



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament Myozyme® de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Myozyme® (RMA version 12/2015).

# Myozyme®

(alpha-*agl*ucosidase)

## DOSSIER D'INFORMATIONS RELATIVES À LA SÉCURITÉ

**Directives destinées aux professionnels de la santé concernant  
les risques associés à l'administration de Myozyme®, à la prise  
en charge clinique des risques et aux tests immunologiques**

Ce matériel ne contient pas toutes les informations.  
Pour une information complète, lisez attentivement  
le RCP (en annexe) avant de prescrire (et/ou d'utiliser  
et/ou de délivrer) Myozyme®. Le texte complet  
et actualisé de ce RCP est disponible sur le site  
[www.afmps.be](http://www.afmps.be), rubrique « NOTICE et RCP d'un  
médicament »

SANOFI GENZYME 

## **But de ce matériel (RMA ou Risk Minimization Activities [activités de minimisation des risques]) :**

Cette information fait partie du plan de gestion des risques en Belgique, qui met du matériel d'information à la disposition des professionnels de la santé (et des patients). Ces activités additionnelles de minimisation des risques ont pour but une utilisation sûre et efficace de Myozyme et doivent comporter les parties importantes suivantes :

Un dossier d'informations relatives à la sécurité destiné aux professionnels de la santé comprenant :

- Des directives relatives à la préparation de la perfusion
- Un manuel de dosage et d'administration
- Des directives détaillées relatives au traitement des réactions liées à la perfusion
- Des considérations relatives au traitement de la maladie
- Des directives relatives à la notification d'effets indésirables
- Des informations relatives aux réactions immunitaires en vue de mettre en garde et de former le médecin à suivre les patients en ce qui concerne les signes et symptômes de réactions systémiques immunitaires
- Des directives relatives aux procédures d'examen immunologiques assorties d'informations relatives au programme de surveillance immunologique instauré
- Des directives détaillées relatives à la procédure de test cutané
- Rappel d'encourager tous les patients à se faire enregistrer dans le Registre de la maladie de pompe

# TABLE DES MATIÈRES

<b>ABRÉVIATIONS</b>	<b>5</b>
<b>RÉSUMÉ</b>	<b>6</b>
<b>1. Description des risques associés à Myozyme</b>	<b>9</b>
1.1. Réactions liées à la perfusion, notamment les réactions d'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques	9
1.2. Réactions immunitaires	11
1.3. Immunogénicité	11
1.3.1. Anticorps IgG anti-rhGAA, notamment les anticorps inhibiteurs	11
1.3.2. Anticorps IgE anti-rhGAA	12
1.4. Risques associés à l'immunomodulation concomitante	13
1.5. Insuffisance cardiorespiratoire aiguë associée à une rétention hydrique	13
<b>2. Traitement clinique des risques identifiés (2,8-14)</b>	<b>14</b>
2.1. Avant la perfusion	14
2.2. Pendant la perfusion de Myozyme	14
2.2.1. Vitesse de perfusion conseillée	14
2.2.2. Réactions légères à modérées [2,8,9]	15
2.2.3. Réactions graves : réactions d'hypersensibilité/réactions anaphylactiques, notamment choc anaphylactique et réaction d'hypersensibilité à médiation IgE [9,10,14]	18
2.3. Observation post-perfusion	21

<b>3. Tests</b>	<b>22</b>
3.1. Description (tableau 4)	22
3.1.1. Programme de surveillance immunitaire : Recherche d'anticorps IgG, notamment les anticorps inhibiteurs	22
3.1.2. Tests immunologiques pour les réactions à la perfusion : Tests d'IgE, de tryptase sérique et d'activation du complément	23
3.1.3. Tests cutanés (11,12)	23
3.1.4. Tests du complexe immun circulant	24
3.2. Procédure pour réaliser les tests	26
<b>4. Rapports des réactions suspectées</b>	<b>27</b>
<b>5. Grossesse et allaitement</b>	<b>27</b>
<b>6. Registre de la maladie de Pompe</b>	<b>28</b>
<b>7. Références</b>	<b>29</b>
<b>8. Annexes</b>	<b>31</b>
Annexe 1. Préparation de Myozyme	31
Annexe 2. Administration de Myozyme	34
Annexe 3. Conservation de Myozyme	35

## ABRÉVIATIONS

EI	Événement indésirable
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
CIC	Complexe immun circulant
CK	Créatinine kinase
CRIM	Cross Reactive Immunologic Material [matériel immunologique à activité croisée]
TES	Traitement enzymatique substitutif
AGA	Alpha-glucosidase acide
GPE	Global Pharmacovigilance and Epidemiology [service international de pharmacovigilance et d'épidémiologie]
PS	Professionnel de la santé
RAP	Réaction associée à la perfusion
IV	[Par voie] intraveineuse
rhGAA	recombinant human Acid Alfa-Glucosidase [alpha-glucosidase acide humaine recombinante]
DIS	Dossier d'informations relatives à la sécurité
RCP	Résumé des caractéristiques du produit

## INDICATION

Myozyme est indiqué pour le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme des patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en  $\alpha$ -glucosidase acide).

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

La preuve de l'efficacité de Myozyme chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe est limitée.

## RÉSUMÉ

### Objectif du dossier d'informations relatives à la sécurité

Le dossier d'informations relatives à la sécurité (DIS) de Myozyme (alpha-alglucosidase) comprend le matériel pédagogique complémentaire distribué aux médecins concernés par le contrôle de patients atteints de la maladie de Pompe et traités par Myozyme. Si nécessaire, les médecins traitants peuvent mettre ce matériel à la disposition d'autres professionnels de la santé (PS) concernés par le contrôle de la maladie (pharmaciens, médecins non spécialisés, allergologues, infirmiers). Le DIS a pour principal objectif de :

1. minimiser les risques connus qui sont associés au traitement par Myozyme
2. guider les PS dans le contrôle clinique de ces risques
3. guider les PS dans l'exécution des tests immunologiques qui contribueront à décrire plus en détail le mécanisme possible des réactions liées à la perfusion (RLP) et des réactions d'hypersensibilité

Le DIS fournit également des recommandations et des instructions relatives au recueil, au traitement et à l'envoi gratuit d'échantillons pour les tests immunologiques.

### Myozyme et la maladie de Pompe

La maladie de Pompe est une maladie de surcharge lysosomale car elle est provoquée par un déficit en alpha-glucosidase acide (AGA), une enzyme qui dégrade le glycogène lysosomal en glucose. Un déficit en AGA entraîne une accumulation de glycogène et éventuellement la dégradation de lysosomes, ce qui engendre une dysfonction cellulaire dans de nombreux tissus corporels, et en particulier dans le tissu musculaire.

Myozyme contient le principe actif alpha-alglucosidase ( $\alpha$ -glucosidase acide humaine recombinante [rhGAA]). Myozyme est indiqué pour le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme des patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en  $\alpha$ -glucosidase acide). Ce médicament est indiqué pour les patients adultes et pédiatriques de tous âges. La dose recommandée de Myozyme est de 20 mg/kg de poids corporel administrés une fois toutes les 2 semaines.

## Description des risques identifiés

Les risques suivants associés à l'administration de Myozyme ont été identifiés (voir rubrique 1) :



Le DIS propose une description complète des risques identifiés qui sont associés à une perfusion de Myozyme et des conseils dans le cadre du traitement clinique des effets indésirables (voir rubrique 2).

### Tests immunologiques

Genzyme a élaboré un programme de surveillance immunologique après mise sur le marché pour Myozyme afin de déterminer l'ampleur de la formation d'anticorps avec Myozyme et ses conséquences cliniques le cas échéant (voir rubrique 3.1.).

- Avant d'administrer la première perfusion, il est vivement conseillé de prélever un échantillon de sérum pour obtenir une valeur initiale.
- Il est recommandé de suivre régulièrement les patients pour dépister l'anticorps IgG [immunoglobuline G] (voir Résumé des caractéristiques du produit pour en savoir plus sur le suivi routinier de l'IgG).
- Les médecins traitants sont vivement encouragés à recueillir des échantillons pour les tests de l'IgE [immunoglobuline E], l'activation du complément et la tryptase chez les patients présentant des RLP modérées à sévères ou récurrentes qui indiquent des réactions d'hypersensibilité.

Le DIS propose des recommandations et des instructions complètes relatives à l'obtention de kits d'échantillonnage afin de faciliter le prélèvement, le traitement, le conditionnement et l'envoi d'échantillons sanguins au service d'Immunologie clinique de Genzyme. Ce service est proposé gratuitement (voir rubrique 3.2.).

Prenez contact avec votre contact local Genzyme (voir page 8) ou la division service médical UE de Genzyme (eumedicalservices@genzyme.com) si vous avez des questions relatives aux kits d'échantillonnage d'anticorps ou d'autres questions relatives aux tests pour Myozyme.

## COORDONNÉES IMPORTANTES

- **Pour signaler un ou des effets indésirables et/ou une grossesse pendant l'utilisation de Myozyme :**

Prenez contact avec le service de Pharmacovigilance de Sanofi Belgium :

Téléphone : + (32)2 710 54 00

E-mail : [pharmacovigilance.belgium@sanofi.com](mailto:pharmacovigilance.belgium@sanofi.com)

De plus :

- **Notification des effets indésirables**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Myozyme à la division Vigilance de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps). La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/524.80.01, ou par email à l'adresse [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be) ».

