

GUIDE D'INFORMATION SUR LA SÉCURITÉ D'EMPLOI

Myozyme[®] (alpha alglucosidase)

Guide destiné aux professionnels de santé concernant les risques associés à l'administration de Myozyme[®], la prise en charge médicale de ces risques et les dosages immunologiques

*Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé
www.signalement-sante.gouv.fr.*

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr> »

Les professionnels de santé sont encouragés à inclure leurs patients dans le Registre de la maladie de Pompe.

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques de Myozyme[®]

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	4
RÉSUMÉ.....	5
1. Description des risques associés à Myozyme®	8
1.1. Réactions associées à la perfusion, y compris réactions d'hypersensibilité et réactions anaphylactiques.....	8
1.2. Réactions à médiation immunitaire.....	9
1.3. Immunogénicité.....	10
1.3.1. Anticorps IgG anti-rhGAA, y compris anticorps inhibiteurs	10
1.3.2. Anticorps IgE anti-rhGAA	11
1.4. Risques associés à l'immunomodulation concomitante	11
1.5. Défaillance cardiorespiratoire aiguë due à une surcharge liquidienne	11
2. Prise en charge médicale des risques identifiés ^(2,8-14)	13
2.1. Avant la perfusion.....	13
2.2. Palier de perfusion de Myozyme®	13
2.2.1. Débit de perfusion recommandé	13
2.2.2. Réactions légères ou modérées ^(2,8,9)	14
2.2.3. Réactions sévères : réactions d'hypersensibilité / réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique et réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE ^(9,10,14)	16
2.3. Surveillance après la perfusion	18
3. Tests.....	19
3.1. Description (tableau 4).....	19
3.1.1. Programme d'immunosurveillance : détection des anticorps IgG, y compris les anticorps inhibiteurs	19
3.1.2. Dosages immunologiques en cas de réactions à la perfusion : IgE, complément activé et tryptase sérique.....	20
3.1.3. Tests cutanés ^(11,12)	20
3.1.4. Détection des complexes immuns circulants	21
3.2. Procédure pour la réalisation des tests.....	23
4. Déclaration des réactions suspectées	25
5. Grossesse et allaitement.....	25
6. Registre de la maladie de Pompe.....	25
7. Références	26
8. Annexes	28

Annexe 1. Préparation de Myozyme®	28
Annexe 2. Administration de Myozyme®	31
Annexe 3. Conservation de Myozyme®	32

ABRÉVIATIONS

EI	Événement indésirable
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
CIC	Complexe immun circulant
CK	Créatine kinase
CRIM	Cross Reactive Immunologic Material
TES	Traitement enzymatique substitutif
GAA	Alpha glucosidase acide
PDS	Professionnel de santé
RAP	Réaction associée à la perfusion
IV	Intraveineuse
rhGAA	Alpha-glucosidase acide humaine recombinante
GIS	Guide d'information sur la sécurité d'emploi
RCP	Résumé des caractéristiques du produit

RÉSUMÉ

Objectif du guide d'information sur la sécurité d'emploi

Le guide d'information sur la sécurité d'emploi (GIS) de Myozyme[®] (alpha alglucosidase) est un document de minimisation du risque complémentaire fourni aux médecins prenant en charge des patients atteints de la maladie de Pompe et traités avec Myozyme[®]. Les médecins traitants pourront mettre ce document à la disposition d'autres professionnels de santé (PDS) participant à la prise en charge de la maladie, selon les besoins (pharmaciens, médecins non spécialistes, allergologues, infirmiers). L'objectif principal du GIS est de :

1. Minimiser les risques connus associés au traitement par Myozyme[®]
2. Guider les PDS dans la prise en charge clinique de ces risques
3. Guider les PDS dans la réalisation des tests immunologiques qui aideront à mieux caractériser le mécanisme potentiel des réactions associées à la perfusion (RAP) et des réactions d'hypersensibilité.

Le GIS fournit aussi des recommandations et des instructions pour le prélèvement, le traitement et l'expédition des échantillons pour les tests immunologiques, réalisés gratuitement.

