco­sidase alfa/placebo n'a pas été démontrée.

Selon l'EPAR⁹, l'effet observé de l'association cipagluco­sidase alfa/miglustat a été considéré comme cliniquement pertinent car la différence minimale cliniquement importante était d'environ 21 mètres dans le groupe cipagluco­sidase alfa/miglustat, majoritairement préalablement traité par algluco­sidase alfa ($n=65/85$, 76,5%).

Tableau 2 : Résultats du critère principal de jugement - variation de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (6MWD) entre l'inclusion et 52 semaines - population ITT (après exclusion du patient 4005-2511) - Étude PROPEL

	Cipagluco­sidase alfa/mi­glustat (N=85)	Algluco­sidase alfa / placebo (N=37)
Inclusion^a		
Moyenne (ET)	357,93 (111,843)	350,95 (121,322)
Min ; Max	79,0 ; 575,0	112,5 ; 623,0
Variation entre inclusion et semaine 52 (LOCF)		
Moyenne (ET)	20,79 (42,773)	7,24 (40,277)
Min ; Max	-59,5 ; 173,5	-55,6 ; 127,0
Différence moyenne (ET) [IC95%]	13,55 (8,280) [-2,85 ; 29,94]	
Analyse ANCOVA non paramétrique^{b c}		
Différence des moindres carrés (cipagluco­sidase alfa/miglustat - algluco­sidase alfa/placebo)	13,66 (7,564)	
IC95% de la différence	[-1,17 ; 28,48]	
Valeur de P unilatérale	0,036	
Modèle MMRM		
Différence des moindres carrés (cipagluco­sidase alfa/miglustat - algluco­sidase alfa/placebo)	14,21 (8,481)	
IC95%	[-2,60 ; 31,02]	
Valeur de P unilatérale	0,048	

a La valeur à l'inclusion correspondait à la moyenne des deux évaluations réalisées.

⁹ EMA. 15 December 2022. EMA/CHMP/794395/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Pombiliti International non-proprietary name: cipagluco­sidase alfa. Procedure No. EMEA/H/C/005703/0000

b Les différences des moyennes ont été calculées à l'aide d'un modèle non paramétrique ANCOVA (au lieu du modèle MMRM prévu au protocole) compte tenu de la distribution non normale de cette donnée objectivée par un test de normalité de Shapiro-Wilk ($p < 0,01$).

c Modèle non paramétrique ANCOVA ajusté pour les valeurs à l'inclusion (6MWD, âge, taille, poids) comme covariables continues, l'antécédent de TES comme strate et le genre.

A titre informatif, les résultats exploratoires sur le sous-groupe des patients naïfs ($n=27$) et des patients prétraités ($n=95$) figurent en annexe.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Conformément au protocole, la non-atteinte du seuil de significativité du critère principal (population ITT) impliquait l'absence de significativité des analyses ultérieures prévues selon la procédure hiérarchique de tests. Le résultat sur le 1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé est décrit à titre informatif et ne peut pas être considéré comme démonstratif.

Tableau 3 : Résultat du 1^{er} critère secondaire hiérarchisé - Variation de la CVF en position assise en % de la valeur prédite - populations ITT (après exclusion du patient 4005-2511) et préalablement traitée - Étude PROPEL

	Cipaglusosidase alfa/miglustat (N=85)	Alglucosidase alfa/placebo (N=37)
Évolution de la CVF entre l'inclusion et la semaine 52		
Evolution moyenne (ET)	-0,93 (6,231)	-3,95 (4,892)
Min ; Max	-17,0 ; 14,0	-19,5 ; 2,0
Différence moyenne (ET) [IC95%]	3,01 (1,156) [0,72 ; 5,30]	

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude à l'aide des échelles PROMIS portant sur l'état physique et la fatigue. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.2.2 Étude d'extension à long terme de l'étude PROPEL (ATB200-07)