- **Pour des questions relatives aux kits d'échantillonnage d'anticorps ou autres questions relatives aux tests pour Myozyme :**

Merci de prendre contact avec la division service médical de Genzyme Europe B.V. :

E-mail : [EUMedicalServices@genzyme.com](mailto:EUMedicalServices@genzyme.com)

- **Pour des informations médicales sur la maladie de Pompe ou sur Myozyme :**

Merci de prendre contact avec la division d'informations médicales de Genzyme Europe B.V. :

Téléphone : + (31)35 699 1499

Fax : + (31)35 699 1403

E-mail : [eumedinfo@genzyme.com](mailto:eumedinfo@genzyme.com)

Ou avec le service d'Informations médicales de Sanofi Belgium :

E-mail : [Medical\\_Info.Belgium@sanofi.com](mailto:Medical_Info.Belgium@sanofi.com)

Téléphone : + (32)2 710 54 00

Pour obtenir des informations complémentaires, vous pouvez consulter le site web [www.pompe.com](http://www.pompe.com)



# 1. Description des risques associés à Myozyme

Les risques pour la sécurité identifiés d'un traitement par Myozyme (alpha-glucosidase) comprennent entre autres l'apparition de réactions liées à la perfusion (RLP), notamment l'hypersensibilité et le choc anaphylactique pouvant engager le pronostic vital et/ou l'arrêt cardiaque, des réactions immunitaires, une réponse immunologique et l'insuffisance cardiorespiratoire aiguë consécutive à une rétention hydrique.

## 1.1. Réactions liées à la perfusion, notamment les réactions d'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques

Une RLP est définie comme étant tout effet indésirable (EI) qui survient pendant la perfusion ou dans les heures qui la suivent et qui est considéré comme potentiellement associé à l'administration du produit (Myozyme). Les événements associés qui surviennent pendant la période suivant la perfusion sont considérés comme des RLP selon l'avis de la personne qui les déclare. Le mécanisme exact des RLP n'est pas entièrement connu. Le Tableau 1 donne un aperçu des mécanismes possibles (1,2):

*Tableau 1. Mécanismes possibles des RLP, notamment l'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques*

- À médiation IgE
- À médiation IgG avec activation du complément
- Libération de cytokine avec mécanisme imprécis
- Mécanisme immunogène non spécifique
- Stimulation directe de mastocytes par un médicament qui libère de l'histamine

Dans les essais cliniques, des RLP sont apparues chez environ 50 % des patients présentant la forme infantile de la maladie de Pompe (c.-à-d. apparue dans la petite enfance) et traités par Myozyme (pendant une période de 52 semaines) et chez 28 % des patients présentant la forme tardive de la maladie de Pompe (et traités pendant une période de 18 mois). L'apparition de RLP n'est pas inattendue vu la présentation clinique de réactions immunogènes sur les protéines humaines recombinantes. Même si la majorité des réactions ont été considérées comme légères à modérées, certaines d'entre elles se sont avérées graves. Lors d'essais cliniques et de l'utilisation commerciale, certains patients ont eu un choc anaphylactique et/ou un arrêt cardiaque pendant la perfusion de Myozyme, qui ont nécessité des mesures de maintien des fonctions vitales. Les réactions sont généralement survenues peu après le début de la perfusion. Les patients présentaient de multiples signes et symptômes, principalement de nature respiratoire, cardiovasculaire, œdémateuse et/ou cutanée (tableau 2).

**Tableau 2. Signes et symptômes observés des réactions d'hypersensibilité/réactions anaphylactiques**

RESPIRATOIRES	CARDIOVASCULAIRES	CUTANÉS	SYSTÈME NERVEUX	TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION
bronchospasme respiration sifflante arrêt respiratoire douleur respiratoire apnée stridor essoufflement diminution de la saturation en oxygène impression de gorge serrée	arrêt cardiaque hypotension bradycardie tachycardie cyanose vasoconstriction pâleur rougeur du visage hypertension	urticaire éruption cutanée érythème hyperhidrose	vertiges agitation mal de tête paresthésie	fièvre nausées froideur des mains et des pieds sensation de chaleur gêne thoracique douleur thoracique gonflement du visage œdème périphérique angioedème

En outre, des réactions récurrentes ont été observées chez certains patients traités par Myozyme, telles qu'un état grippal existant ou une combinaison de symptômes tels que fièvre, frissons, douleurs musculaires, douleurs articulaires, douleurs ou fatigue, qui sont apparus après la perfusion et ont généralement duré quelques jours.

Les patients qui ont développé des RLP (et en particulier des réactions anaphylactiques) doivent être traités avec prudence lorsque Myozyme est à nouveau administré. Pour de plus amples informations et des conseils relatifs au contrôle de la perfusion, voir rubrique 2. Pour en savoir plus sur la préparation, l'administration et la conservation de Myozyme, voir les annexes 1, 2 et 3 respectivement.

Le Tableau 3 présente une liste de patients ayant un risque accru de complications de RLP.

**Tableau 3. Patients présentant un risque accru de complications de RLP**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients avec toute maladie sous-jacente aiguë accompagnée de fièvre</li> <li>• Patients avec maladie de Pompe gravement avancée (qui peut avoir compromis la fonction cardiaque et respiratoire, les soumettant à un risque accru de complications graves d'effets indésirables liés à la perfusion).</li> <li>• Patients qui développent des anticorps IgE dirigés contre Myozyme (avec un risque accru d'apparition d'anaphylaxie et de graves réactions d'hypersensibilité).</li> <li>• Patients à qui Myozyme a été administré à des vitesses de perfusion supérieures.</li> <li>• Patients qui présentent la forme infantile de la maladie de Pompe et ont développé des titres élevés d'anticorps IgG.</li> <li>• Patients qui ont déjà développé des RLP.</li> <li>• Patients qui ont interrompu temporairement le traitement par Myozyme (par exemple pendant une grossesse).</li> </ul>
--

## 1.2. Réactions immunitaire

De graves réactions cutanées et systémiques à médiation immunitaires ont été signalées chez certains patients traités par Myozyme (<1/100 à  $\geq$ 1/1000). Le mécanisme des réactions immunitaires peut être le dépôt de complexes immuns circulants de taille moyenne dans les tissus et l'endothélium vasculaire, entraînant une inflammation et une série hétérogène de signes et symptômes cliniques tels que glomérulonéphrite, hématurie, protéinurie, exanthème papuleux, éruptions de type purpura, arthrite, sérosite et vascularite (3,4).

Les réactions sont spontanément résolutive et se développent habituellement dans les 7 à 10 jours suivant la perfusion d'antigène, à commencer par une série de symptômes grippaux : fièvre, douleurs musculaires, douleurs articulaires et éruption cutanée. Le rétablissement clinique intervient généralement après 7 à 28 jours.

De graves réactions cutanées, dont des lésions cutanées ulcéreuses et nécrosantes, immunitaires potentielles, ont été signalées avec Myozyme. Une biopsie cutanée prélevée chez un patient a montré un dépôt d'anticorps anti-rhGAA dans la lésion.

Des réactions systémiques immunitaires ont été observées avec Myozyme, notamment des réactions potentiellement médiées par des complexes immuns de type III. Ces réactions sont apparues entre les premières semaines et jusqu'à 3 ans après le début des perfusions de Myozyme.

Le syndrome néphrotique a été observé chez certains patients atteints de la maladie de Pompe et traités par Myozyme qui présentaient des titres élevés d'anticorps IgG ( $\geq$  102 400). Chez ces patients, une biopsie rénale a mis en évidence le dépôt de complexe immun. L'état des patients s'est amélioré après l'arrêt du traitement.

**Recommandation :** Il est conseillé d'effectuer une analyse d'urine périodique chez les patients présentant des titres élevés d'anticorps IgG.

Les patients doivent être suivis pour le développement de réactions systémiques immunitaires. Si des réactions immunitaires surviennent, il faut envisager d'interrompre l'administration de Myozyme et instaurer un traitement médical approprié. Il faut peser les risques et bénéfices d'une nouvelle administration de Myozyme après une réaction immunitaire. Myozyme a pu être réadministré avec succès chez certains patients qui ont continué à recevoir Myozyme sous contrôle clinique strict.

## 1.3. Immunogénicité

En qualité de protéine thérapeutique, Myozyme a le potentiel de provoquer une réponse immunitaire par la fabrication d'anticorps dirigés contre l' $\alpha$ -glucosidase acide humaine recombinante (anticorps IgG anti-rhGAA et anticorps IgE anti-rhGAA) (5).

### 1.3.1. Anticorps IgG anti-rhGAA, notamment les anticorps inhibiteurs

Dans les essais cliniques, la majorité des patients atteints de la maladie de Pompe, qu'il s'agisse de la forme infantile ou de la forme tardive, ont généralement développé des anticorps IgG anti- $\alpha$ -glucosidase dans les 3 mois qui ont suivi le début du traitement (6,7). Une proportion comparable de patients traités après la mise sur le marché ont

développé des anticorps IgG anti-rhGAA. Une tendance a été observée chez les patients ayant développé la maladie durant l'enfance (la forme infantile de la maladie de Pompe) et traités par une dose supérieure (40 mg/kg) de Myozyme : ils ont développé des titres plus élevés d'anticorps IgG et davantage de RLP.