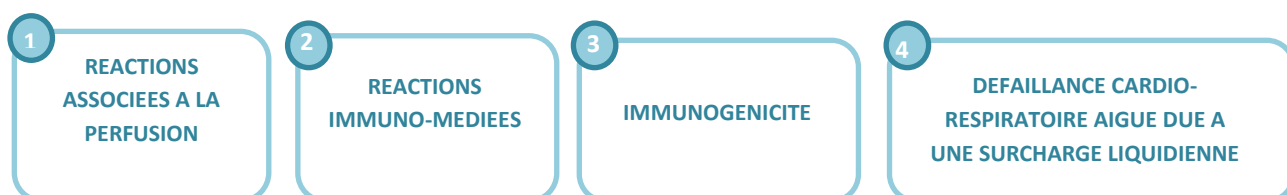
Myozyme[®] et la maladie de Pompe

La maladie de Pompe est une maladie de surcharge lysosomale due à un déficit en alpha glucosidase acide (GAA), une enzyme qui dégrade le glycogène lysosomal en glucose. Un déficit en GAA entraîne l'accumulation du glycogène puis la rupture éventuelle des lysosomes, qui a pour conséquence un dysfonctionnement cellulaire dans de nombreux tissus du corps, en particulier au niveau des fibres musculaires.

Le principe actif de Myozyme[®] est l'alpha alglucosidase (alpha glucosidase acide humaine recombinante [rhGAA]). Myozyme[®] est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en alpha glucosidase acide). Myozyme[®] est indiqué chez les patients adultes et pédiatriques de tous âges. Le schéma posologique recommandé de Myozyme[®] est de 20 mg/kg de poids corporel, administrés toutes les 2 semaines.

Description des risques identifiés

Les risques suivants associés à l'administration de Myozyme[®] ont été identifiés (voir section 1) :




Le GIS fournit une description complète des risques identifiés associés à la perfusion de Myozyme[®] ainsi que des recommandations concernant la prise en charge clinique des réactions indésirables (voir section 2).

Dosages immunologiques

Sanofi Genzyme a mis en place un programme d'immunosurveillance post-commercialisation pour Myozyme[®] visant à déterminer l'importance de la formation d'anticorps associée à Myozyme[®], ainsi que son impact clinique éventuel (voir section 3.1).

- Le prélèvement d'un échantillon de sérum de référence avant la première perfusion est fortement conseillé.
- Il est recommandé de surveiller régulièrement chez les patients les anticorps IgG (voir le résumé des caractéristiques du produit pour plus d'informations sur la surveillance de routine des IgG).
- Les médecins traitants sont fortement incités à prélever des échantillons pour le dosage des IgE et l'évaluation du complément activé et de la tryptase sérique chez les patients présentant des RAP modérées à sévères ou récurrentes suggérant la présence de réactions d'hypersensibilité.

Le GIS fournit des recommandations ainsi que des instructions complètes pour obtenir des kits de prélèvement visant à faciliter le prélèvement, le traitement, le conditionnement et l'expédition à Sanofi Genzyme Clinical Immunology des échantillons de sang. Ce service est fourni gratuitement (voir section 3.2.).

Veuillez contacter le Service d'Immunosurveillance ( 0 800 62 23 33) de Sanofi Genzyme – france.immunosurveillance@sanofi.com) pour toute question concernant les kits de prélèvement pour le dosage des anticorps ou toute autre question relative aux dosages en rapport avec Myozyme[®].

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'EMA <http://www.ema.europa.eu/>

PRINCIPAUX CONTACTS

- **Pour déclarer un/des événement(s) indésirable(s) et/ou une grossesse en association avec l'utilisation de Myozyme[®] :**

Veillez contacter le Service d'Information Médicale de Sanofi :

Téléphone : Métropole  0 800 394 000 DOM TOM  0 800 626 626

Télécopie : 01.57.63.39.32

- **Pour toute question concernant les kits de prélèvement pour le dosage des anticorps ou autre question relative aux tests en rapport avec Myozyme[®] :**

Veillez contacter le Service d'Immunosurveillance de Sanofi Genzyme. :

Téléphone :  0 800 62 23 33

Adresse électronique : france.immunosurveillance@sanofi.com

Ou

Medical Services de Genzyme Europe B.V.

Adresse électronique : eumedicalservices@sanofi.com

- **Pour toute information médicale concernant la maladie de Pompe ou Myozyme[®] :**

Veillez contacter le Service d'Information Médicale de Sanofi :

Téléphone : Métropole  0 800 394 000 DOM TOM  0 800 626 626

Télécopie : 01.57.63.36.89

Adresse électronique : question@sanofi.com

1. Description des risques associés à Myozyme®

Les risques identifiés associés au traitement par Myozyme® (alpha alglucosidase) incluent le développement de réactions associées à la perfusion (RAP), y compris des réactions d'hypersensibilité et un choc anaphylactique mettant en jeu le pronostic vital, et/ou un arrêt cardiaque, des réactions à médiation immunitaire, une réponse immunologique et une défaillance cardiorespiratoire aiguë due à une surcharge liquidienne.

