Alpha alglucosidase PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits à visée digestive et métabolique - enzymes  
Code ATC : A16AB07.

La maladie de Pompe

La maladie de Pompe est une myopathie d'origine métabolique rare, évolutive et fatale dont l'incidence globale est estimée à 1 pour 40 000 naissances. La maladie de Pompe est aussi appelée maladie de surcharge du glycogène de type II (GSD-II), déficit en maltase acide (DMA) et glycogénose de type II. La maladie de Pompe fait partie des maladies de surcharge lysosomale puisqu'elle est provoquée par le déficit d'une hydrolase lysosomale naturelle, l'alpha-glucosidase acide (GAA) qui dégrade le glycogène lysosomal en glucose. Un déficit de cet enzyme entraîne une accumulation du glycogène dans différents tissus, en particulier dans les muscles cardiaque, respiratoires et squelettiques, entraînant une cardiomyopathie hypertrophique et une faiblesse musculaire progressive dont une altération de la fonction respiratoire.  
La présentation clinique de la maladie de Pompe peut être décrite comme un spectre morbide depuis la forme infantile à progression rapide (survenue des symptômes de la maladie de Pompe généralement dans la première année de la vie et une espérance de vie très courte) jusqu'à la forme tardive de progression moins rapide.  
La forme d'apparition infantile de la maladie de Pompe est caractérisée par un dépôt massif de glycogène dans le cœur et les muscles squelettiques, se traduisant toujours par une cardiomyopathie à progression rapide, une faiblesse musculaire généralisée et une hypotonie. Le développement moteur est souvent totalement arrêté, ou si des progrès moteurs sont accomplis, ils sont ultérieurement perdus. Le décès intervient généralement en raison d'un arrêt cardiaque et/ou d'une insuffisance respiratoire dans la première année.  
Une étude rétrospective de l'histoire naturelle de la maladie de Pompe chez des patients souffrant d'une forme infantile (n = 168) a montré que l'âge médian de survenue des symptômes était de 2,0 mois et que l'âge médian au décès était de 9,0 mois. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont montré des % de survie à l'âge de 12, 24 et 36 mois de respectivement 26 %, 9 % et 7 % .  
Une forme atypique de la forme infantile de la maladie de Pompe, de progression plus lente, a été décrite. Elle est caractérisée par une cardiomyopathie moins sévère et par conséquent par une survie plus prolongée.  
La forme tardive de la maladie de Pompe se manifeste pendant la petite enfance, l'enfance, l'adolescence ou même à l'âge adulte et progresse beaucoup plus lentement que la forme infantile. En général, elle se caractérise par la présence d'une activité GAA résiduelle suffisante pour prévenir le développement d'une cardiomyopathie, cependant certaines atteintes cardiaques ont été signalées jusqu'à 4 % environ des patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe.  
Les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe présentent en général une myopathie progressive, essentiellement des muscles proximaux des ceintures pelvienne et scapulaire, avec une atteinte respiratoire de degré variable, le stade ultime étant un handicap majeur et/ou la nécessité d'une assistance respiratoire. Le délai d'évolution de la maladie est extrêmement variable et imprévisible, certains patients connaissant une rapide détérioration des fonctions musculaires squelettiques et respiratoires entraînant une perte de la marche et une insuffisance respiratoire, d'autres évoluant moins rapidement et d'autres encore présentant une dissociation dans la progression des atteintes des muscles squelettiques et respiratoires.  
L'hypothèse est que Alpha alglucosidase restaure l'activité de la GAA lysosomale pour stabiliser ou restaurer les fonctions musculaires cardiaques et squelettiques (y compris les muscles respiratoires). En raison de l'effet de la barrière hémato-méningée et de la taille de l'enzyme, le passage de l'alpha alglucosidase dans le système nerveux central est peu probable.