**Recommandation :** Les patients doivent être régulièrement suivis pour détecter la formation d'anticorps IgG.

On a constaté que certains patients qui développent des titres élevés et persistants d'anticorps IgG, notamment les patients CRIM-négatifs (Cross Reactive Immunologic Material [patients chez qui aucune protéine AGA endogène n'a été détectée par l'analyse du Western blot], peuvent connaître une moindre efficacité clinique du traitement par Myozyme. L'origine d'une faible réponse clinique chez ces patients semble être multifactorielle.

Certains patients traités par Myozyme lors d'essais cliniques et/ou de l'utilisation commerciale ont été testés positifs à l'effet inhibiteur de l'activité enzymatique et/ou à l'absorption. La pertinence clinique de l'inhibition in vitro n'est pas clairement établie. Dans le cadre de l'étude de la forme infantile et tardive de la maladie de Pompe, les patients présentant une inhibition de l'absorption positive présentaient généralement des titres plus élevés d'anticorps IgG que les patients qui étaient négatifs à l'inhibition de l'absorption. À ce jour, aucune relation n'a été établie entre le statut d'inhibition et les effets indésirables. Les effets du développement d'anticorps inhibiteurs sur la sécurité et l'efficacité de Myozyme à long terme ne sont pas entièrement connus.

Voir la rubrique 3.1.1 pour les tests des anticorps IgG et inhibiteurs.

### 1.3.2. Anticorps IgE anti-rhGAA

Certains patients traités par Myozyme et évalués lors d'essais cliniques et après la mise sur le marché, dont certains ont développé une anaphylaxie, ont eu un résultat positif lors de la recherche d'anticorps IgE alpha-αglucosidase spécifiques.

Les tests ont généralement été réalisés pour des RLP modérées, graves ou récurrentes indiquant des réactions d'hypersensibilité. Des tests cutanés, une mesure plus sensible visant à détecter les anticorps IgE, ont également été réalisés chez/sur certains patients. Tous les patients se sont entièrement remis des réactions d'hypersensibilité. Certains patients ont pu reprendre leur traitement par Myozyme avec succès, à une vitesse de perfusion moins rapide et à une dose initiale plus faible (conformément aux directives de désensibilisation), et ont pu poursuivre le traitement sous contrôle clinique strict. Les patients qui développent des anticorps IgE dirigés contre l'alpha αglucosidase présentent un risque accru d'apparition de RLP et/ou de réactions anaphylactiques.

**Recommandation :** Les patients qui développent des anticorps IgE doivent être suivis de plus près pendant l'administration de Myozyme vu qu'ils présentent un risque accru d'apparition de RLP et/ou de réactions anaphylactiques.

## 1.4. Risques associés à l'immunomodulation concomitante

Les patients atteints de la maladie de Pompe présentent le risque de développer des infections respiratoires consécutives aux effets progressifs de la maladie sur les muscles respiratoires. Des agents immunosuppresseurs ont été administrés à quelques patients lors d'un essai expérimental en vue de réduire ou de prévenir le développement d'anticorps anti-alpha alglucosidase. Des infections respiratoires fatales et menaçant le pronostic vital ont été observées chez certains de ces patients. C'est pourquoi le traitement de patients atteints de la maladie de Pompe par des agents immunosuppresseurs peut augmenter davantage encore le risque de développer des infections respiratoires graves et la prudence s'impose.

## 1.5. Insuffisance cardiorespiratoire aiguë associée à une rétention hydrique

Les patients pédiatriques avec hypertrophie cardiaque sous-jacente présentent un risque. Les patients atteints d'une maladie sous-jacente aiguë au moment de la perfusion de Myozyme peuvent présenter un risque accru d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë. Plusieurs cas de rétention hydrique ont été signalés.

Des cas d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë nécessitant une intubation et un soutien inotrope ont été observés jusqu'à 72 heures après la perfusion de Myozyme chez certains patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe avec hypertrophie cardiaque sous-jacente, pouvant être associée à une rétention hydrique en cas d'administration intraveineuse de Myozyme.

### Points principaux

- Des RLP peuvent survenir pendant la perfusion ou dans les heures qui suivent. Des réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques, dont certaines sont à médiation IgE, ont été signalées et sont généralement survenues pendant ou juste après le début de la perfusion de Myozyme.
- Des réactions immunitaires ont été signalées dans certains cas, dont des réactions cutanées et systémiques graves.
- Vu que Myozyme est une protéine thérapeutique, il ne faut pas exclure la possibilité d'une réaction immunologique. Les anticorps IgG dirigés contre l'alpha-alglucosidase se développent généralement dans les 3 mois qui suivent le début du traitement.
- Les patients doivent être régulièrement suivis pour détecter la formation d'anticorps IgG.
- Certains patients traités par Myozyme et évalués, et dont certains ont développé une anaphylaxie, ont eu un résultat positif lors de la recherche d'anticorps IgE alpha-alglucosidase spécifiques.
- Les patients qui développent des anticorps IgE doivent être suivis de plus près pendant l'administration de Myozyme vu qu'ils présentent un risque accru d'apparition de RLP et/ou de réactions anaphylactiques.

## 2. Traitement clinique des risques identifiés (2,8–14)

### 2.1. Avant la perfusion

Avant d'instaurer un TES par Myozyme (alpha-glucosidase), il faut tenir compte de la problématique médicale sous-jacente complexe de la maladie de Pompe. Les patients atteints d'une maladie sous-jacente aiguë au moment de la perfusion de Myozyme présentent un risque accru de développer des RLP. Avant d'administrer Myozyme, il faut être particulièrement attentif à l'état clinique du patient. Tous les patients doivent être évalués sur le plan clinique avant chaque perfusion de Myozyme pour exclure des maladies aiguës ou sous-jacentes.

Il faut prêter une attention particulière aux possibles effets à court et long terme de l'utilisation répétée et de longue durée de corticostéroïdes, d'antihistaminiques et d'antipyrétiques, surtout chez les patients pédiatriques. Les recommandations posologiques pour ces traitements doivent être conformes aux résumés des caractéristiques des produits (RCP) respectifs.

#### Prétraitement de patients ayant déjà présenté des réactions d'hypersensibilité à médiation IgE

- **L'utilisation d'antihistaminiques en prétraitement n'est pas conseillée chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité à médiation IgE.**

Les antihistaminiques masquent les symptômes précoces d'une réaction d'hypersensibilité (réaction cutanée), rendant difficile pour l'équipe qui administre la perfusion de reconnaître les premiers signaux d'urgence et la nécessité de réduire la vitesse de perfusion et/ou d'intervenir autrement. De plus, dans ces cas où de l'histamine est libérée en grande quantité, l'administration d'antihistaminiques après la libération ou en prémédication ne sera plus totalement efficace pour traiter les réactions anaphylactiques (13).

- **L'exposition à des bêtabloquants peut aggraver les réactions anaphylactiques et constitue une contre-indication relative** si un patient présente un risque d'anaphylaxie. Les bêtabloquants constituent également une contre-indication relative pour l'administration d'épinéphrine/adrénaline (10,11,14).

### 2.2. Pendant la perfusion de Myozyme

Toutes les recommandations sont données à titre indicatif exclusivement. La décision finale concernant le traitement de patients individuels incombe au médecin traitant.

#### 2.2.1. Vitesse de perfusion conseillée

- Il est conseillé que la vitesse de perfusion initiale de Myozyme ne dépasse pas 1 mg/kg/heure. La vitesse de perfusion peut être augmentée de 2 mg/kg/heure toutes les 30 minutes, après avoir constaté que le patient tolère la vitesse de perfusion, jusqu'à la vitesse de perfusion maximale conseillée de 7 mg/kg/heure. Il faut mesurer les fonctions vitales au terme de chaque étape. La prudence s'impose pour les patients ayant manifesté des RLP lorsque Myozyme est à nouveau administré.

- Si la RLP s'avère associée à la vitesse, la ou les modifications suivantes sont proposées pour augmenter progressivement la vitesse de perfusion :
  - diminuez la vitesse de perfusion maximale et/ou
  - prolongez de 15 à 30 minutes chaque niveau transitoire de vitesse de perfusion.

### 2.2.2. Réactions légères à modérées<sup>1</sup> (2,8,9)

- Ralentissez la perfusion jusqu'à la moitié de la vitesse ou arrêtez temporairement la perfusion jusqu'à l'amélioration ou la disparition des symptômes.
  - Si les symptômes disparaissent, reprenez la perfusion à la moitié de la vitesse à laquelle les RLP sont apparues pendant 30 minutes, puis augmentez la vitesse de perfusion de 50 % pendant 15 à 30 minutes.
  - Si les symptômes ne reviennent pas, augmentez la vitesse de perfusion jusqu'à la vitesse à laquelle la ou les RLP sont apparues et envisagez de continuer à augmenter progressivement la vitesse jusqu'à la vitesse maximale.
- Si les symptômes persistent malgré l'arrêt temporaire de la perfusion, il est proposé que le médecin traitant attende au moins 30 minutes de plus pour que les symptômes de la RLP disparaissent avant de décider d'arrêter la perfusion pour le reste de la journée.

