

# Forme adulte de la maladie de Pompe : les leçons du Myozyme®

## Utilisation clinique des traitements innovants, repositionnés ou hors AMM : le vécu du terrain (1)

Pascal Laforêt

> L'αglucosidase alfa ou Myozyme® reste le premier médicament innovant disponible pour traiter une myopathie de l'adulte. Cette expérience originelle est riche d'enseignements tant sur le plan de la recherche que de la pratique clinique. Méthodologie des essais, mise en œuvre du traitement au sein d'un service hospitalier, contribution du registre des patients, dans tous ces domaines l'expérience acquise peut être capitalisée pour préparer l'arrivée d'autres innovations thérapeutiques. <



Hôpital Raymond Poincaré,  
104, boulevard Raymond  
Poincaré, 92380 Garches,  
France. Centre de Référence  
des maladies neuromusculaires  
Nord-Est-Île de France.  
[pascal.laforet@aphp.fr](mailto:pascal.laforet@aphp.fr)

Le Myozyme® est une enzyme recombinante administrée en perfusion, toutes les deux semaines, afin de pallier le déficit de l'enzyme naturelle (α-glucosidase acide ou maltase acide) qui caractérise la maladie de Pompe. Cette pathologie peut apparaître à tous les âges de la vie, depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte. Sa forme infantile débute avant l'âge de trois mois. Très sévère, il s'agit essentiellement d'une maladie cardiaque et la cardiopathie débute dès les premiers mois de vie. Elle comporte également une atteinte musculaire (hypotonie) et une hépatomégalie. L'activité résiduelle de l'α-glucosidase acide (GAA) est inférieure à 1 %. En l'absence de traitement, le décès survient rapidement, souvent avant l'âge de deux ans. La forme juvénile de la maladie de Pompe débute dans l'enfance ou à l'adolescence. Elle se manifeste par une myopathie et parfois une hépatomégalie, avec une activité enzymatique résiduelle entre 2 et 6 %. La forme de l'adulte débute après l'âge de 20 ans, parfois à 50 voire à 60 ans. Elle comporte une myopathie, moins sévère, avec difficultés à la marche, et très souvent une atteinte respiratoire. L'activité enzymatique résiduelle se situe entre 7 et 23 %. Les phénotypes des

formes de la maladie sont donc assez différents, sans véritable *continuum*. Il est donc essentiel de mener des essais cliniques dans chacune d'entre elles. Ce n'est pas parce qu'un essai a des résultats positifs chez l'enfant, ou chez l'adulte, qu'il en aura à tous les âges de la vie.

### Une efficacité impressionnante...

Le Myozyme® constitue aujourd'hui le traitement de la maladie de Pompe. Il a révolutionné la prise en charge. Il s'agit d'une enzyme recombinante produite à l'échelle industrielle sur des cellules ovariennes de hamster de Chine (*Cricetulus griseus*), les cellules CHO (*Chinese hamster ovary cells*). Ce médicament est administré en perfusions. Pour un patient adulte, la reconstitution préalable du médicament est réalisée à partir d'un très grand nombre de flacons (50 mg/flacon pour une posologie de 20 mg/kg), ce qui a posé un premier problème, d'ordre pratique : mettre en place un traitement par Myozyme® dans un service hospitalier prend beaucoup de temps et demande des moyens supplémentaires. Ces coûts ne sont pas inclus dans le prix du médicament.

Si nous disposons d'une enzymothérapie substitutive dans la maladie de Pompe depuis 2006, son développement a commencé bien avant avec, en 1998, un essai clinique de phase I d'une α-glucosidase acide recombinante humaine (rhGAA) produite à partir de lait de lapines transgéniques