Forme infantile de la maladie de Pompe ; essai clinique mené chez des patients âgés de 6 mois maximum

La tolérance et l'efficacité de Alpha alglucosidase ont été évaluées dans un essai clinique pivot randomisé, en ouvert, versus contrôles historiques, de 18 patients non ventilés ayant une forme infantile de la maladie, âgés de 6 mois ou moins au début du traitement. La cohorte historique non traitée a été appariée à la population de l'étude pivot et provient d'une étude rétrospective de l'histoire naturelle de la maladie chez des patients (n = 42) atteints d'une forme infantile de la maladie de Pompe. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 20 mg/kg, soit 40 mg/kg une fois toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Après un minimum de 52 semaines, 16 de ces 18 patients ont été inclus dans une étude d'extension afin de recevoir un traitement continu à la même dose pendant une période maximale allant jusqu'à trois ans (150 semaines).  
Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en vie et sans assistance respiratoire invasive. Toutefois, la survie sans assistance respiratoire invasive n'a pas été enregistrée pour la cohorte historique non traitée et une comparaison de ce critère d'évaluation n'a donc pas été possible.  
Après 52 semaines de traitement, les 18 patients traités avec Alpha alglucosidase étaient en vie et 15 d'entre eux l'étaient sans assistance respiratoire invasive alors qu'un seul des 42 patients de la cohorte historique non traitée restait en vie à l'âge de 18 mois. Deux patients sont décédés et n'ont donc pas été inclus dans l'étude de prolongation. Après 104 semaines de traitement, les 16 patients inclus dans l'étude de prolongation étaient en vie et 10 d'entre eux n'avaient pas besoin d'assistance respiratoire invasive. A la fin de l'étude (durée de traitement allant de 60 à 150 semaines selon les patients ; période de suivi de 119 semaines en moyenne), 14 patients sur 16 étaient en vie et 9 patients sur 16 étaient en vie et sans assistance respiratoire invasive. Un patient de plus est décédé à l'issue de l'étude et un autre, après son retrait de l'étude.  
La comparaison des courbes de survie depuis le diagnostic par rapport à la cohorte historique non traitée a été réalisée au moyen d'un modèle de régression de Cox. Les patients traités avec Alpha alglucosidase ont montré une survie prolongée par comparaison à celle de la cohorte historique non traitée (voir Tableau 2).  
Tableau 2 : Résultats du critère d'évaluation de la survie au moyen du modèle de régression de Cox

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Patients traités | Comparateur historique de référence | Critère d'évaluation | Risque relatif des effets du traitement | Intervalle de confiance à 95 % | Valeur p |
| N = 18 | N = 42 | Survie | 0,05 | (0,015 ; 0,147) | < 0,0001 |
| Remarque : Les résultats proviennent d'un modèle de régression de Cox qui inclut le traitement comme co-variable dépendant du temps, et aussi l'âge au diagnostic et l'âge à l'apparition des symptômes. Au début du traitement, les sujets étaient âgés de 6 mois maximum. Les sujets de la cohorte historique non traitée sont nés en 1993 ou après. | | | | | |