#### Exemple :

Si le patient présente une ou plusieurs RLP légères à modérées à une vitesse de perfusion de 5 mg/kg/heure, diminuez la vitesse de perfusion jusqu'à 2,5 mg/kg/heure ou arrêtez temporairement la perfusion et attendez que les symptômes disparaissent.

Si les symptômes disparaissent, administrez la perfusion à une vitesse de 2,5 mg/kg/heure pendant 30 minutes. Si c'est bien toléré, augmentez la vitesse de perfusion à 3,75 mg/kg/heure pendant au moins 15 à 30 minutes.

Si c'est bien toléré, augmentez la vitesse de perfusion à 5 mg/kg/heure pendant 15 à 30 minutes.

Si c'est bien toléré, augmentez la vitesse de perfusion jusqu'à la vitesse de perfusion maximale recommandée de 7 mg/kg/heure et administrez le reste de la perfusion à cette vitesse si elle est bien tolérée.

Il faut mesurer les fonctions vitales au terme de chaque étape.

---

<sup>1</sup> Ces définitions servent de guide et se fondent exclusivement sur la terminologie standard v3.1.1. du SDTM (Study Data Tabulation Model [modèle de tableau de données d'études]) du CDSIC (Clinical Data Interchange Standards Consortium [consortium pour les normes d'échange de données cliniques]). L'évaluation de la gravité générale est laissée à l'appréciation du médecin traitant :

**Léger :** Un type d'EI qui est habituellement de nature transitoire et ne nécessite qu'une intervention thérapeutique ou un traitement minimal. En général, l'événement n'entrave pas les activités usuelles de la vie quotidienne.

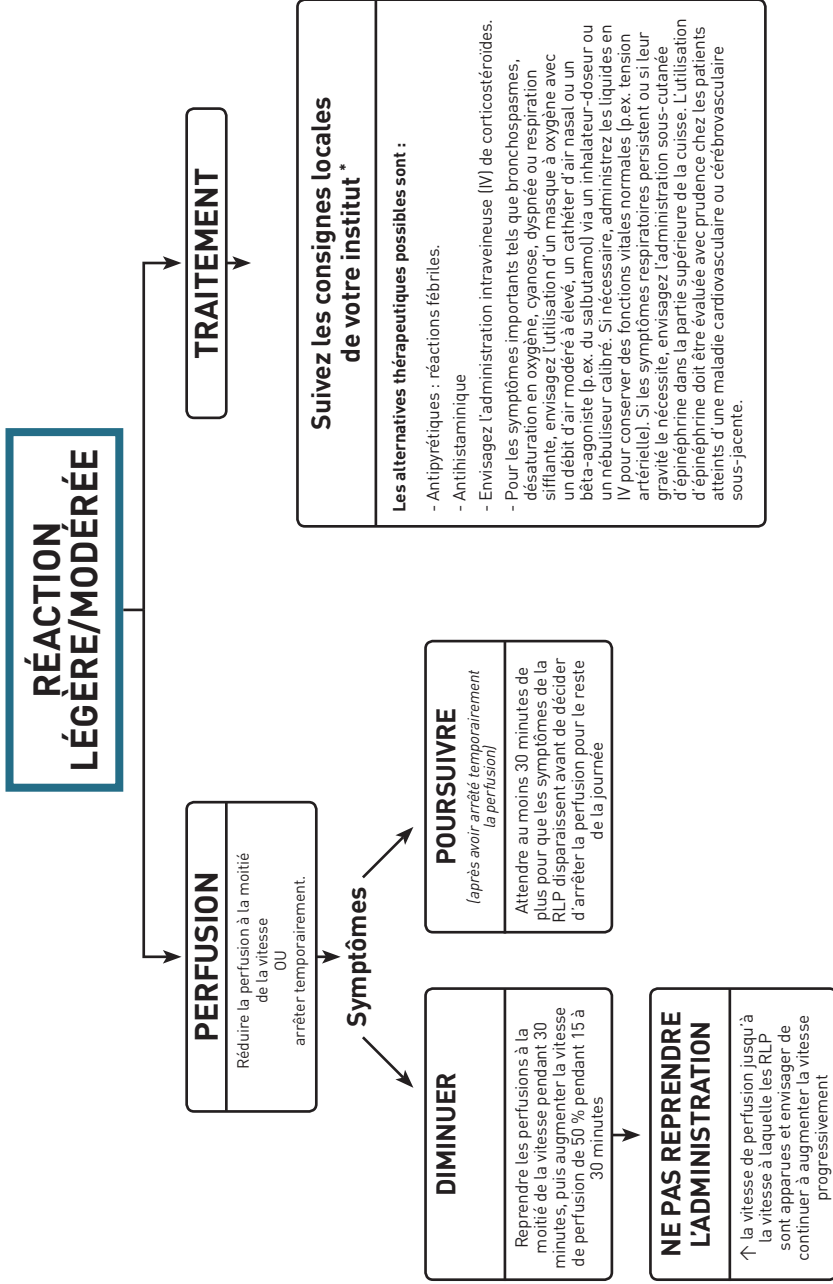
**Modéré :** Un type d'EI qui est généralement soulagé avec une intervention thérapeutique spécifique supplémentaire. L'événement entrave les activités usuelles de la vie quotidienne, occasionnant un désagrément, mais il ne présente pas de risque important ou persistant de lésion pour le participant à l'étude.

## Recommandations pour le traitement des réactions légères à modérées

- Administrez des antipyrétiques pour les réactions fébriles.
- Administrez une dose d'antihistaminique [bloqueur H1] adaptée à l'âge.
- Envisagez l'administration intraveineuse (IV) de corticostéroïdes.
- Pour les symptômes importants tels que bronchospasmes, désaturation en oxygène, cyanose, dyspnée ou respiration sifflante, envisagez l'utilisation d'un masque à oxygène avec un débit d'air modéré à élevé, un cathéter d'air nasal ou un bêta-agoniste (p.ex. du salbutamol) via un inhalateur-doseur ou un nébuliseur calibré.
- Si les symptômes respiratoires persistent ou si leur gravité le nécessite, envisagez l'administration sous-cutanée d'épinéphrine dans la partie supérieure de la cuisse. L'utilisation d'épinéphrine doit être évaluée avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire sous-jacente.
- Si nécessaire, administrez les liquides en IV pour conserver des fonctions vitales normales (p.ex. tension artérielle).



Illustration 1. Traitement clinique des réactions légères à modérées



\*Les contre-indications doivent toujours être évaluées par rapport au bénéfice ou à la nécessité d'utiliser l'épinéphrine comme mesure vitale en cas de réactions anaphylactiques menaçant le pronostic vital.

### 2.2.3. Réactions graves<sup>2</sup> : réactions d'hypersensibilité/réactions anaphylactiques, notamment choc anaphylactique et réaction d'hypersensibilité à médiation IgE <sup>[9,10,14]</sup>



Des graves réactions d'hypersensibilité ont été observées chez certains patients pendant une perfusion de Myozyme, notamment des réactions anaphylactiques menaçant le pronostic vital, dont certaines étaient à médiation IgE. Pendant la perfusion de Myozyme, certains patients ont eu un choc anaphylactique et/ou un arrêt cardiaque qui ont nécessité des mesures de maintien des fonctions vitales. Des mesures de soutien médical doivent être disponibles lorsque Myozyme est administré, notamment un **dispositif de réanimation**.

- Les réactions anaphylactiques menacent souvent le pronostic vital et surviennent soudainement quelques minutes voire quelques heures après le début de la perfusion. Même lorsque ces réactions sont initialement légères, il ne faut pas exclure la possibilité d'une progression vers une évolution grave, voire irréversible. En raison du risque de graves réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques, un soutien médical adapté, notamment un dispositif de réanimation, doit être disponible lorsque Myozyme est administré.
- La détection précoce de signes et symptômes d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques peut contribuer au traitement efficace des patients et prévenir des conséquences potentiellement graves ou irréversibles.
- Il est important de reconnaître le phénomène allergique à temps afin de pouvoir interrompre la perfusion, diminuer la vitesse et/ou instaurer des interventions correctives.
- Il faut peser les risques et bénéfices d'une nouvelle administration de Myozyme après une réaction anaphylactique ou une grave réaction d'hypersensibilité. Myozyme a pu être réadministré à certains patients qui ont continué à recevoir Myozyme sous contrôle clinique strict. S'il est décidé de réadministrer le produit, il faut prendre des mesures de précaution particulières et s'assurer de la disponibilité de mesures de réanimation adaptées.