### Un historique de plus de 10 ans déjà

- Pour les cliniciens, l'histoire de l'αglucosidase alfa a commencé avec les premiers véritables essais cliniques, il y a une dizaine d'années déjà.
- Elle s'est poursuivie par la délivrance du Myozyme® à titre compassionnel, puis par son autorisation temporaire d'utilisation (ATU) et enfin sa commercialisation. Les cliniciens sont peu au fait des différentes étapes du parcours réglementaire de la mise sur le marché d'un nouveau médicament. Il est pourtant essentiel d'en comprendre les tenants et les aboutissants, officiels et non officiels, qui de fait impactent leur pratique. Après avoir obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM), tout produit innovant fait encore l'objet de nombreuses évaluations, discussions et négociations relatives tant à son efficacité qu'à son coût. Les médecins sont impliqués à ce stade, parfois malgré eux, mais leur rôle est avant tout d'être prescripteur et de suivre au long cours le traitement.
- Pour le Myozyme®, l'établissement de registres nationaux et international (Sanofi-Genzyme) a permis le recensement et le suivi des patients. Ce sont aujourd'hui des outils d'une importance majeure, comme pour toutes les maladies neuromusculaires rares.
- La parution de *guidelines* portant sur le traitement par αglucosidase alfa a constitué une autre étape essentielle pour la prise en charge des patients. Les cliniciens devaient être d'accord sur la conduite à tenir, afin que tous les patients bénéficient du traitement dans la même indication et avec les mêmes conditions de suivi. Des réunions de type réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ont également été instaurées. Elles permettent de discuter des situations de patients pour lesquels un arrêt du traitement est envisagé, un point très délicat.
- L'histoire la plus récente du Myozyme® est marquée par les avis de la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé et par des études sur les effets à long terme du traitement.
- L'aventure n'est pas terminée puisque s'annonce la transition vers de nouveaux traitements. D'autres médicaments de la maladie de Pompe, d'ores et déjà à l'essai, seront probablement bientôt disponibles. Ils remplaceront ou s'ajouteront à l'αglucosidase alfa.

mise au point deux ans plus tôt [1]. Auparavant, des tentatives avaient déjà été menées avec des enzymes recombinantes extraites de champignons et de levures, qui se sont révélées inhomogènes et dangereuses. La mise au point de la production à l'échelle industrielle de la rhGAA a permis de réaliser des essais sur un petit nombre d'enfants atteints d'une maladie de Pompe très sévère, avec dans certains cas des résultats spectaculaires [2,3]. Des essais cliniques à plus large échelle ont suivi, chez les enfants puis chez les adultes. L'année 2004 a ainsi marqué la publication des premiers résultats d'un traitement par rhGAA chez trois patients atteints d'une forme tardive de la maladie [4]. Deux ans plus tard, en avril 2006, la commercialisation du Myozyme® a été autorisée aux États-Unis et en Europe. *In fine* des essais cliniques ont été menés à la fois chez l'enfant à différents âges et dans la forme tardive de la maladie pour déterminer tant l'efficacité et la tolérance de l'αglucosidase alfa, que l'histoire naturelle de la maladie afin de disposer de références solides auxquelles comparer l'effet de l'enzymothérapie substitutive. Ces résultats dans la forme infantile nous ont conduits à être très enthousiastes. Certains enfants, atteints d'une maladie de Pompe extrêmement sévère avec cardiopathie, hypotonie et atteinte respiratoire, ont pu marcher après quelques mois de traitement. Très stéréotypée, l'histoire naturelle de la forme infantile classique est absolument dramatique. Les enfants qui en sont atteints décèdent le plus souvent avant l'âge de 18 mois. L'enzymothérapie a clairement un effet spectaculaire, avec une amélioration considérable de la survie [5]. Chez 18 nourrissons de moins de six mois, l'essai international AGLU02403 (ou NCT00125879), phase d'extension de l'essai AGLU01602 (NCT00059280), a ainsi retrouvé sous Myozyme® une survie de 100 % à l'âge de 18 mois, et de 72 % à l'âge de 36 mois. Ces résultats ont été comparés aux données publiées sur une cohorte de 168 enfants atteints de la maladie de Pompe mais non traités par enzymothérapie substitutive, chez lesquels la survie n'atteint que 2 % à 18 et 36 mois [6].