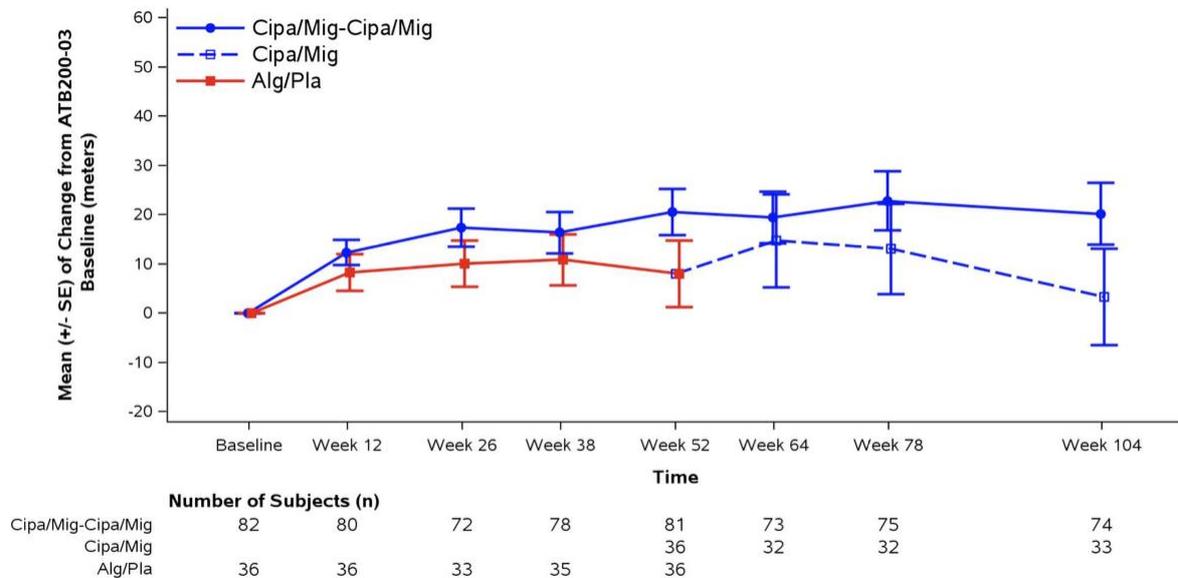
Une analyse intermédiaire a été réalisée avec une clôture des données au 11 janvier 2022 pour laquelle l'ensemble des patients avaient un suivi additionnel d'au moins 52 semaines.

Au total, 119 patients ont été inclus dans la phase d'extension (population OLE-ES) dont 91 (76,5 %) patients préalablement traités par alglucosidase alfa. Les patients étaient âgés en moyenne de 48,0 ans.

Dans la population globale ($n=118$ patients), les évaluations de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes (6MWD) ont montré jusqu'à la semaine 104 :