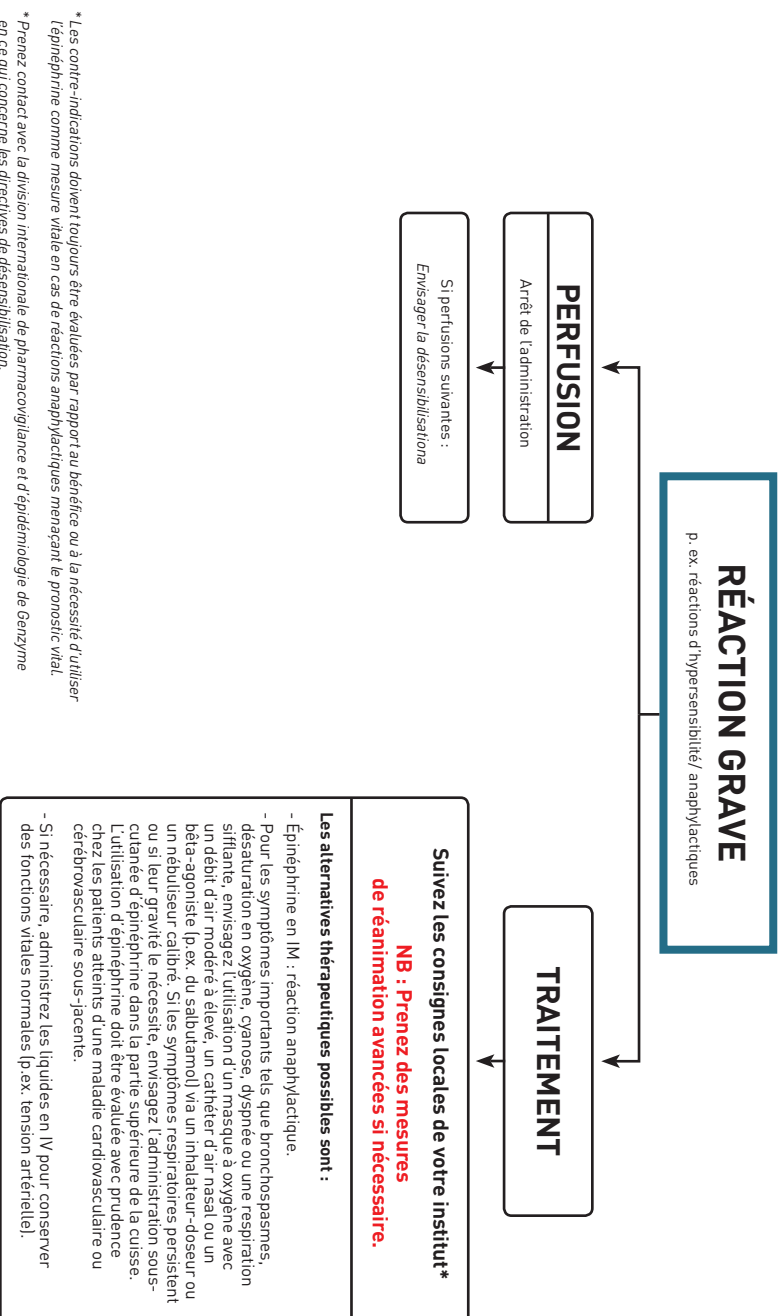
---

<sup>2</sup> Cette définition sert de guide et se fonde exclusivement sur la terminologie standard v3.1.1. du SDTM (Study Data Tabulation Model [modèle de tableau de données d'études]) du CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium [consortium pour les normes d'échange de données cliniques]). L'évaluation de la gravité générale est laissée à l'appréciation du médecin traitant :

**Grave :** Un type d'El qui ne permet pas de poursuivre les activités usuelles de la vie quotidienne a une influence considérable sur l'état clinique ou peut nécessiter une intervention thérapeutique intense.

## Recommandations pour le traitement des réactions graves

- Il faut envisager l'arrêt immédiat de l'administration de Myozyme et instaurer un traitement médical approprié, comme décrit ci-après.
  - L'administration d'épinéphrine en IM [intramusculaire] dans la partie supérieure de la cuisse est généralement indiquée en cas de réactions anaphylactiques menaçant le pronostic vital. En général, il faut cependant prêter une attention particulière aux contre-indications de l'usage d'épinéphrine. Les contre-indications doivent toujours être évaluées par rapport au bénéfice ou à la nécessité d'utiliser l'épinéphrine comme mesure vitale en cas de réactions anaphylactiques menaçant le pronostic vital. Pour des informations détaillées, veuillez consulter le RCP de l'épinéphrine.
  - Pour les symptômes importants tels que bronchospasmes, désaturation en oxygène, cyanose, dyspnée ou respiration sifflante, envisagez l'utilisation d'un masque à oxygène avec un débit d'air modéré à élevé, un cathéter d'air nasal ou un bêta-agoniste (p.ex. du salbutamol) via un inhalateur-doseur ou un nébuliseur calibré.
  - Si nécessaire, administrez les liquides en IV pour conserver des fonctions vitales normales (p.ex. tension artérielle). Envisagez l'administration IV de corticostéroïdes. Des agents et presseurs alpha-adrénergiques avec action bêta-adrénergique inexistante ou minimale doivent être envisagés pour maximiser l'effet inotrope et minimiser l'effet chronotrope chez les patients avec cardiomyopathie hypertrophique.
  - Prenez des mesures de réanimation avancées si nécessaire.
- Si on l'estime nécessaire chez les patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité à médiation IgE, il faut initier les perfusions suivantes avec une procédure de désensibilisation, le plus souvent sans prétraitement.
- Des instructions détaillées pour les procédures de désensibilisation seront mises à la disposition du médecin traitant sur demande. Prenez contact avec la division internationale de pharmacovigilance et d'épidémiologie de Genzyme en ce qui concerne les directives de désensibilisation. Vous pouvez trouver leurs coordonnées dans **COORDONNÉES IMPORTANTES**.
- Les recommandations reprises dans ce document pour le traitement de patients IgE-positifs ne sont données qu'à titre de lignes directrices. La décision finale concernant le traitement de patients individuels incombe au médecin traitant.



\* Les contre-indications doivent toujours être évaluées par rapport au bénéfice ou à la nécessité d'utiliser l'épinéphrine comme mesure vitale en cas de réactions anaphylactiques menaçant le pronostic vital.

\* Prenez contact avec la division internationale de pharmacovigilance et d'épidémiologie de Genzyme en ce qui concerne les directives de désensibilisation.

## 2.3. Observation post-perfusion

Pour leur sécurité, il est conseillé de mettre les patients en observation avec du personnel médical qui connaît la maladie de Pompe et les réactions possibles à Myozyme, tant pendant qu'après chaque perfusion intraveineuse de Myozyme. Durant les essais cliniques, les patients ont été suivis pendant 2 heures après la fin de la perfusion de Myozyme. La durée appropriée de l'observation post-perfusion est déterminée par le médecin traitant en fonction de l'état clinique et des antécédents de perfusion de chaque patient.

## 3. Tests

### 3.1. Description (tableau 4)

#### 3.1.1. Programme de surveillance immunitaire : Recherche d'anticorps IgG, notamment les anticorps inhibiteurs

Lors des essais cliniques, la majorité des patients ont développé des anticorps IgG anti-alpha alglucosidase, le plus souvent dans les 3 mois suivant le début du traitement (6,7,15). Selon les prévisions, une telle séroconversion intervient chez la majorité des patients traités par Myozyme (alpha alglucosidase). Le développement d'anticorps dirigés contre les protéines recombinantes est bien connu et a été mis en évidence dans d'autres TES (5). Une tendance à développer des titres plus élevés d'anticorps IgG a été observée chez les patients qui ont la forme infantile de la maladie de Pompe et ont été traités avec une dose supérieure. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre l'apparition de RLP et le moment de la formation d'anticorps IgG. L'effet du développement d'anticorps sur la sécurité et l'efficacité de l'alpha alglucosidase à long terme n'est pas entièrement connu.

Lors des essais cliniques, les échantillons qui ont été testés positifs aux anticorps IgG anti-rhGAA ont également été testés pour l'inhibition in vitro, tant par une activité enzymatique que par un test d'absorption cellulaire. Après la mise sur le marché, des tests ont également été réalisés chez des patients qui montraient une détérioration clinique et/ou devaient être ventilés de manière invasive. La pertinence clinique de la formation d'anticorps inhibiteurs chez les patients traités par Myozyme n'a pas été établie. Chez les enfants CRIM-négatifs (patients chez qui aucune protéine AGA endogène n'a été détectée par l'analyse du Western blot), une réduction de l'efficacité clinique a été observée en présence de titres élevés persistants d'anticorps IgG avec activité inhibitrice(16–18).

Pour mesurer l'inhibition de l'activité enzymatique de la rhGAA par les anticorps présents dans le sérum du patient, les échantillons des patients, dont le pourcentage d'inhibition était supérieur à 20 % dans n'importe quelle dilution du sérum, étaient considérés comme positifs en cas de dosage des anticorps inhibiteurs (activité enzymatique). Un dosage basé sur la cytométrie en flux a été développé pour évaluer si les anticorps du patient interfèrent avec l'absorption de rhGAA par les cellules fibroblastiques humaines en culture. Les échantillons présentant une inhibition de l'absorption enzymatique supérieure à 20 % dans deux dilutions de sérum ou plus ont été considérés positifs à ce moment-là par le test de cytométrie en flux sur cellules. Les patients sont considérés positifs à l'inhibition de l'absorption s'ils montrent une activité positive en cas de dilution  $>1/20$  à un seul ou plusieurs moments.