Les indices échocardiographiques de l'amélioration de la cardiomyopathie ont été mesurés par la diminution de la masse ventriculaire gauche (MVG). Après 52 semaines de traitement, la MVG avait diminué par rapport à sa valeur initiale chez les 14 patients dont les données étaient disponibles ; elle se situait dans les limites normales chez 3 des 14 patients. Après la première année de traitement (de 64 à 130 semaines maximum), la MVG avait encore diminué chez 8 patients. Après 104 semaines de traitement, les mesures de la MVG étaient disponibles pour 8 patients ; chez 5 d'entre eux, la MVG avait diminué et se situait dans les limites normales.  
Les scores de performance motrice à âge équivalent de l'AIMS (Alberta Infant Motor Scale) faisaient apparaître une amélioration de la fonction motrice au cours de l'étude chez 7 patients sur 18 ; qui pouvaient marcher de manière autonome lors de la dernière évaluation de l'étude (la durée du traitement allant de 52 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 94 semaines en moyenne). La fonction motrice de 4 autres patients s'est améliorée au cours de l'étude, ces patients pouvant s'asseoir de manière autonome lors de la dernière évaluation de l'étude (la durée du traitement allant de 78 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 110 semaines en moyenne) ; néanmoins, ces patients n'avaient pas l'usage fonctionnel de leurs jambes. Les 7 patients restants n'ont montré aucune amélioration cliniquement significative de leur fonction motrice ou bien étaient incapables de maintenir le développement de la fonction motrice acquise et faisaient des mouvements très limités lors de la dernière évaluation de l'étude (la durée du traitement allant de 52 à 142 semaines suivant les patients ; période de suivi de 103 semaines en moyenne).  
Après 52 semaines de traitement, 14 patients sur 18 (77,8 %) avaient maintenu ou amélioré leur poids par rapport à l'âge (au-dessus du 3ème percentile) ; 14 patients sur 15 (93,3 %) étaient au-dessus du 3ème percentile pour la taille et 12 sur 15 (80,0 %) étaient au-dessus du 3ème percentile pour le périmètre crânien. Au cours de la deuxième année de traitement, 15 patients sur 17 avaient encore amélioré leurs poids par rapport à l'âge (la durée du traitement allant de 78 à 142 semaines suivant les patients ; période de suivi de 111 semaines en moyenne) ; 10 patients sur 16 avaient encore amélioré leur taille par rapport à l'âge (la durée du traitement allant de 90 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 113 semaines en moyenne) ; 11 patients sur 15 avaient encore amélioré leur périmètre crânien par rapport à l'âge (la durée du traitement allant de 90 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 110 semaines en moyenne). Après 104 semaines de traitement, les 13 patients dont les données étaient disponibles avaient maintenu ou amélioré leur poids par rapport à l'âge (au-dessus du 3ème percentile) ; les 12 patients dont les données étaient disponibles étaient au-dessus du 3ème percentile pour la taille et pour le périmètre crânien.  
Les analyses d'efficacité n'ont pas révélé de différences notables entre les 2 groupes posologiques pour ce qui est de la survie, de la survie sans assistance respiratoire invasive, de la survie sans une quelconque assistance respiratoire, de la réduction de la MVG, des améliorations des paramètres de croissance et de l'acquisition des étapes du développement moteur. Sur la base de ces résultats, la dose de 20 mg/kg une fois toutes les 2 semaines est recommandée.

Forme infantile de la maladie de Pompe ; essai clinique mené chez des patients âgés de 6 mois à 3,5 ans

Un deuxième essai clinique ouvert a aussi évalué la tolérance et l'efficacité de Alpha alglucosidase chez 21 patients essentiellement atteints d'une forme infantile atypique de la maladie de Pompe dont l'âge était compris entre 6 mois et 3,5 ans au début du traitement. Les patients ont reçu 20 mg/kg de Alpha alglucosidase une fois toutes les deux semaines pendant 52 semaines, à l'exception de 8 patients ayant reçu 40 mg/kg après au moins 26 semaines de traitement. Au bout de 52 semaines, tous les patients ont continué le traitement pendant une période maximale de plus de 3 ans (168 semaines avec une durée médiane de 121 semaines).  
Le critère d'évaluation principal de l'essai pivot était la proportion de patients en vie. Après 52 semaines de traitement, 16 patients sur 21 (76,2 %) traités par Alpha alglucosidase étaient en vie. Après 104 semaines de traitement, 14 patients sur 21 (66,7 %) étaient en vie et 1 patient était en vie mais s'était retiré de l'étude. Ces proportions ont été maintenues jusqu'à la fin de l'étude (la durée du traitement allant de 1 à 168 semaines suivant les patients ; période de suivi de 109 semaines en moyenne). Dans la cohorte historique non traitée, 5 patients sur 47 (10,6 %) dont les données étaient disponibles étaient en vie à l'âge de 30 mois (2,5 ans).  
La survie chez les patients traités a été comparée à celle d'une cohorte historique semblable de sujets non traités au moyen d'un modèle de régression de Cox (voir Tableau 3).  
Tableau 3 : Résultats pour le critère d'évaluation de la survie au moyen du modèle de régression de Cox

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Patients traités | Comparateur historique de référence | Critère d'évaluation | Risque relatif des effets du traitement | Intervalle de confiance à 95 % | Valeur p |
| N=21 | N=48 | Survie | 0,301 | (0,112 ; 0,804) | 0,0166 |
| Remarque : Les résultats proviennent d'un modèle de régression de Cox qui inclut le traitement comme co-variable dépendant du temps, et aussi l'âge au diagnostic et l'âge à l'apparition des symptômes. Au début du traitement, les sujets étaient âgés de 6 mois à 3,5 ans. Les sujets de la cohorte historique non traitée sont nés en 1995 ou après. | | | | | |