1.1. Réactions associées à la perfusion, y compris réactions d'hypersensibilité et réactions anaphylactiques

Une RAP est définie comme tout événement indésirable (EI) survenant pendant la perfusion ou au cours des heures qui la suivent et évalué comme potentiellement relié à l'administration du produit (Myozyme®). Les événements liés survenant après la période post-perfusion peuvent être considérés comme des RAP, à la discrétion du notificateur. Le mécanisme exact des RAP n'est pas totalement élucidé. Le tableau 1 fournit une liste de mécanismes potentiels ^(1,2) :

Tableau 1. Mécanismes potentiels des RAP, y compris réactions d'hypersensibilité et réactions anaphylactiques

- Médiation par les IgE
- Médiation par les IgG avec complément activé
- Libération de cytokines dont le mécanisme n'est pas clair
- Mécanisme immunogénique non-spécifique
- Stimulation directe des mastocytes par le médicament avec libération d'histamine

Dans les essais cliniques, la survenue de RAP a été d'environ 50 % chez les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe traités par Myozyme® (sur une période de 52 semaines) et de 28 % chez les patients atteints de la forme tardive (sur une période de 18 mois). La survenue de RAP n'est pas inattendue compte tenu de la présentation clinique des réponses immunogéniques aux protéines humaines recombinantes. Bien que la majorité des réactions aient été jugées légères à modérées, certaines ont été sévères. Certains patients participant aux essais cliniques ainsi qu'en post-commercialisation ont présenté un choc anaphylactique et/ou un arrêt cardiaque pendant la perfusion de Myozyme®, qui ont nécessité des mesures de réanimation. Les réactions sont généralement survenues peu après l'instauration de la perfusion. Les patients ont présenté un cortège de signes et de symptômes, essentiellement respiratoires, cardiovasculaires, œdémateux et/ou cutanés (tableau 2).

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

Respiratoires	Cardio-vasculaires	Cutanés	Système nerveux	Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Bronchospasme Respiration sifflante Arrêt respiratoire Détréresse respiratoire Apnée Stridor Dyspnée Baisse de la saturation en oxygène Sensation de gorge serrée	Arrêt cardiaque Hypotension Bradycardie Tachycardie Cyanose Vasoconstriction Pâleur Bouffées vasomotrices Hypertension	Urticaire Éruptions Érythème Hyperhidrose	Étourdissements Agitation Céphalée Paresthésies	Fièvre Nausées Froideur des extrémités Sensation de chaleur Gêne thoracique Douleur thoracique Œdème de la face Œdème périphérique Œdème de Quincke

De plus, des réactions récurrentes incluant un syndrome pseudo-grippal ou une association de symptômes tels que fièvre, frissons, myalgie, arthralgie, douleurs ou fatigue survenant après la perfusion et qui généralement persistent pendant quelques jours, ont été observées chez certains patients traités avec Myozyme[®].

Les patients ayant eu des RAP (en particulier des réactions anaphylactiques) doivent être traités avec précaution lors de la réadministration de Myozyme[®]. Pour plus d'informations et d'instructions concernant la prise en charge de la perfusion, voir la section 2. Pour plus d'informations sur la préparation, l'administration et la conservation de Myozyme[®], voir les annexes 1, 2 et 3, respectivement.

Le tableau 3 présente une liste des patients exposés à un risque accru de complications liées aux RAP.

Tableau 3. Patients exposés à un risque accru de complications associées aux RAP

<ul style="list-style-type: none">• Patients souffrant de toute pathologie fébrile sous-jacente aiguë.• Patients présentant une forme sévère de la maladie de Pompe (pouvant avoir une fonction cardiaque et respiratoire altérée susceptible de les prédisposer à un risque plus élevé de complications sévères en lien avec des réactions associées à la perfusion).• Patients développant des anticorps IgE dirigés contre Myozyme[®] (exposés à un risque plus élevé d'anaphylaxie et de réactions d'hypersensibilité sévères).• Patients recevant Myozyme[®] à des débits de perfusion élevés.• Patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe ayant développé des titres élevés d'anticorps IgG.• Patients ayant déjà eu des RAP.• Patients ayant temporairement interrompu le traitement par Myozyme[®] (p. ex. pendant une grossesse).