Dans le cadre de la surveillance de la sécurité post-AMM, Genzyme a mis en place un programme de surveillance immunitaire pour Myozyme afin de déterminer l'ampleur de la formation d'anticorps anti-Myozyme en vue de comprendre les conséquences cliniques éventuelles. Pour l'heure, il n'existe pas de tests pour les anticorps anti-alpha alglucosidase sur le marché. Mais Genzyme fournit le service pour réaliser ce test. Prenez contact avec votre représentant local Genzyme ou avec la division service médical de Genzyme par e-mail à l'adresse [EUMedicalServices@genzyme.com](mailto:EUMedicalServices@genzyme.com) pour en savoir plus sur les tests et recevoir un kit d'échantillonnage. Voir la rubrique 3.2 pour le prélèvement, le traitement, le conditionnement et l'envoi d'échantillons sanguins.

### Recommandation :

- Les titres d'anticorps IgG doivent être suivis régulièrement.
- Les patients traités sont testés régulièrement au niveau de l'inhibition de l'absorption et de l'activité enzymatique lorsqu'ils manifestent une baisse du bénéfice clinique, et ce malgré la poursuite du traitement par Myozyme.
- Au début du traitement, il est vivement conseillé de prélever un échantillon de sérum avant d'administrer la première perfusion.

### 3.1.2. Tests immunologiques pour les réactions à la perfusion :

#### Tests d'IgE, de tryptase sérique et d'activation du complément

Les tests ont généralement été réalisés pour des RLP modérées, graves ou récurrentes indiquant des réactions d'hypersensibilité. Certains patients évalués, dont certains ont fait une anaphylaxie, ont été testés positifs aux anticorps IgE alpha alglucosidase spécifiques.

Certains patients ont repris le traitement par Myozyme avec succès, en utilisant une vitesse de perfusion moins rapide et/ou une dose initiale plus faible, sous contrôle clinique strict..

**Recommandation :** Pour mieux caractériser le mécanisme possible des RLP, des échantillons doivent être prélevés pour les tests sur l'activation du complément et la tryptase sérique 1 à 3 heures après le début de la réaction à la perfusion. Des échantillons pour les tests d'IgE doivent être prélevés au moins 72 heures après la fin de la perfusion.

Prenez contact avec votre représentant local Genzyme ou avec la division service médical de Genzyme par e-mail à l'adresse [EUMedicalServices@genzyme.com](mailto:EUMedicalServices@genzyme.com) pour en savoir plus sur les tests et recevoir un kit d'échantillonnage. Voir la rubrique 3.2 pour le prélèvement, le traitement, le conditionnement et l'envoi d'échantillons sanguins.

### 3.1.3. Tests cutanés <sup>[11,12]</sup>

Selon l'avis du médecin traitant, des tests cutanés peuvent être réalisés chez des patients qui manifestent une RLP répondant aux critères suivants (tableau 4) :

- Réaction liée à la perfusion qui suggère une réaction à médiation IgE, avec symptômes persistants tels que bronchospasmes, hypotension et/ou urticaire nécessitant une intervention OU certains autres signes ou symptômes que le médecin traitant considère (comme étant) pertinents.
- Les tests cutanés peuvent constituer un autre prédicteur de réactions à médiation IgE et peuvent être recommandés pour confirmer les résultats d'IgE.

Si la décision de réaliser des tests cutanés est prise, il est conseillé de différer la perfusion de Myozyme jusqu'à ce que le test cutané ait été réalisé et que les résultats aient été évalués par le médecin traitant.

**Remarque :** Certains médicaments (p.ex. les antihistaminiques, les médicaments adrénergiques) peuvent interférer avec les résultats des tests. Préalablement aux tests cutanés, il faut évaluer le traitement du patient pour vérifier s'il peut ou non interférer avec les résultats des tests.

Il est recommandé de faire réaliser des tests cutanés par un allergologue dûment formé ou du personnel médical formé aux tests d'allergie cutanée et de réaliser les tests au moins 48 heures après la perfusion de Myozyme, et de préférence > 3 semaines après un épisode anaphylactique consécutif à une désensibilisation préalable.

La procédure comprend uniquement le test de piquûre/ponction. Si le test de piquûre/ponction est négatif, un test intradermique peut se justifier. Le test porte sur Myozyme et comprend des contrôles positifs et négatifs. Des instructions détaillées concernant les procédures des tests cutanés seront mises à la disposition du médecin traitant sur demande. Prenez contact avec la division internationale de pharmacovigilance et d'épidémiologie de Genzyme en ce qui concerne les directives sur les procédures des tests cutanés. Vous pouvez trouver leurs coordonnées dans **COORDONNÉES IMPORTANTES**.

#### **3.1.4. Tests du complexe immun circulant**

Si un patient présente des signes ou symptômes indiquant des réactions systémiques immunitaires au niveau de la peau et d'autres organes pendant l'administration d'alpha alglucosidase, des échantillons sériques sont prélevés pour évaluer les complexes immuns circulants. Les patients doivent être suivis pour la symptomatologie prolongée du complexe immun et des échantillons sériques supplémentaires doivent être prélevés pour évaluation le cas échéant. La poursuite des investigations relatives à une éventuelle maladie du complexe immun, notamment une biopsie des organes que l'on estime concernés (p. ex. la peau pour évaluer une vascularite et une biopsie rénale pour évaluer le dépôt de complexe immun dans la membrane basale glomérulaire), est laissée à l'appréciation du médecin traitant.

Les échantillons de référence et tous les échantillons ultérieurs traités en sérum congelé centrifugé peuvent être conservés congelés et envoyés ultérieurement si le centre traitant n'a pas encore reçu le kit d'échantillonnage. Il est conseillé de respecter scrupuleusement les instructions fournies car les échantillons mal étiquetés ou traités peuvent être inutilisables et fournir des résultats inexacts.



Tableau 4. Caractéristiques de l'immunologie clinique et des tests cutanés.

TEST <sup>a</sup>	INDICATION AVANT LE TEST	TYPE D'ÉCHANTILLON	FRÉQUENCE	MOMENT DU PRÉLÈVEMENT <sup>b</sup>
<b>Tests cutanés</b>	RLP qui indiquent une réaction à médiation IgE avec symptômes persistants ou pour confirmer les résultats d'IgE	Tests de piqûre/ponction	Ad hoc (après la RLP)	Au moins 48 heures après la perfusion et de préférence > 3 semaines après un épisode anaphylactique
<b>IgG<sup>c</sup></b>	Suivi de routine	Sérum congelé Sang entier (reçu dans les 24 heures après le prélèvement)	Suivi de routine	L'échantillon doit être prélevé avant la perfusion ou > 3 jours après la perfusion
<b>Anticorps IgG/inhibiteurs</b>	Réponse réduite au traitement ou absence d'effet	Sérum congelé Sang entier (reçu dans les 24 heures après le prélèvement)	Ad hoc (si nécessaire)	L'échantillon doit être prélevé avant la perfusion > 3 jours après la perfusion
<b>Anticorps IgG/IgE</b>	RLP modérées/graves ou récurrentes qui indiquent des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques	Sérum congelé Sang entier (reçu dans les 24 heures après le prélèvement)	Ad hoc (si nécessaire)	Avant la perfusion ou au moins > 3 jours après la perfusion
<b>Tryptase sérique</b>	RLP modérées/graves ou récurrentes qui indiquent des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques	Sérum congelé	Ad hoc (si nécessaire)	Réaction 1 à 3 heures après la perfusion
<b>Activation du complément</b>	RLP modérées/graves ou récurrentes qui indiquent des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques	Plasma EDTA (Éthylènediaminetetraacetic acid [acide éthylène diamine tétraacétique]) congelé	Ad hoc (si nécessaire)	Réaction 1 à 3 heures après la perfusion
<b>Complexe immun circulant et anticorps IgG</b>	Réactions indiquant des réactions systémiques immunitaires	Sérum congelé	Ad hoc (si nécessaire)	1 à 3 heures après la perfusion (tests réalisés sur l'échantillon d'IgG)

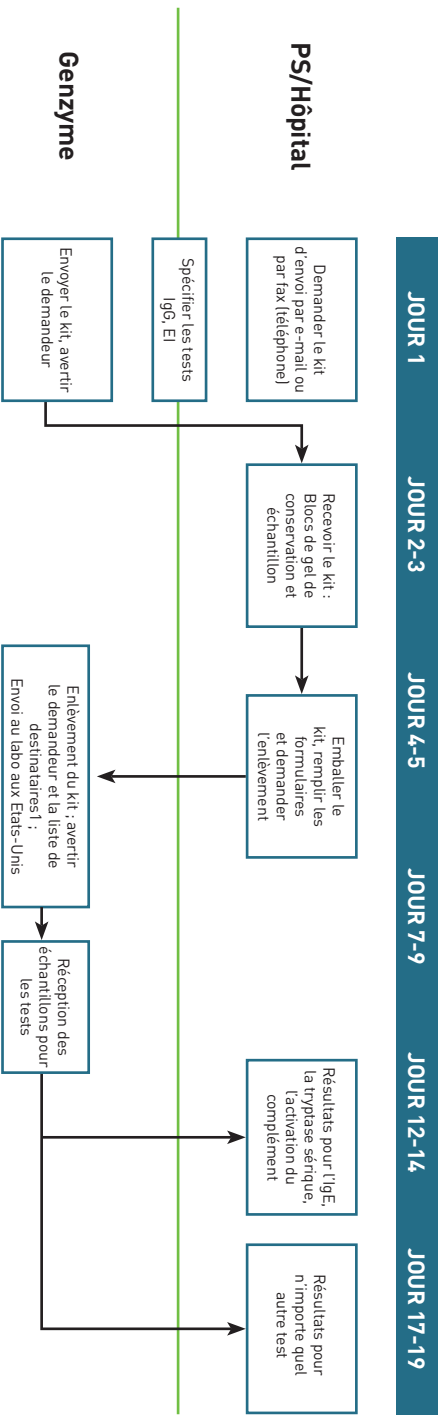
<sup>a</sup> Genzyme propose un service gratuit pour le prélèvement. Le traitement, le conditionnement et l'envoi d'échantillons sanguins à son laboratoire central. Ce service est valable pour tous les tests réalisés dans le cadre de l'investigation d'une RLP (notamment les anticorps IgE, les anticorps IgG, les anticorps inhibiteurs, l'activation du complément, le CIC et la tryptase sérique) et pour tous les échantillons cliniques en vue d'un contrôle de routine de l'IgG. Les tests cutanés sont généralement réalisés au niveau local.