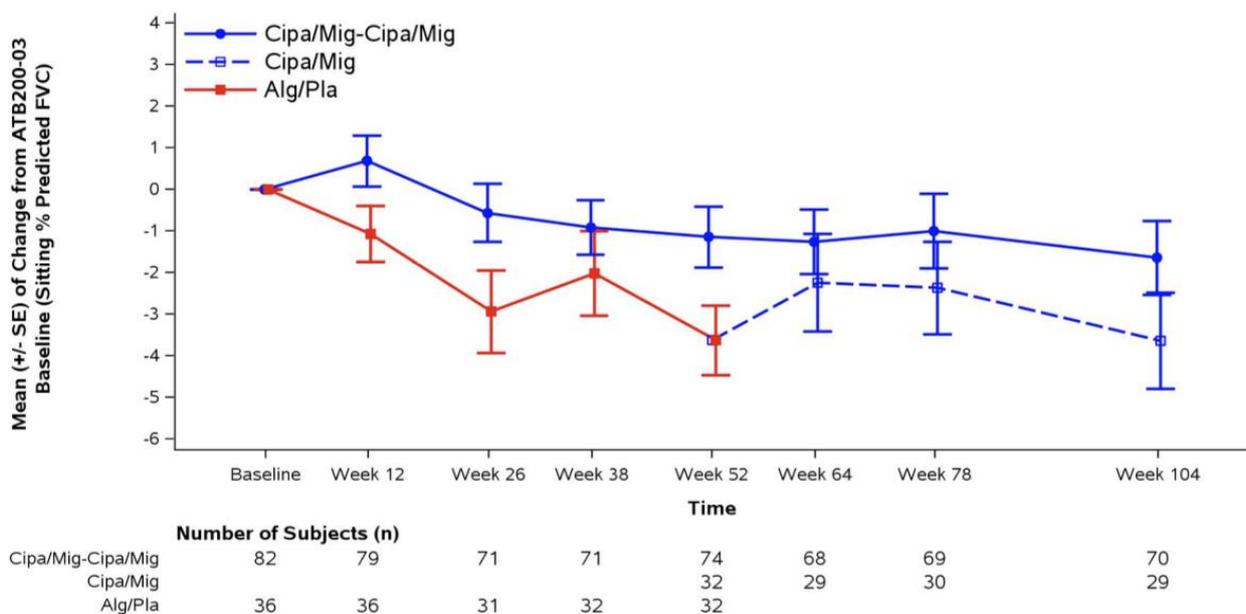
- groupe cipaglusosidase alfa/miglustat : +17,4 m à 26 semaines, +20,6 m à 52 semaines et +20,2m à 104 semaines ;
- groupe initialement traité par alglucosidase alfa/placebo puis ayant reçu cipaglusosidase alfa/miglustat : +10,1 m à 26 semaines, +8,0m à 52 semaines et +3,3 m à 104 semaines.

Figure 2 : variation moyenne de la distance de marche en 6 minutes – population OLE-ES après exclusion du patient 4005-2511 – Étude d’extension (ATB200-07)



Dans la population globale (n=118 patients), les valeurs de CVF en position assise (% de la valeur prédite) observées jusqu’à la semaine 104 sont mentionnées dans la figure ci-dessous.

Figure 3 : Variation moyenne de la CVF en % de la valeur prédite en position assise – population OLE-ES après exclusion du patient 4005-2511 – Étude d’extension ATB200-07



3.2.3 Comparaison indirecte

Une revue systématique de la littérature a été conduite jusqu’à la fin mai 2022 afin d’identifier les publications pertinentes pour la création de réseaux et la réalisation d’une comparaison indirecte.

Pour être incluses dans la méta-analyse, les études sélectionnées lors de la revue systématique de la littérature devaient répondre aux critères suivants :

- Études ayant évalué l’efficacité de cipaglusosidase alfa / miglustat ou d’alglucosidase alfa ou d’avalglucosidase alfa
- Études contrôlées ou non.

Les traitements étudiés étaient :

- POMBILITI / OPFOLDA : cipagluco-sidase alfa / miglustat administré toutes les deux semaines
- MYOZYME : algluco-sidase alfa 20mg/kg administré toutes les deux semaines
- NEXVIADYME : avalgluco-sidase alfa 20mg/kg administré toutes les deux semaines.

Les critères de jugement étaient les suivants :

- Variation de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes entre l'inclusion et la semaine 52
- Variation de la CVF (en % de la valeur prédite) entre l'inclusion et la semaine 52.

Une méta-régression en réseau multiniveaux (avec utilisation de données agrégées (AD : *aggregate data*) et de données individuelles des patients (IPD : *individual patient data*) a été réalisée.