### ... mais des limites

Malheureusement, l'αglucosidase alfa ne se montre pas efficace chez tous les enfants. Ce médicament n'entraîne une amélioration spectaculaire de la survie et de la cardiopathie que dans environ un tiers des formes infantiles classiques, une efficacité corrélée à l'instauration précoce du traitement et au statut *cross-reactive immunological material* (CRIM) positif. Il serait par ailleurs trompeur de ne considérer que les effets du Myozyme® sur la survie globale, sans tenir compte de l'atteinte musculaire respiratoire. Certains enfants survivent mais avec une assistance respiratoire, parfois invasive (trachéotomie) là où d'autres ne sont pas ventilés et peuvent marcher, soit deux situations évidemment très différentes. La moitié des enfants traités décèdent ou ont besoin d'être ventilés avant l'âge de trois ans. Avec un recul d'une dizaine d'années d'utilisation, nous sommes en mesure d'évaluer aussi les effets à long terme de l'enzymothérapie. Les cliniciens ont constaté l'émergence d'un nouveau phénotype chez les enfants traités qui survivent. Le plus âgé a aujourd'hui 16 ans. Malgré le traitement, certains développent une myopathie avec parfois de graves troubles de la déglutition, une hypotonie faciale et des troubles cognitifs (retard mental). L'enzymothérapie par αglucosidase alfa dans la forme infantile a donc ses limites. Nous le savons depuis de nombreuses années maintenant.

### Dans la forme tardive aussi

Chez l'adulte, un grand essai clinique multicentrique (LOTS ou AGLU2704, NCT00158600) et son extension (AGLU3206)

### De l'intérêt des registres dans les maladies rares

- Le registre est un outil essentiel pour étudier l'histoire naturelle d'une maladie rare et suivre à long terme les patients lorsqu'un traitement est disponible.
- Il peut aider à concilier les préoccupations des patients, des autorités de santé, de l'industrie et des cliniciens en permettant de répondre à des interrogations épidémiologiques, cliniques, de sécurité et économiques.
- Le registre doit être indépendant de l'industrie, mais dans l'idéal avec la contribution financière de laboratoires pharmaceutiques en raison des coûts importants de traitement et de gestion des données.

ont montré que l'enzymothérapie substitutive améliorait le test de marche de 6 minutes et stabilisait la fonction respiratoire [7]. Les bénéfices sont beaucoup moins importants, sur le plan clinique, que chez l'enfant. Néanmoins, ces résultats ont permis d'ouvrir l'accès du Myozyme® également aux formes tardives de la maladie. Les premières prescriptions chez l'adulte, grâce à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), ont été réservées aux formes sévères, avant de s'étendre à tous les patients à partir de 2008. Il est important de souligner que les adultes atteints d'une forme sévère de la maladie de Pompe avaient été exclus de tous les grands essais cliniques. Cette exclusion des patients les plus gravement touchés reste d'ailleurs encore la règle pour beaucoup d'études aujourd'hui. Nous avons beaucoup milité à l'époque auprès du laboratoire, avec le soutien du ministère en charge de la santé, pour qu'un essai soit mené chez des adultes présentant une atteinte respiratoire sévère et en fauteuil roulant. Il a finalement été conduit à l'hôpital Raymond-Poincaré de Garches à l'initiative de la communauté médicale. Cet essai (SLOTs ou AGLU 03105, NCT00268944) en ouvert, non contrôlé, a inclus cinq patients en fauteuil roulant, ventilés plus de 12 heures sur 24. Il a mis en évidence une amélioration respiratoire (avec augmentation du temps passé sans ventilation) et de la fonction musculaire [8]. Ces résultats ont probablement permis d'aider à prescrire le Myozyme® chez les patients adultes les plus sévèrement atteints. Cette situation passée est à rapprocher de celle que nous vivons aujourd'hui pour l'amyotrophie spinale proximale liée au gène *SMN1*, et à son traitement par nusinersen (Spinraza®). Ses indications doivent-elles s'étendre à tous les patients ? La question se pose actuellement et il est extrêmement dommage qu'il n'y ait pas eu d'essai mené dans toutes les formes de la maladie, et notamment chez les adultes. Nous devons continuer à nous battre pour que les laboratoires mènent également des essais cliniques dans les formes les plus sévères des maladies neuromusculaires. Concernant le Myozyme®, l'ouverture de la prise en charge à l'hôpital pour les patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe a été rendue possible par les résultats des évaluations successives menées par la Commission de la transparence de la Haute autorité de santé en 2006, en 2010, en 2013 et enfin en 2017. L'indication du traitement chez l'adulte a été très discutée par les autorités de santé, en raison de son bénéfice modéré. A chaque fois, la Commission de la transparence a demandé des preuves supplémentaires d'efficacité chez l'adulte, malgré les nombreuses publications (notamment hollandaises) en faveur de cette efficacité. Tout au long de ces discussions complexes, la communauté médicale restait convaincue qu'il fallait prescrire le médicament dans les formes tardives où il a un effet globalement favorable sur l'ambulation, et tout au moins stabilisant sur