<sup>b</sup> Enregistrer la date et l'heure à laquelle l'échantillon est prélevé <sup>c</sup> Si les résultats indiquent des titres élevés d'anticorps IgG, une analyse d'urine périodique est conseillée.

### 3.2. 3.2. Procédure pour réaliser les tests

Cette procédure est valable pour tous les tests réalisés dans le cadre de l'investigation d'une RLP (notamment les anticorps IgG, les anticorps IgE, les anticorps inhibiteurs, l'activation du complément, le CIC et la tryptase sérique) et pour tous les échantillons cliniques en vue de l'analyse et des rapports de routine postérieurs à l'autorisation de mise sur le marché (illustration 3).

*Illustration 3. Procédure pour réaliser les tests et établir les rapports pour les échantillons en ce qui concerne les effets indésirables et les échantillons pour l'évaluation routinière des anticorps après l'autorisation de mise sur le marché*



Délais estimés pour la réception des résultats :  
 5 jours ouvrables : IgE, tryptase sérique, activation du complément  
 10 jours ouvrables : tous les autres tests

Veuillez contacter la division service médical de Genzyme pour le prélèvement, le traitement, le conditionnement et l'envoi d'échantillons sanguins. Vous pouvez trouver leurs coordonnées dans **COORDONNÉES IMPORTANTES**.

## 4. Rapports des réactions suspectées

Il est important de déclarer les effets indésirables suspectés après l'autorisation du médicament. Cela permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de la santé de déclarer tous les effets indésirables suspectés à la division Pharmacovigilance de Sanofi Belgium ou via le système de déclaration national. Pour signaler des effets indésirables, reportez-vous aux coordonnées de la rubrique **COORDONNÉES IMPORTANTES**.

### Notification des effets indésirables

*Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Myozyme à la division Vigilance de l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps). La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotheapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/524.80.01, ou par email à l'adresse [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be) ».*

## 5. Grossesse et allaitement

L'utilisation de Myozyme® (alpha alglucosidase) chez la femme enceinte n'a pas été étudiée. Les seules données permettant d'évaluer les risques pour la procréation proviennent d'études non cliniques. Myozyme ne peut pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si son utilisation s'avère strictement nécessaire (RCP à la rubrique 4.6 Grossesse et allaitement).

L'alpha alglucosidase peut être excrétée dans le lait maternel. Vu qu'il n'existe pas de données sur les effets chez les nouveau-nés exposés à l'alpha alglucosidase via le lait maternel, il est conseillé d'arrêter l'allaitement en cas d'utilisation de Myozyme.

Il est nécessaire de signaler les informations que vous obtenez au sujet de l'exposition au médicament pendant la grossesse à la division internationale de pharmacovigilance et d'épidémiologie de Genzyme, et ce pour identifier des substances nocives au développement du fœtus. Inversement, les données relatives à l'exposition pendant la grossesse peuvent également déterminer que la toxicité fœtale d'un produit est limitée. Dans le cadre du recueil, de l'évaluation et du partage d'informations relatives à la sécurité pendant la grossesse, Genzyme suivra tous les cas de grossesse signalés afin de pouvoir disposer d'informations plus précises. Genzyme encourage les médecins et autres professionnels de la santé à signaler toutes les grossesses et issues de grossesse chez des patientes qui ont été exposées à Myozyme, que cette exposition soit ou non associée à un effet indésirable. Pour signaler des grossesses, reportez-vous aux coordonnées de la rubrique **COORDONNÉES IMPORTANTES**.

## 6. Registre de la maladie de Pompe

Les professionnels médicaux et de la santé sont encouragés à enregistrer les patients ayant un diagnostic de maladie de Pompe à l'adresse [www.PompeRegistry.com](http://www.PompeRegistry.com). Les données des patients sont enregistrées de manière anonyme dans ce registre. Le « Registre de la maladie de Pompe » vise à accroître les connaissances sur la maladie de Pompe et à suivre les patients et leur réponse au traitement enzymatique substitutif au fil du temps, dans le but ultime d'améliorer les résultats cliniques pour ces patients.

## 7. Références

1. Luskin AT, Luskin SS. Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes : Diagnostic et prise en charge. *Am J Ther.* 1996 Jui.;3(7):515–20.
2. Lenz H-J. Prise en charge et préparation pour les réactions à la perfusion et d'hypersensibilité. *Oncologue.* 2007 Mai;12(5):601–9.
3. Crespo MS. Processus du complexe immunitaire : Un mécanisme basé sur la phagocytose avec potentiel pro-inflammatoire. *Transfus Med Hemotherapy.* Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
4. Hiltz RE, Cupps TR. Vasculite cutanée. *Curr Opin Rheumatol.* 1994 Jan.;6(1):20–4.
5. Frost H. Effets indésirables à médiation d'anticorps de protéines recombinantes. *Toxicologie.* 2005 Apr 15;209(2):155–60.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Résultats cliniques après un traitement à long terme par alpha-glucosidase chez des nourrissons et des enfants atteints de la forme avancée de la maladie de Pompe. *Genet Med.* 2009 Mar;11(3):210–9.
7. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Le traitement précoce par alpha-glucosidase prolonge la survie à long terme des nourrissons atteints de la maladie de Pompe. *Pediatr Res.* 2009 Sep;66(3):329–35.
8. Miebach E. Prise en charge des réactions liées à la perfusion d'un traitement enzymatique substitutif dans une cohorte de patients atteints de mucopolysaccharidose. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009 Jan;47 Suppl 1:S100–6.
9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Deuxième colloque sur la définition et la prise en charge de l'anaphylaxie : rapport de synthèse--Deuxième colloque du National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network [Réseau de l'Institut national des allergies et maladies infectieuses/allergies alimentaires et anaphylaxie] *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):391–7.
10. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. Diagnostic et prise en charge du paramètre pratique de l'anaphylaxie : mise à jour 2010. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):477–80.e1–42.
11. Lockey R. Déclaration de position académique : inhibiteurs adrénergiques, immunothérapie allergénique et tests cutanés.
12. Bernstein IL, Storms WW. Paramètres pratiques pour les tests diagnostiques d'allergie. Groupe de travail conjoint sur les paramètres pratiques pour le diagnostic et le traitement de l'asthme. L'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology [académie américaine de l'allergie, de l'asthme et de l'immunologie] et l'American College of Allergy, Asthma and Immunology [collège américain de l'allergie, de l'asthme et de l'immunologie]. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
13. Vervloet D, Durham S. L'ABC des allergies : Réactions indésirables aux médicaments *BMJ.* 1998 May 16;316(7143):1511–4.

14. Bernstein L, Et.al. Prise en charge de l'hypersensibilité médicamenteuse : un paramètre pratique. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 1999;83(6):665–700.
15. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. [Alpha] glucosidase acide humaine recombinante : bénéfices cliniques majeurs pour la forme infantile de la maladie de Pompe. *Neurologie.* 2007 Jan 9;68(2):99–109.
16. Kishnani PS, Nicolino M, Voit t<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Rogers RC, Tsai AC-H, Waterson J, et al. L'alpha glucosidase acide humaine recombinante à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois dans la forme infantile de la maladie de Pompe. *J Pediatr.* 2006 Jul;149(1):89–97.
17. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArmey SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Le statut du matériel immunologique à activité croisée affecte les résultats thérapeutiques des nourrissons atteints de la maladie de Pompe. *Mol Genet Metab.* 2010 Jan;99(1):26–33.
18. Genzyme, données internes enregistrées.

## 8. Annexes

### Annexe 1. Préparation de Myozyme

Utilisez la technique aseptique pendant la préparation.

Les éléments suivants sont nécessaires à la préparation et à l'administration de Myozyme® (alpha alglucosidase).