Tableau 4 : Comparaison indirecte – Etudes sélectionnées par la revue systématique de la littérature

Etude	Interventions	Design	Population
NEO-1/-EXT	Avalgluco-sidase alfa	Etude d'extension en ouvert non contrôlée	Patients naïfs et préalablement traités par TES
COMET	Avalgluco-sidase alfa vs. Algluco-sidase alfa	Etude de phase III randomisée et contrôlée	Patients naïfs de TES
COMET OLE	Avalgluco-sidase alfa	Phase de suivi non contrôlée en ouvert de l'étude COMET	Patients préalablement traités par TES
ATB200-02	Cipagluco-sidase alfa + miglustat	Etude de phase I/II non contrôlée en ouvert	Patients naïfs et préalablement traités par TES
ATB200-03 (PROPEL)	Cipagluco-sidase alfa + miglustat vs. Algluco-sidase alfa + placebo	Etude de phase III randomisée et contrôlée	Patients naïfs et préalablement traités par TES
ATB200-07 (PROPEL OLE)	Cipagluco-sidase alfa + miglustat	Phase de suivi non contrôlée en ouvert de l'étude PROPEL	Patients préalablement traités par TES

Distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes

Selon l'analyse incluant uniquement les études cliniques randomisées (analyse A), il a été suggéré une différence statistiquement significative en faveur de l'association cipagluco-sidase alfa / miglustat par rapport à l'algluco-sidase alfa (effet relatif : 14,3 ; Icr95% [6,1 ; 22,1]). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les autres groupes : cipagluco-sidase alfa / miglustat par rapport à avalgluco-sidase alfa (effet relatif : -16,2 ; Icr95% [-118,6 ; 93,1]) ainsi que avalgluco-sidase alfa par rapport à algluco-sidase alfa (effet relatif : 30,5 ; Icr95% [-78,2 ; 137,5]).

Selon l'analyse portant sur le réseau complet (analyse B), il a été suggéré une différence statistiquement significative en faveur de l'association cipagluco-sidase alfa / miglustat par rapport à l'algluco-sidase alfa (effet relatif : 16,0 ; Icr95% [10,3 ; 21,2]) et avalgluco-sidase alfa (effet relatif : 30,8 ; Icr95% [9,7 ; 51,6]). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes avalgluco-sidase alfa et algluco-sidase alfa (effet relatif : -14,8 ; Icr95% [-35,0 ; 6,5]).

CVF (en % de la valeur prédite)

Selon l'analyse incluant uniquement les études cliniques randomisées (analyse A), il a été suggéré une différence statistiquement significative en faveur de l'association cipagluco-sidase alfa / miglustat par rapport à l'algluco-sidase alfa (effet relatif : 2,2 ; Icr95% [1,0 ; 3,4]). Aucune différence statistiquement significative entre les autres groupes n'a été mise en évidence : cipagluco-sidase alfa / miglustat par rapport à avalgluco-sidase alfa (effet relatif : -2,8 ; Icr95% [-13,8 ; 8,3]) ainsi que avalgluco-sidase alfa par rapport à algluco-sidase alfa (effet relatif : 5,0 ; Icr95% [-6,1 ; 16,0]).

Selon l'analyse portant sur le réseau complet (analyse B), il a été suggéré une différence statistiquement significative en faveur de l'association cipagluco­sidase alfa / miglustat par rapport à l'algluco­sidase alfa (effet relatif : 4,0 ; Icr95% [3,4 ; 4,8]) et avalgluco­sidase alfa (effet relatif : 2,9 ; Icr95% [1,0 ; 4,8]). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes avalgluco­sidase alfa et algluco­sidase alfa (effet relatif : 1,1 ; Icr95% [-0,8 ; 2,9]).

3.3 Profil de tolérance

Etude versus algluco­sidase alfa (PROPEL)

La population de tolérance comprenait 123 patients :

- 85 patients dans le groupe cipagluco­sidase alfa/miglustat ;
- 38 patients dans le groupe algluco­sidase alfa / placebo.

La durée moyenne de traitement a été de 11,85 mois dans la population totale.

Au cours de la période de traitement, le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été comparable entre les groupes de traitement : 95,3% (81/85) dans le groupe cipagluco­sidase alfa/miglustat et 97,4% (37/38) dans le groupe algluco­sidase alfa / placebo.