la fonction respiratoire. Aujourd'hui, la Commission de la transparence a défini le service médical rendu (SMR) du Myozyme® comme « important » pour la forme infantile de la maladie, et « faible » pour sa forme tardive. Elle a également recommandé une évaluation annuelle de tous les patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe et traités par Myozyme® pour juger, de façon périodique, de l'efficacité et de la justification de la poursuite du traitement.

### Une base de données collaborative capitale

Une évaluation objective plus globale, tant de l'histoire naturelle de la maladie de Pompe que de l'efficacité de l'enzymothérapie substitutive, est permise par l'analyse des registres de patients. Un registre français sur la maladie de Pompe a été créé dès 2004, avant même la mise sur le marché de l'enzymothérapie. Il a bénéficié de différentes sources de financement, à la fois académique (Inserm-Institut de veille sanitaire), associative (AFM-Téléthon, Association Francophone des Glycogénoses) et industrielle au travers d'un partenariat avec Sanofi-Genzyme qui commercialise le Myozyme®. Les attachés de recherche clinique (ARC) saisissent les informations dans le registre français, mais également dans le registre international détenu par le laboratoire. Le fait qu'une base de données internationale soit la propriété d'un industriel pourrait s'avérer problématique, notamment à l'arrivée d'un nouveau médicament, commercialisé par un concurrent. Le registre français rassemble aujourd'hui 202 patients, dont 188 atteints d'une forme tardive de la maladie. L'analyse des données issues du suivi des adultes de cette cohorte montre une grande variabilité de la réponse à l'enzymothérapie substitutive. Pour les patients qui bénéficient de la durée de traitement la plus longue, des analyses (non encore publiées) confirment une amélioration du test de 6 minutes et de l'échelle fonctionnelle MFM (Mesure de Fonction Motrice) pendant les trois premières années, un résultat conforme à celui d'études précédentes. La maladie continue à évoluer ensuite, mais probablement de manière plus lente que si les patients n'avaient pas été traités. L'atteinte respiratoire continue

## De nouveaux traitements à l'étude

Plusieurs alternatives thérapeutiques à l'α-glucosidase alfa sont en cours de développement, et notamment :

- Une enzymothérapie de nouvelle génération, la « neoGAA » (laboratoire Sanofi-Genzyme), évaluée dans le cadre des essais cliniques NEO-EXT (phase II/III), Mini-COMET (phase II) et COMET (phase III).
- Une nouvelle enzymothérapie (ATB200) associée à une molécule chaperonne (AT2221) (laboratoire Amicus Therapeutics) qui fait l'objet d'un essai clinique de phase I/II.
- Une enzymothérapie associée à un anticorps (VAL-1221) (laboratoire Valerion Therapeutics), avec un essai clinique de phase I/II.
- Des projets de thérapie génique, dont une approche de transfert de gène à ciblage hépatique développée par l'équipe de Federico Mingozzi (Généthon).

de s'aggraver en revanche dès le début du traitement, mais là encore probablement de façon plus lente sous enzymothérapie que sans. Ces données évolutives, primordiales, illustrent tout l'intérêt de disposer d'un registre de grande ampleur. Il est alimenté en France par plus de 50 cliniciens, de 32 Centres de référence de la Filière de santé des maladies rares neuromusculaires (Filnemus) et du Groupement des maladies héréditaires du métabolisme (G2M).