1.2. Réactions à médiation immunitaire

Des réactions sévères cutanées et systémiques à médiation immunitaire ont été rapportées chez certains patients traités avec Myozyme[®] (< 1/100 à ≥ 1/1 000). Le mécanisme potentiel des réactions à médiation immunitaire est un dépôt de complexes immuns circulants de taille intermédiaire dans les tissus et l'endothélium vasculaire, entraînant une inflammation et produisant un ensemble hétérogène de signes et symptômes cliniques tels qu'une glomérulonéphrite, une hématurie, une protéinurie, une éruption papulaire, des éruptions de type purpura, une arthrite, une sérite et une vascularite^(3,4).

Ces réactions sont spontanément résolutive et se développent généralement 7 à 10 jours après la perfusion de l'antigène ; elles commencent par des symptômes pseudo-grippaux constitutionnels : fièvre, myalgie, arthralgie et éruption. Le rétablissement clinique est généralement constaté après 7 à 28 jours.

Des réactions cutanées sévères incluant des lésions cutanées ulcéreuses et nécrosantes, possiblement à médiation immunitaire, ont été rapportées avec Myozyme[®]. Une biopsie cutanée pratiquée chez un patient a mis en évidence la présence d'un dépôt d'anticorps anti-rhGAA dans la lésion.

Des réactions systémiques à médiation immunitaire, incluant des réactions de type III potentiellement médiées par le complexe immunitaire, ont été observées avec Myozyme[®]. Ces

réactions sont survenues plusieurs semaines et jusqu'à 3 ans après le début des perfusions de Myozyme[®].

Un syndrome néphrotique a été observé chez quelques patients atteints de la maladie de Pompe traités par Myozyme[®] et présentant des titres élevés d'anticorps IgG ($\geq 102\ 400$). Chez ces patients, la biopsie rénale a mis en évidence la présence d'un dépôt de complexes immuns. L'état de ces patients s'est amélioré après interruption du traitement.

Recommandation : il est recommandé de réaliser des analyses d'urine périodiques chez les patients présentant des titres élevés d'anticorps IgG.

Il conviendra de surveiller chez les patients le développement de réactions systémiques à médiation immunitaire. En cas de survenue de réactions à médiation immunitaire, il conviendra d'envisager d'arrêter l'administration de Myozyme[®] et d'instaurer un traitement médical approprié. Les risques et les bénéfices d'une réadministration de Myozyme[®] après une réaction à médiation immunitaire doivent être pris en compte. Certains patients ont repris le traitement avec succès et ont continué à recevoir Myozyme[®] sous surveillance clinique étroite.

1.3. Immunogénicité

En tant que protéine thérapeutique, Myozyme[®] peut déclencher une réponse immunologique impliquant la formation d'anticorps dirigés contre l' α -glucosidase acide humaine recombinante (anticorps IgG anti-rhGAA et anticorps IgE anti-rhGAA)⁽⁵⁾.

1.3.1. Anticorps IgG anti-rhGAA, y compris anticorps inhibiteurs

Dans les études cliniques, la majorité des patients atteints des formes infantile et tardive de la maladie de Pompe ont développé des anticorps IgG dirigés contre l'alpha alglucosidase, généralement dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement^(6,7). Des proportions similaires de patients traités en post-commercialisation ont développé des anticorps IgG anti-rhGAA. Chez les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe recevant une dose élevée de Myozyme[®] (40 mg/kg), une tendance au développement de titres d'anticorps IgG plus élevés et un plus grand nombre de RAP ont été observés.

Recommandation : il convient de surveiller régulièrement la formation d'anticorps IgG chez les patients.

Il a été observé que l'efficacité clinique d'un traitement par Myozyme[®] peut être réduite chez certains patients développant des titres élevés et durables d'anticorps IgG, y compris des patients CRIM-négatifs (Cross Reactive Immunologic Material ; patients chez lesquels aucune protéine GAA endogène n'a été détectée par analyse Western blot). L'origine d'une réponse clinique insuffisante chez ces patients est jugée multifactorielle.