Dans l'étude PROPEL d'une durée de 52 semaines, les EI les plus fréquemment rapportés ont été : chute (cipagluco­sidase alfa/miglustat : 29,4% ; algluco­sidase alfa / placebo : 39,5%), maux de tête (23,5% ; 23,7%), rhinopharyngite (22,4% ; 7,9%), myalgie (16,5% ; 13,2%), arthralgie (15,3% ; 15,2%), nausée (11,8% ; 21,1%), dorsalgie (10,6% ; 18,4%), diarrhée (12,9% ; 10,5%), infection des voies urinaires (14,1% ; 5,3%), fatigue (9,4% ; 13,2%), douleur des extrémités (12,9% ; 5,3%) et douleur oropharyngée (11,8% ; 5,3%).

Une moindre fréquence des EI considérés comme liés au traitement a été rapportée dans le groupe cipagluco­sidase alfa/miglustat : 30,6% (26/85) versus 36,8% (14/38) patients du groupe algluco­sidase alfa / placebo. Les plus fréquemment rapportés (fréquence ≥5% dans l'un des groupes de traitement) ont été : maux de tête (7,1% vs. 5,3%), diarrhée (5,9% vs. 5,3%), nausée (2,4% vs. 13,2%) et fatigue (1,2% vs. 10,5%).

Etude d'extension à long terme de l'étude PROPEL (ATB200-07)

A la date de clôture des données (11 janvier 2022), 122 patients avaient été inclus dans la population de tolérance : 85 issus du groupe cipagluco­sidase alfa/miglustat et 37 issus du groupe algluco­sidase alfa/placebo.

Dans le groupe cipagluco­sidase alfa/miglustat, 91,8% des patients ont reçu plus de 24 mois de traitement, avec une durée moyenne de traitement de 26,6 mois (maximum 35 mois).

Dans le groupe algluco­sidase alfa/placebo, 91,9 % des patients ont reçu plus de 12 mois de traitement par cipagluco­sidase alfa/miglustat, avec une durée moyenne de traitement de 15,4 mois (maximum 24 mois).

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe cipagluco­sidase alfa/miglustat et le groupe algluco­sidase alfa/placebo ont été : chutes (41,2 % vs 35,1 %), céphalées (35,3 % vs 29,7 %), et arthralgie (31,8 % vs 27,0 %).

Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR (POMBILITI : version 1.2 du 9 février 2023 ; OPFOLDA : version 1.2 du 8 mai 2023) est présenté dans les tableaux ci-dessous :

→ POMBILITI (cipagluco­sidase alfa)

Tableau 5 : risques importants et informations manquantes

Risques importants identifiés	Réactions associées à la perfusion, y compris hypersensibilité et réactions anaphylactiques avec ou sans développement d'anticorps IgG et IgE
Risques importants potentiels	Réactions liées aux complexes immuns Erreur médicamenteuse dans le cadre de la perfusion à domicile
Informations manquantes	Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes Utilisation à long terme (> 24 mois)

→ OPFOLDA (miglustat)

Tableau 6 : risques importants et informations manquantes

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Utilisation chez les femmes enceintes et allaitantes Utilisation à long terme (> 24 mois)

3.4 Données d'utilisation

A l'étranger, 48 patients ont commencé un traitement par l'association cipagluco­sidase alfa / miglustat dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel (34 au Royaume-Uni, 4 au Japon, 10 en Allemagne).

En France, l'association cipagluco­sidase alfa / miglustat fait l'objet d'autorisation d'accès compassionnel dans l'indication sollicitée pour l'accès précoce. Au total, 4 patients bénéficient de l'association dans ce cadre.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

Commodité d'emploi

La cipagluco­sidase alfa doit être administrée en association avec des gélules de miglustat. La perfusion de cipagluco­sidase alfa doit commencer une heure après la prise des gélules de miglustat.