## Des recommandations nationales

Les filières Filnemus et G2M se sont également associées pour élaborer un Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS), publié en juillet 2016. De très nombreux collègues sont intervenus dans la rédaction de ce document essentiel, qui a demandé un très gros travail avec de nombreuses réunions. Le PNDS définit en effet les indications de mise sous enzymothérapie substitutive. Pour souligner l'importance de ce travail, il faut savoir qu'avant la publication de ce document, le traitement des patients asymptomatiques (adultes notamment) faisait débat. Le PNDS ne retient pas cette indication. Il précise en effet que l'α-glucosidase alfa est indiquée pour tout patient atteint de maladie de Pompe confirmée et symptomatique sur le plan musculaire et/ou respiratoire. Il définit également le suivi optimal (quels examens, à quelle fréquence) et précise qu'il doit être réalisé, pour les patients sous traitement, dans un Centre de référence ou de compétences. Le PNDS répond enfin à une question délicate : quels sont les critères d'arrêt du traitement ? Trois motifs d'arrêt ont été retenus. Premièrement, le souhait du patient, par exemple en raison de contraintes liées aux modalités d'administration ou à un sentiment d'inefficacité. Deuxièmement, l'arrêt lié à un effet secondaire du traitement. Troisièmement, l'arrêt du fait d'une aggravation de l'état de santé du patient, en raison soit de l'apparition d'une comorbidité, soit de l'inefficacité du traitement. Le manque ou l'absence d'efficacité du Myozyme® reste difficile à évaluer, car l'histoire naturelle de la maladie n'est pas connue pour un patient donné. La décision de la poursuite ou de l'arrêt de l'enzymothérapie substitutive doit faire l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) réunissant les praticiens en charge du patient et l'équipe du Centre de référence ou de compétences afin de confronter l'ensemble des données médicales, mais aussi éthiques, nécessaires. Le résultat de la décision collégiale est ensuite soumis au Comité d'évaluation du traitement de la maladie de Pompe (CETP). Cette façon

de faire, préconisée par le PNDS, a été reprise par la Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé dans son avis de mars 2017 [9]. A l'échelle européenne, les recommandations relatives aux critères d'indication et d'arrêt du traitement pour les patients adultes sont similaires [10]. ♦

## Clinical use of innovative, repurposed or off-label therapies: a real life experience (1)

### Late-onset Pompe disease: the lessons drawn from the use of Myosime®

#### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

#### RÉFÉRENCES

1. Bijvoet AG, Kroos MA, Pieper FR, et al. Expression of cDNA-encoded human acid alpha-glucosidase in milk of transgenic mice. *Biochim Biophys Acta* 1996 ; 1308 : 93-6.
2. Van den Hout JM, Reuser AJ, de Klerk JB, et al. Enzyme therapy for pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk. *J Inher Metab Dis* 2001 ; 24 : 266-74.
3. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, et al. Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001 ; 3 : 132-8.
4. Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 495-502.
5. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007 ; 68 : 99-109.
6. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, et al. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 671-6.
7. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of αglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1396-406.
8. Orlikowski D, Laforêt P, Pellegrini N, et al. Effects of one year enzyme replacement therapy in severe form of late onset pompe disease. *Severe late onset treatment study* (French slots). Congrès international de myologie. *Myology 2008*. Marseille : Abstracts book, mai 2008, p. 355.
9. Haute autorité de santé. Avis du 22 mars 2017 de la Commission de la transparence - Myozyme (sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).
10. Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar ME, et al. 208<sup>th</sup> ENMC international workshop: formation of a European network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease. *Neuromuscul Disord* 2015 ; 25 : 674-8.