Certains patients traités par Myozyme[®] dans le cadre d'essais cliniques et/ou en post-commercialisation ont eu un test positif d'inhibition de l'activité et/ou de l'absorption de l'enzyme. La pertinence clinique de cette inhibition *in vitro* n'est pas claire. Les patients avec

une inhibition positive de l'absorption ont généralement présenté des titres d'anticorps IgG supérieurs à ceux des patients restés négatifs pour l'inhibition de l'absorption dans les études portant sur les formes infantile et tardive. À ce jour, aucune relation n'a été établie entre le statut d'inhibition et les événements indésirables. Les effets liés au développement d'anticorps inhibiteurs sur la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme de Myozyme[®] ne sont pas entièrement connus.

Consulter la section 3.1.1 pour le dosage des anticorps IgG et des anticorps inhibiteurs.

1.3.2. Anticorps IgE anti-rhGAA

Certains patients traités avec Myozyme[®] dans des essais cliniques et en post-commercialisation et évalués ont été testés positivement pour la présence d'anticorps IgE spécifiques de l'alpha alglucosidase; certains de ces patients ont souffert d'anaphylaxie.

Les tests ont généralement été réalisés en cas de RAP modérées ou sévères ou récurrentes suggérant des réactions d'hypersensibilité. Un test cutané, mesure plus sensible pour la détection des anticorps IgE, a également été réalisé pour certains patients. Tous les patients se sont complètement rétablis des réactions. Certains patients ont repris le traitement avec succès et ont continué à recevoir le traitement par Myozyme[®] à un débit de perfusion inférieur et à des doses initiales plus faibles (dans le respect des instructions pour la désensibilisation), puis ils ont continué à recevoir le traitement sous surveillance clinique étroite. Les patients développant des anticorps IgE dirigés contre l'alpha alglucosidase semblent être exposés à un risque plus élevé de survenue de RAP et/ou de réactions anaphylactiques.

Recommandation : Pendant l'administration de Myozyme[®], il conviendra de surveiller plus étroitement les patients développant des anticorps IgE, puisque ces patients semblent exposés à un risque plus élevé de survenue de RAP et/ou de réactions anaphylactiques.

1.4. Risques associés à l'immunomodulation concomitante

Les patients atteints de la maladie de Pompe sont à risque de développer des infections respiratoires suite à l'atteinte progressive des muscles respiratoires par la maladie. Des agents immunosuppresseurs ont été administrés dans des conditions expérimentales chez un petit nombre de patients afin de réduire ou de prévenir le développement d'anticorps dirigés contre l'alpha alglucosidase. Des infections respiratoires fatales et engageant le pronostic vital ont été observées chez certains de ces patients. En conséquence, le fait de traiter des patients atteints de la maladie de Pompe avec des agents immunosuppresseurs peut accroître encore davantage le risque d'infections respiratoires graves ; il est recommandé d'être vigilant.

1.5. Défaillance cardiorespiratoire aiguë due à une surcharge liquidienne

Les enfants présentant une hypertrophie cardiaque sous-jacente sont exposés à ce risque. Les patients présentant une pathologie sous-jacente aiguë lors de la perfusion de Myozyme[®] pourraient être exposés à un risque plus élevé d'insuffisance cardio-respiratoire aiguë. Quelques cas de surcharge liquidienne ont été rapportés.

Une défaillance cardiorespiratoire aiguë nécessitant une intubation et un soutien inotrope a été observée jusqu'à 72 heures après une perfusion de Myozyme[®] chez quelques patients atteints

de la forme infantile avec hypertrophie cardiaque sous-jacente. Cette insuffisance a peut-être été associée à une surcharge liquidienne lors de l'administration intraveineuse de Myozyme[®].

Points essentiels

- Des RAP peuvent survenir pendant la perfusion ou dans les heures suivant la perfusion. Des réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie, certaines étant médiées par les IgE, ont été rapportées. Elles sont généralement survenues pendant ou peu après l'instauration de la perfusion de Myozyme[®].
- Des réactions à médiation immunitaire, notamment des réactions cutanées et systémiques sévères, ont été rapportées dans certains cas.
- Comme Myozyme[®] est une protéine thérapeutique, une réponse immunologique peut survenir. Les anticorps IgG dirigés contre l'alpha alglucosidase apparaissent généralement dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement.
- Il convient de surveiller régulièrement la formation d'anticorps IgG chez les patients.
- Certains patients traités avec Myozyme[®] et qui ont été évalués ont eu des tests positifs pour la présence d'anticorps IgE spécifiques de l'alpha alglucosidase ; certains de ces patients ont souffert d'anaphylaxie.
- Il conviendra de surveiller plus étroitement les patients développant des anticorps IgE pendant l'administration de Myozyme[®], puisque ces patients semblent exposés à un risque plus élevé de survenue de RAP et/ou de réactions anaphylactiques.