Autres impacts importants

Sans objet

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Parmi les activités additionnelles de pharmacovigilance figurent :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
ATB200-02 (en cours)	Évaluation de la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, et l'efficacité de l'association cipaglucosidase alfa / miglustat administrée en injection intraveineuse chez les patients adultes atteints de la maladie de Pompe.
ATB200-07 (en cours)	Évaluer la tolérance à long terme de la co-administration de cipaglucosidase alfa/miglustat chez les patients adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe.
Registre de la maladie de Pompe	Évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme des traitements de la maladie de Pompe chez les patients atteints de la maladie de Pompe tardive (LOPD) et de la maladie de Pompe infantile (IOPD)

Enfant et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ATB200-04 NCT03911505	Étude multicentrique de phase 3, non comparative (N = ~22 patients prévus) Population : patients pédiatriques (âgés de 0 à < 18 ans) atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, préalablement traités ou naïfs de TES Objectifs : évaluer la tolérance, la PK, l'efficacité, la PD et l'immunogénicité du traitement par cipaglucosidase alfa/miglustat Critère principal : Tolérance (incidence des événements indésirables)	Fin de l'étude : décembre 2024

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Forme infantile de la maladie de Pompe		
ATB200-08 NCT04808505	Étude multicentrique de phase 3, non comparative (N = ~22 patients prévus) Population : patients pédiatriques (âgés de 0 à < 18 ans) atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe, préalablement traités (cohorte 1) ou naïfs (cohorte 2) de TES Objectifs : évaluer la tolérance, la PK, l'efficacité, la PD et l'immunogénicité du traitement par cipaglucosidase alfa/miglustat Critère principal : Tolérance (incidence des événements indésirables) Proportion de patients avec le critère composite à la fin du stade 1 pour la cohorte 2 et la cohorte 3	Fin de l'étude : février 2025

4. Discussion

La demande repose sur une étude clinique (PROPEL) randomisée, en double aveugle et son extension en ouvert, réalisées chez des patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe. L'étude a inclus 123 patients, dont 95 patients préalablement traités par alglucosidase alfa et 28 patients naïfs de TES. La durée moyenne de traitement préalable par alglucosidase alfa était de 7,4 ans. Les patients

étaient âgés en moyenne de 46,8 ans. A l'inclusion, la distance moyenne de marche parcourue au test de 6 minutes était similaire entre les groupes de traitement : 357,9 m dans le groupe cipaglucoSIDase alfa/miglustat et 350,1 m dans le groupe alglucoSIDase alfa/placebo. La capacité vitale forcée (CVF) [% de la valeur prédite] moyenne en position assise était comparable entre les groupes de traitement (70,7 % versus 70,0%). Toutefois, à l'inclusion, les patients préalablement traités par alglucoSIDase alfa étaient plus sévèrement atteints que les patients naïfs de TES.

POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) n'a pas démontré sa supériorité par rapport à alglucoSIDase alfa (MYOZYME) associé au placebo sur le critère de jugement principal qui était la fonction motrice, mesurée par le test de marche de 6 minutes (6MWT pour 6-minute walk test) évalué après 52 semaines de traitement, dans la population globale incluse dans l'étude. Cette population était majoritairement préalablement traitée par alglucoSIDase alfa (77,2 %, n=95/123). Selon l'EPAR⁹, l'effet observé est considéré comme cliniquement pertinent car la différence minimale cliniquement importante était d'environ 21 mètres dans le groupe cipaglucoSIDase alfa/miglustat, majoritairement préalablement traité par alglucoSIDase alfa (n=65/85, 76,5%).

Le sous-groupe des patients naïfs de traitement enzymatique représentait un faible effectif avec 28/123 patients inclus.

Conformément au protocole, la non-atteinte du seuil de significativité du critère de jugement principal interrompait l'analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés, qui comportaient notamment l'évaluation de la CVF et des critères de qualité de vie.

Pour rappel, l'étude comparative COMET avait démontré une non-infériorité, mais pas une supériorité, de NEXVIADYME (avalglucoSIDase alfa) par rapport à MYOZYME (alglucoSIDase alfa) sur un critère de jugement principal respiratoire, à savoir la CVF, chez des patients naïfs de tout traitement ne nécessitant pas une ventilation invasive, ni de fauteuil roulant. L'absence de démonstration de la supériorité de POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) versus MYOZYME (alglucoSIDase alfa) sur la fonction motrice dans l'étude PROPEL n'équivaut toutefois pas à la démonstration d'une non-infériorité entre les 2 traitements.