- Quantité de flacons de Myozyme nécessaires en fonction de la dose du patient
- Kit pour administration intraveineuse avec un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéinique
- Eau stérile pour préparations injectables, pour reconstitution
- Chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, pour dilution
- Seringues pour la reconstitution et la dilution
- Aiguilles d'un diamètre ne dépassant pas 20 G pour la reconstitution et la dilution
- Matériel supplémentaire selon le protocole de l'établissement



**Remarque :** Il ne faut pas utiliser d'aiguilles filtrantes pour la préparation de Myozyme.

1. Déterminez le nombre de flacons qu'il faut reconstituer en fonction du poids du patient et de la dose recommandée de 20 mg/kg. Arrondir au flacon entier le plus proche. Prendre le nombre de flacons nécessaires dans le réfrigérateur et les laisser atteindre la température ambiante avant de reconstituer. Les flacons atteindront la température ambiante en une trentaine de minutes.

#### Calcul de la dose :

Poids du patient (kg) x dose (mg/kg) = dose du patient (en mg)

Dose du patient (en mg) ÷ 50 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons contient une fraction, arrondir au nombre entier suivant.

Exemples :

#### A. Maladie apparaissant pendant l'enfance :

Poids du patient (16 kg) x dose (20 mg/kg) = dose du patient (320 mg)

320 mg ÷ 50 mg/flacon = 6,4 flacons ; il faut donc reconstituer 7 flacons

#### B. Maladie apparaissant à l'âge adulte :

Poids du patient (68 kg) x dose (20 mg/kg) = dose du patient (1360 mg)

1360 mg ÷ 50 mg/flacon = 27,2 flacons ; il faut donc reconstituer 28 flacons

2. Reconstituez tous les flacons de 50 mg de Myozyme avec 10,3 ml d'eau pour préparations injectables en utilisant une seringue d'injection munie d'une aiguille dont le diamètre ne dépasse pas 20 G. Tous les flacons contiendront 5 mg/ml. La dose totale extractible par flacon est de 50 mg dans 10 ml. Évitez d'injecter avec force l'eau pour préparations injectables sur la poudre et éviter la formation de mousse. Pour ce faire, ajoutez l'eau pour préparations injectables goutte à goutte le long de l'intérieur du flacon et pas directement sur le mélange lyophilisé. Inclinez et roulez chaque flacon délicatement. Ne pas retourner, agiter ou secouer.
3. Effectuez immédiatement une inspection visuelle des flacons reconstitués pour y détecter des particules ou une décoloration. Si, lors de cette inspection immédiate, vous observez des particules opaques ou si la solution présente une coloration anormale, n'utilisez pas la solution et prenez contact avec la division Genzyme d'informations médicales au numéro de téléphone +(32) 2 710 54 00.  
La solution reconstituée peut parfois contenir, à la première inspection, des particules d'alpha alglucosidase (en général moins d'une dizaine par flacon) sous la forme de filaments blancs ou de fibres transparentes. Elles peuvent également apparaître après la dilution pour perfusion. Il a été prouvé que ces particules contiennent de l'alpha alglucosidase et qu'elles peuvent apparaître après la première étape de la reconstitution et augmenter avec le temps. Les études ont montré que ces particules disparaissent en utilisant un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéinique sans effet manifeste sur la pureté ou la puissance.
4. Myozyme doit être dilué dans du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables immédiatement après la reconstitution, jusqu'à une concentration finale de Myozyme de 0,5 à 4 mg/ml. Consultez le tableau 1 pour connaître le volume de perfusion total recommandé en fonction du poids du patient. Éliminer tous les flacons inutilisés de solution reconstituée.

Dose du patient (en mg) ÷ 5 mg/ml = quantité de Myozyme reconstitué nécessaire pour la dose du patient.

**Exemples :**

Dose du patient = 320 mg      320 mg ÷ 5 mg/ml = 64 ml de Myozyme



**Tableau 1. Calcul du volume total de perfusion**

Plage de poids du patient (kg)	Volume total de perfusion	Vitesse de perfusion			
		Étape 1 1 mg/kg/heure (ml/heure)	Étape 2 3 mg/kg/heure (ml/heure)	Étape 3 5 mg/kg/heure (ml/heure)	Étape 4 7 mg/kg/heure (ml/heure) (jusqu'à ce que le volume total ait été administré)
1,25-10	50	3	8	13	18
10,1-20	100	5	15	25	35
20,1-30	150	8	23	38	53
30,1-35	200	10	30	50	70
35,1-50	250	13	38	63	88
50,1-60	300	15	45	75	105
60,1-100	500	25	75	125	175
100,1-120	600	30	90	150	210
120,1-140	700	35	105	175	245
140,1-160	800	40	120	200	280
160,1-180	900	45	135	225	315
180,1 -200	1000	50	150	250	350

5. Prélevez lentement la solution reconstituée de chaque flacon avec une seringue d'injection dont le diamètre d'aiguille ne dépasse pas 20 G. Éviter la formation de mousse dans la seringue.
6. Retirez l'air de la poche de perfusion pour limiter la formation de particules en raison de la sensibilité de Myozyme aux interfaces air-liquide.
7. Retirez également un volume égal de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, qui sera remplacé par le Myozyme reconstitué.
8. Ajoutez la solution de Myozyme reconstitué lentement et immédiatement à la solution de chlorure de sodium. Ne pas ajouter immédiatement dans la bulle d'air qui peut éventuellement subsister dans la poche de perfusion. Évitez la formation de mousse dans la poche de perfusion.
9. Retournez délicatement la poche de perfusion ou masser pour mélanger. Ne pas secouer.
10. Les flacons sont à usage unique exclusivement. Éliminez tout produit inutilisé.

## Annexe 2. Administration de Myozyme

**Remarque :** Myozyme® (alpha-*glucosidase*) ne peut pas être administré dans la même ligne intraveineuse que d'autres produits. Pendant l'administration, la solution diluée doit être filtrée par un filtre en ligne de 0,2 µm à faible pouvoir de fixation protéique pour éviter éliminer toutes les particules visibles. Les particules visibles (agrégation enzymatique et produits de dégradation) disparaissent via le filtre en ligne sans le moindre effet manifeste sur la pureté ou la puissance de Myozyme.

Les patients atteints d'une maladie sous-jacente aiguë au moment de la perfusion de Myozyme présentent un risque accru de développer des réactions à la perfusion. Avant d'administrer Myozyme, il faut être particulièrement attentif à l'état clinique du patient.

1. Expliquez la procédure d'administration au patient.
2. Mesurez les fonctions vitales, tels que la tension artérielle, le pouls, la fréquence respiratoire et la température avant la perfusion.
3. Réalisez une voie IV. Il est possible d'utiliser les veines antécubitales, celles du poignet ou de la main pour la voie. La voie centrale est également une option.
4. Prélevez tous les échantillons sanguins souhaités le cas échéant, et nettoyez la ligne avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables.
5. Il est conseillé qu'une ligne de perfusion principale de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables soit initiée à la vitesse indiquée par le médecin afin de maintenir la perméabilité de la voie IV. Utilisez si possible une pompe à perfusion intraveineuse programmable pour maintenir cette vitesse de perfusion sous contrôle.
6. Installez le kit d'administration avec la solution de Myozyme pour perfusion et aspirez. La prudence s'impose pour éviter la formation de bulles d'air dans les cathéters. Pour garantir un réglage précis de la vitesse de perfusion, il est conseillé d'effectuer cette perfusion à l'aide d'une pompe intraveineuse programmable.
7. Reliez le kit d'administration de la solution de Myozyme au filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéinique et aspirez la ligne.
8. Reliez la ligne avec la solution de Myozyme au port supplémentaire situé le plus bas sur le kit d'administration principal du patient.
9. Il faut administrer la perfusion de manière progressive en utilisant une pompe à perfusion.
10. Lorsque la perfusion est terminée, rincez le cathéter avec du chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables (à la dernière vitesse de perfusion utilisée) pour vous assurer que la dose complète de Myozyme a été administrée au patient.
11. Retirez le kit d'administration et l'éliminer avec le produit éventuellement inutilisé ou les déchets, conformément aux exigences locales.

### Annexe 3. Conservation de Myozyme

Les flacons de Myozyme<sup>®</sup> (alpha alglucosidase) non reconstitués doivent être conservés au réfrigérateur à une température située entre 2 °C et 8 °C. Ne plus utiliser Myozyme après la date de péremption indiquée sur le flacon.

Après dilution, il est conseillé de l'utiliser immédiatement. La stabilité chimique et physique de la solution pendant l'utilisation a été prouvée pendant 24 heures à une température située entre 2 °C et 8 °C si elle est conservée à l'abri de la lumière. La conservation de la solution reconstituée et diluée à température ambiante n'est pas conseillée. **NE PAS CONGELER OU SECOUER.**

Voir le RCP pour les informations de prescription complètes.

*Vous pouvez télécharger le Dossier d'informations relatives à la sécurité sur le site web de l'AFMPS : [www.afmps.be](http://www.afmps.be) → (cadre en bas de la page) « Liens vers les pages et documents utiles pour les professionnels de la santé » → Matériels RMA.*

*Si vous souhaitez également obtenir des exemplaires imprimés de ce Dossier d'informations relatives à la sécurité, prenez contact avec le service Informations médicales de Sanofi Belgium : Téléphone : + (32)2 710 54 00 – E-mail : [Medica\\_Info.Belgium@sanofi.com](mailto:Medica_Info.Belgium@sanofi.com)*