2. Prise en charge médicale des risques identifiés (2,8–14)

2.1. Avant la perfusion

Les problèmes médicaux sous-jacents complexes de la maladie de Pompe doivent être pris en compte avant de commencer un TES avec Myozyme[®] (alpha alglucosidase). Les patients présentant une pathologie sous-jacente aiguë lors de la perfusion de Myozyme[®] pourraient être exposés à un risque plus élevé de RAP. Il conviendra de prêter une attention particulière à l'état clinique du patient avant l'administration de Myozyme[®]. Tous les patients doivent faire l'objet d'une évaluation clinique avant chaque perfusion de Myozyme[®], afin d'exclure toute pathologie aiguë ou sous-jacente.

Il convient de porter une attention particulière aux effets potentiels à court et long termes d'une utilisation répétée de corticostéroïdes, d'antihistaminiques et d'antipyrétiques sur le long terme, en particulier chez l'enfant. Les recommandations posologiques pour ces traitements doivent correspondre aux résumés des caractéristiques de chaque produit (RCP).

Traitement préalable chez les patients ayant déjà présenté des réactions d'hypersensibilité médiées par les IgE

- **L'utilisation d'antihistaminiques en traitement préalable n'est pas recommandée chez les patients ayant déjà présenté des réactions d'hypersensibilité médiées par les IgE**
Les antihistaminiques peuvent masquer les premiers symptômes d'une réaction d'hypersensibilité (réaction cutanée) et rendre difficile l'identification, par le personnel réalisant la perfusion, des signes initiaux de détresse et de la nécessité de réduire le débit de perfusion et/ou d'intervenir d'une autre manière. De plus, lorsqu'une quantité importante d'histamine est libérée, l'administration d'antihistaminiques après cette libération ou en traitement préalable ne sera pas pleinement efficace pour traiter les réactions anaphylactiques⁽¹³⁾.
- **Une exposition à des bêtabloquants peut exacerber les réactions anaphylactiques et constitue une contre-indication relative** lorsqu'un patient est exposé à un risque d'anaphylaxie. Les bêtabloquants constituent aussi une contre-indication relative à l'administration d'adrénaline^(10,11,14).

2.2. Palier de perfusion de Myozyme[®]

Toutes les recommandations sont à utiliser à titre indicatif uniquement. Les décisions finales concernant la prise en charge de chaque patient sont à la discrétion du médecin traitant.

2.2.1. Débit de perfusion recommandé

- Le débit de perfusion initial recommandé pour Myozyme[®] est au maximum de 1 mg/kg/h. Le débit de perfusion peut être augmenté de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes, lorsque la tolérance du patient au débit de perfusion est établie, jusqu'à un débit de perfusion maximum de 7 mg/kg/h. Les signes vitaux doivent être mesurés à la fin de chaque palier. Les patients ayant eu des RAP doivent être traités avec précaution lors de la réadministration de Myozyme[®].
- Si la RAP semble liée au débit, la ou les modifications suivantes du schéma d'augmentation du débit de perfusion sont proposées :
 - diminuer le débit de perfusion maximum et/ou

- prolonger de 15 à 30 minutes chaque étape d'augmentation du débit de perfusion.

2.2.2. Réactions légères ou modérées¹ (2,8,9)

- Ralentir de moitié le débit de perfusion ou arrêter temporairement la perfusion jusqu'à **amélioration ou atténuation** des symptômes.
 - Si les **symptômes s'atténuent**, reprendre la perfusion au débit correspondant à la moitié du débit auquel la ou les RAP sont survenues, pendant 30 minutes, puis augmenter ensuite le débit de perfusion de 50 % pendant 15 à 30 minutes.
 - Si les **symptômes ne réapparaissent pas**, reprendre la perfusion au débit auquel la ou les RAP sont survenues et envisager de continuer à augmenter le débit par paliers pour atteindre le débit maximum.
- Si les **symptômes persistent** malgré l'arrêt temporaire de la perfusion, nous suggérons au médecin traitant d'attendre pendant au moins 30 minutes supplémentaires la disparition des symptômes de la RAP avant de décider de stopper la perfusion pour le reste de la journée.