On ne dispose d'aucune donnée d'efficacité de POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) chez des patients préalablement traités par avalglucoSIDase alfa. Pour rappel, pour NEXVIADYME (avalglucoSIDase alfa), les données de l'ATU de cohorte (n=15 patients) 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. Ces données ont permis de proposer NEXVIADYME (avalglucoSIDase alfa) aux patients en échec de traitement par MYOZYME (alglucoSIDase alfa).

Le laboratoire a fourni une comparaison indirecte visant à comparer les médicaments de la maladie de Pompe dont les résultats sont cohérents pour les 2 critères de jugement, mais doivent être interprétés avec prudence.

Le profil de tolérance de POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) apparaît acceptable.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie de POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) n'est à ce jour pas démontré.

Il n'a pas été fourni de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de POMBILITI (cipaglucoSIDase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu des résultats observés dans le sous-groupe de patients préalablement traités par alglucosidase alfa qui suggèrent une efficacité cliniquement pertinente avec une tolérance acceptable, POMBILITI (cipagluco­sidase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) est une possibilité thérapeutique supplémentaire chez les patients en échec d'alglucosidase alfa.

Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité et la tolérance de POMBILITI (cipagluco­sidase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) chez les patients préalablement traités par avalglucosidase alfa (NEXVIADYME).

Compte tenu du faible effectif de patients naïfs de traitement enzymatique inclus dans l'étude de phase 3 et de l'absence de résultat présumant d'une efficacité chez ces patients, POMBILITI (cipagluco­sidase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients naïfs de traitement enzymatique substitutif.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les spécialités citées dans le paragraphe 2.2.

5.3 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. Les symptômes cliniques chez les patients atteints d'une forme tardive de la maladie (forme la plus fréquente) sont très variables et peu prévisibles.
- Il s'agit d'un médicament à visée substitutive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi compte tenu de l'absence de supériorité mise en évidence dans l'étude de phase 3, d'une efficacité cliniquement pertinente suggérée uniquement dans un sous-groupe de patients préalablement traités par alglucosidase alfa et d'un faible effectif de patients naïfs de traitement inclus dans l'étude.
- POMBILITI (cipagluco­sidase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) peut être proposé chez les patients en échec d'alglucosidase alfa. Cette association n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique chez les patients naïfs de traitement et ne peut être recommandée chez les patients préalablement traités par avalglucosidase alfa (NEXVIADYME) (cf. 5.1).

→ 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 au besoin identifié avec une absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

POMBILITI (cipaglucosidase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par POMBILITI (cipaglucosidase alfa) 105 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion en association avec OPFOLDA (miglustat) 65 mg, gélule, est :

- faible dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide [GAA]) chez les patients préalablement traités par traitement enzymatique substitutif,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide [GAA]) chez les patients naïfs de traitement enzymatique substitutif.

La Commission donne :

- un avis favorable à l'inscription de POMBILITI (cipaglucosidase alfa) 105 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et d'OPFOLDA (miglustat) 65 mg, gélule sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide [GAA]) chez les patients préalablement traités par traitement enzymatique substitutif » et aux posologies de l'AMM,
- un avis défavorable à l'inscription de POMBILITI (cipaglucosidase alfa) 105 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et d'OPFOLDA (miglustat) 65 mg, gélule sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide [GAA]) chez les patients naïfs de traitement enzymatique substitutif ».

→ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide [GAA]) chez les patients préalablement traités par traitement enzymatique substitutif

Compte tenu du fait que :

- POMBILITI (cipagluco­sidase alfa) en association avec OPFOLDA (miglustat) n'a pas démontré de supériorité par rapport à alglucosidase alfa (MYOZYME) associé au placebo sur le critère de jugement principal qui était la fonction motrice, mesurée par le test de marche de 6 minutes (6MWT pour 6-minute walk test) évalué après 52 semaines de traitement, dans la population globale incluse dans l'étude, majoritairement préalablement traitée par alglucosidase alfa,
- selon l'EPAR, l'effet observé est considéré comme cliniquement pertinent car la différence minimale cliniquement importante était d'environ 21 mètres dans le groupe cipagluco­sidase alfa/miglustat, majoritairement préalablement traité par alglucosidase alfa,
- le profil de tolérance de l'association POMBILITI (cipagluco­sidase alfa) et OPFOLDA (miglustat) apparaît favorable,
- le besoin médical est partiellement couvert chez les patients en échec de traitement enzymatique substitutif dans cette maladie grave rare et invalidante,

la Commission considère que POMBILITI (cipagluco­sidase alfa) 105 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et OPFOLDA (miglustat) 65 mg, gélule n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à MYOZYME (alglucosidase alfa).

5.4.2 Dans le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide [GAA]) chez les patients naïfs de traitement enzymatique substitutif

Sans objet.

5.5 Population cible

Selon les données épidémiologiques issues du registre français de la maladie de Pompe, 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 ce registre :

- 200 patients adultes : traités (N=173) et non traités (N=27) ;
- 20 patients juvéniles : traités (N=19) et non traité (N=1).

La population cible est estimée à 173 patients.

6. Annexes

Tableau 7: Résultats du critère principal de jugement - Analyse en sous-groupes pré-spécifiée selon l'antécédent de TES - Étude PROPEL

	Patients préalablement traités (N=95)		Patients naïfs (N=27)	
	Cipaglucosidase alfa/miglustat (N=65)	Alglucosidase alfa / placebo (N=30)	Cipaglucosidase alfa/miglustat (N=20)	Alglucosidase alfa / placebo (N=7)

Inclusion^a

Moyenne (ET)	346,94 (110,213)	334,62 (114,023)	393,64 (112,388)	420,94 (135,749)
Min ; Max	79,0 ; 557,5	112,5 ; 532,3	154,0 ; 575,0	201,0 ; 623,0

Variation entre inclusion et semaine 52 (LOCF)

Moyenne (ET)	16,89 (40,393)	-0,02 (39,34)	33,44 (48,704)	38,34 (29,315)
Min ; Max	-57,1 ; 173,5	-55,6 ; 127,0	-59,5 ; 120,0	-4,3 ; 83,5
Différence moyenne (ET) [IC95%]	16,91 (8,844) [-0,65 ; 34,47]		-4,90 (19,684) [-45,44 ; 35,64]	

Analyse ANCOVA non paramétrique (préalablement traités)^b / test des rangs de Wilcoxon (naïfs)^c

Différence des moindres carrés (ET)	16,76 (8,433)	
Location shift		-9,00 (20,778)
IC95%	(0,24 ; 33,29)	(-46,50 ; 34,95)
Valeur de P unilatérale	0,023	-
Valeur de P bilatérale		0,604

Modèle MMRM

Différence des moindres carrés (cipaglucosidase alfa/miglustat - alglucosidase alfa/placebo)	16,45 (9,209)	-6,55 (20,207)
IC95%	[-1,86, 34,77]	[-48,19, 35,08]
Valeur de P unilatérale	0,039	0,626

a La valeur à l'inclusion correspondait à la moyenne des deux évaluations réalisées

b Chez les patients préalablement traités, les différences des moyennes des moindres carrés ont été calculées à l'aide d'un modèle non paramétrique ANCOVA (au lieu du modèle MMRM prévu au protocole) compte tenu de la distribution non normale de cette donnée objectivée par un test de normalité de Shapiro-Wilk ($p < 0,01$)

c Chez les patients naïfs, la comparaison entre les groupes a été réalisée à l'aide d'un test des rangs de Wilcoxon compte tenu de la distribution non normale et du faible échantillon (post-hoc)