Des données supplémentaires d'efficacité ont montré que sur 16 patients qui n'avaient initialement pas d'assistance respiratoire invasive, 7 sont restés dans ce cas après 104 semaines de traitement. Les 9 autres patients, sont soit décédés (5 patients) soit ont dû être placés sous assistance respiratoire invasive (4 patients). Les 5 patients initialement sous assistance respiratoire invasive ont continué à avoir besoin de ventilation tout au long de l'étude (quatre patients ont survécu au-delà de la semaine 104 et un patient est décédé).  
Après 52 semaines de traitement, la MVG avait diminué par rapport à sa valeur initiale chez les 12 patients dont les données étaient disponibles ; chez 6 d'entre eux, elle se situait dans les limites normales. Après la première année de traitement (de 58 à 168 semaines), la MVG avait encore diminué chez 9 des 12 patients dont les données étaient disponibles. Après 104 semaines de traitement, les données sur la MVG étaient disponibles pour 10 patients ; chez 9 d'entre eux, la MVG avait diminué et se situait dans les limites normales.  
Après 52 semaines de traitement, les scores bruts et les scores de performance motrice à âge équivalent de l'AIMS faisaient apparaître que la fonction motrice de 3 des 8 patients dont les données étaient disponibles s'était améliorée par rapport à sa valeur initiale. La fonction motrice de six des onze patients dont les données étaient disponibles a continué à s'améliorer au-delà de la 52ème semaine (la durée du traitement allant de 58 à 168 semaines suivant les patients ; période de suivi de 121 semaines en moyenne) ; lors de la dernière visite de l'étude, 3 de ces 6 patients étaient ambulatoires, les 3 autres pouvant uniquement s'asseoir. Les 5 autres patients n'ont montré aucune amélioration significative de leur fonction motrice au-delà de la 52ème semaine (la durée du traitement allant de 104 à 168 semaines suivant les patients ; période de suivi de 140 semaines en moyenne) ; lors de la dernière visite, 4 d'entre eux ne montraient aucune aptitude motrice quelle que soit la position évaluée ; le dernier patient pouvait quant à lui uniquement s'asseoir.  
L'immense majorité des patients ayant une forme infantile de la maladie de Pompe traités par Alpha alglucosidase montre une amélioration des fonctions cardiaques ainsi qu'une stabilisation ou des améliorations des paramètres de croissance. En revanche, les réponses des fonctions motrices et respiratoires au traitement ont été plus variables.  
Les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe qui ont connu des améliorations motrices, avaient initialement une meilleure conservation de la fonction motrice et une plus faible concentration initiale de glycogène dans le quadriceps. Il convient de noter qu'une plus grande proportion de patients ayant de meilleurs résultats moteurs présente une stabilisation ou une amélioration des paramètres de croissance (poids), alors que la grande majorité des patients, quels que soient leurs résultats moteurs ou les valeurs initiales, présentent une inversion de la cardiomyopathie, mesurée par des variations du score Z de la MVG.  
L'ensemble des données suggère qu'un diagnostic et un traitement à un stade précoce de la maladie peuvent être essentiels pour l'obtention de meilleurs résultats chez les patients ayant eu une forme d'apparition infantile de la maladie.