Exemple :

Si le patient présente une ou des RAP légères ou modérées à un débit de perfusion de 5 mg/kg/h, réduire le débit de perfusion à 2,5 mg/kg/h ou arrêter temporairement la perfusion et attendre que les symptômes s'atténuent.

Si les symptômes s'atténuent, administrer la perfusion à un débit de 2,5 mg/kg/h pendant 30 minutes. Si ce débit de perfusion est bien toléré, le porter à 3,75 mg/kg/h pendant au moins 15 à 30 minutes.

Si ce débit de perfusion est bien toléré, le porter à 5 mg/kg/h pendant 15 à 30 minutes.

Si ce débit de perfusion est bien toléré, le porter au débit de perfusion maximum recommandé de 7 mg/kg/h et administrer à ce débit jusqu'à la fin de la perfusion, selon la tolérance.

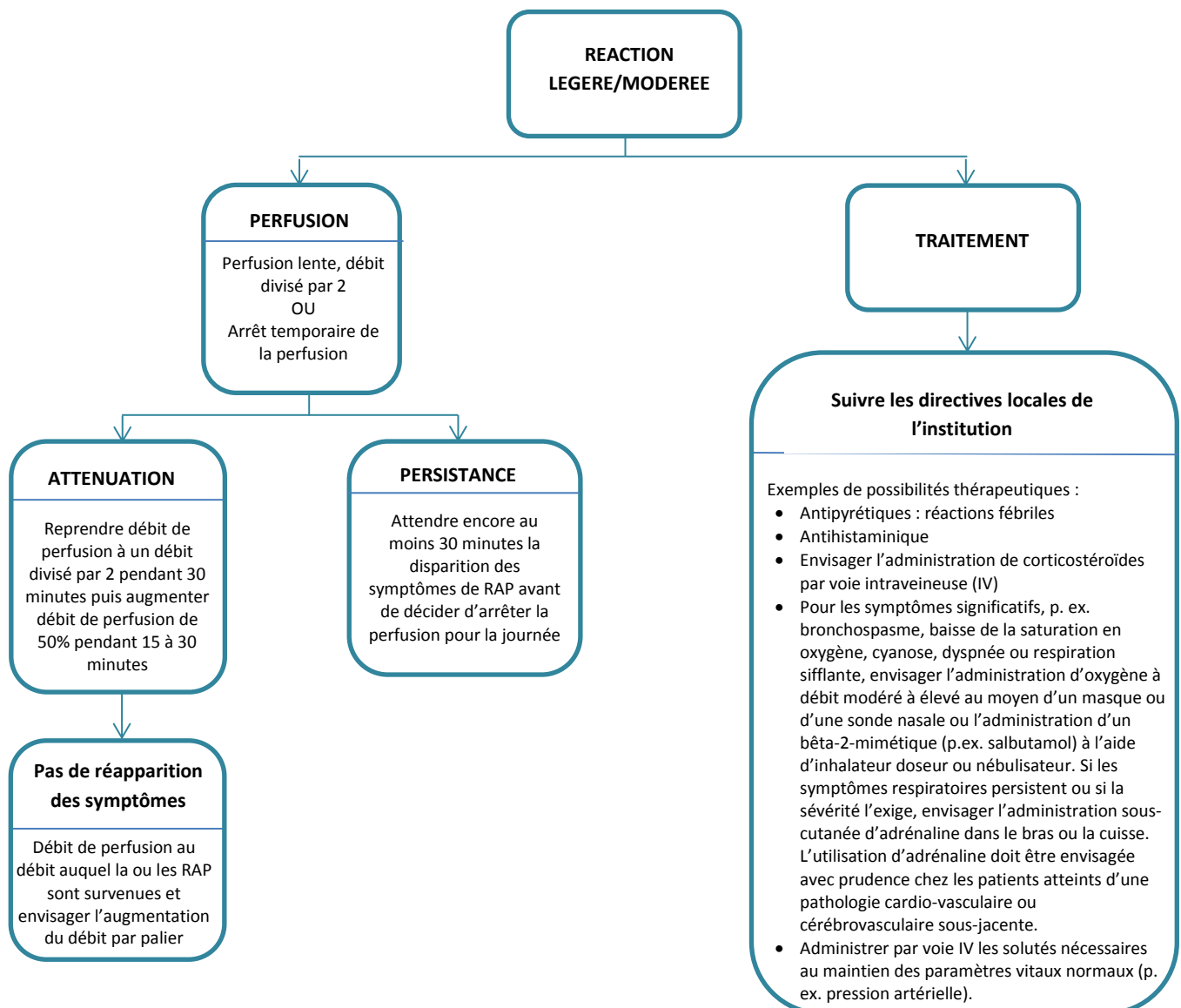
Les signes vitaux doivent être mesurés à la fin de chaque palier.