Forme d'apparition tardive de la maladie de Pompe

La tolérance et l'efficacité de Alpha alglucosidase ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 90 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe et âgés de 10 à 70 ans au début du traitement ; tous étaient naïfs au traitement de substitution enzymatique. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 et ont reçu 20 mg/kg de Alpha alglucosidase (n=60) ou de placebo (n=30) une fois toutes les deux 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 Alpha alglucosidase ont présenté une amélioration de la distance parcourue, telle que mesurée par le 6MWT, et une stabilisation de la fonction pulmonaire, telle que mesurée par la CVF (% de la valeur théorique) par rapport aux patients traités par placebo. La distance parcourue en 6 minutes a augmenté selon une médiane de 15,0 mètres chez les patients traités par Alpha alglucosidase et diminué selon une médiane de 7,5 mètres chez les patients traités par placebo, indiquant un effet statistiquement significatif du traitement par Alpha alglucosidase comparé à celui par placebo (p=0,0283). La CVF (% de la valeur théorique) a évolué selon une médiane de 0,0 chez les patients traités par Alpha alglucosidase et diminué selon une médiane de 3 % chez les patients traités par placebo, indiquant un effet thérapeutique statistiquement significatif (p=0,0026). Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.  
Tableau 4 : Changements intervenus par rapport aux valeurs initiales : résultats d'efficacité dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | Alpha alglucosidase (N = 60) | Placebo (N = 30) |
| Distance parcourue (en mètres) lors du test de marche de 6 minutes | | | |
| Valeur initiale avant traitement | Moyenne ± DS Médiane | 332,20 ± 126,69 360,0 | 317,93 ± 132,29 339,0 |
| Semaine 78/Dernière observation | Moyenne ± DS Médiane | 357,85 ± 141,32 367,5 | 313,07 ± 144,69 307,0 |
| [Changements intervenus entre la visite initiale et la Semaine 78/Dernière observation\*](#c1) | Moyenne ± DS Médiane | 26,08 ± 64,41 15,0 | -4,87 ± 45,24 -7,5 |
| Test de Wilcoxon-Mann-Whitney | Valeur p | 0,0283 | |
| Capacité vitale forcée (pourcentage de la valeur théorique) | | | |
| Valeur initiale avant traitement | Moyenne ± DS Médiane | 55,43 ± 14,44 53,5 | 53,00 ± 15,66 49,0 |
| Semaine 78/Dernière observation | Moyenne ± DS Médiane | 56,67 ± 16,17 55,5 | 50,70 ± 14,88 49,0 |
| Changements intervenus entre la visite initiale et la Semaine 78/Dernière | Moyenne ± DS Médiane | 1,25 ± 5,55 0,0 | -2,3 ± 4,33 -3,0 |
| Test de Wilcoxon-Mann-Whitney | Valeur p | 0,0026 | |

\* Un patient pour lequel aucune donnée n'était disponible après la visite initiale a été exclu des analyses.

Un essai clinique en ouvert a évalué la tolérance et l'efficacité de Alpha alglucosidase chez 5 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe dont l'âge était compris en début de traitement entre 5 et 15 ans. Les patients ont reçu 20 mg/kg de Alpha alglucosidase une fois toutes les deux semaines pendant 26 semaines. Tous les patients se déplaçaient sans assistance et tous sauf un n'ont pas eu besoin d'une forme quelconque de ventilation assistée (1 patient a nécessité une assistance respiratoire nocturne non invasive). Parmi les trois patients dont l'atteinte pulmonaire était significative à la baseline (pourcentage de capacité vitale forcée (CVF) en position assise compris entre 58 et 67 %), deux ont montré des améliorations cliniquement significatives de la CVF en position assise (entre +11,5 et +16 %) en semaine 26. L'évaluation de la fonction motrice a donné des résultats disparates.  
Dix patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe à un stade avancé (c'est-à-dire 10/10 en fauteuil roulant et 9/10 sous respirateur) âgés de 9 à 54 ans, ont été traités dans des programmes d'accès étendu au traitement avec 20-40 mg/kg d'alpha alglucosidase une fois toutes les 2 semaines selon des durées variables comprises entre 6 mois et 2,5 ans. Les bénéfices respiratoires observés chez les patients ont inclus une amélioration cliniquement significative de la CVF de 35 % chez un patient et des réductions significatives du nombre d'heures de ventilation assistée nécessaires chez 2 patients. Les bénéfices du traitement sur la fonction motrice, y compris une récupération d'aptitudes motrices perdues, ont été observés chez certains patients. Un seul patient a pu s'affranchir du fauteuil roulant. Dans ce groupe de patients, la réponse motrice observée a également été variable.

Registre Pompe

Les professionnels de la santé sont encouragés à enregistrer les patients qui ont un diagnostic de la maladie de Pompe à www.PompeRegistry.com. Les données des patients seront collectées de façon anonyme dans ce Registre. Les objectifs du « Registre Pompe » visent à améliorer la compréhension de la maladie de Pompe et à surveiller les patients et leur réponse au traitement enzymatique substitutif dans le temps, avec le but ultime d'améliorer les résultats cliniques de ces patients.