¹ Ces définitions servent seulement d'indication ; elles sont fondées sur la terminologie standard CDSIC SDTM v3.1.1. L'évaluation globale de la sécurité d'emploi est à la discrétion du médecin traitant :
Léger : un type d'EI généralement transitoire et pouvant ne nécessiter qu'un traitement ou une intervention thérapeutique mineurs. L'événement ne gêne généralement pas les activités habituelles de la vie quotidienne.
Modéré : type d'EI habituellement soulagé par une intervention thérapeutique spécifique supplémentaire. L'événement gêne les activités habituelles de la vie quotidienne et provoque un inconfort, mais ne présente aucun risque significatif ni définitif de dommage pour le participant à la recherche.

Recommandations thérapeutiques pour les réactions légères à modérées

- Administrer des antipyrétiques en cas de réactions fébriles.
- Administrer une dose d'antihistaminique [inhibiteur H1] appropriée à l'âge du patient.
- Envisager l'administration de corticostéroïdes par voie intraveineuse (IV).
- En cas de symptômes significatifs tels que bronchospasme, baisse de la saturation en oxygène, cyanose, dyspnée ou respiration sifflante, envisager l'administration d'oxygène à débit modéré à élevé au moyen d'un masque ou d'une sonde nasale ou l'administration d'un bêta-2-mimétique (p. ex. salbutamol) à l'aide d'un inhalateur doseur ou un nébuliseur.
- Si les symptômes respiratoires persistent ou si leur sévérité le nécessite, envisager l'administration sous-cutanée d'adrénaline dans le bras ou la cuisse. L'utilisation d'adrénaline doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints d'une pathologie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire sous-jacente.
- Administrer par voie IV les solutés nécessaires au maintien des paramètres vitaux (ex. pression artérielle)

Figure 1. Prise en charge clinique des réactions légères à modérées



*Les contre-indications doivent toujours être évaluées en regard des bénéfices ou de la nécessité d'utiliser l'adrénaline comme mesure susceptible de sauver des vies en cas de réactions anaphylactiques engageant en jeu le pronostic vital.

2.2.3. Réactions sévères² : réactions d'hypersensibilité / réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique et réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE (9,10,14)

Avertissement : des réactions d'hypersensibilité graves, incluant des réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital, ont été observées chez des patients pendant la perfusion de Myozyme[®]. Certaines de ces réactions étaient médiées par les IgE. Certains patients ont présenté un choc anaphylactique et/ou un arrêt cardiaque pendant la perfusion de Myozyme[®], qui ont nécessité des mesures de réanimation. Des mesures d'assistance médicale appropriées, incluant un **dispositif de réanimation cardiorespiratoire**, doivent être immédiatement disponibles lors de l'administration de Myozyme[®].

- Les réactions anaphylactiques menacent souvent le pronostic vital et surviennent de façon brutale en quelques minutes à plusieurs heures après le début de la perfusion. Même en cas de symptômes initiaux légers, le risque de progression vers une issue grave, voire irréversible, doit être pris en compte. En raison de la survenue possible de réactions d'hypersensibilités ou anaphylactiques sévères, des mesures d'assistance médicale appropriées, incluant un dispositif de réanimation cardiorespiratoire, doivent être immédiatement disponibles lorsque Myozyme[®] est administré.
- Une détection précoce des signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité ou de réactions anaphylactiques peut favoriser une prise en charge efficace des patients et prévenir des complications graves ou une issue fatale.
- Il est important de reconnaître précocement les phénomènes allergiques de manière à pouvoir interrompre la perfusion, en réduire le débit et/ou mettre en place d'autres mesures correctives.
- Les risques et les bénéfices d'une réadministration de Myozyme[®] après une réaction d'hypersensibilité sévère ou une réaction anaphylactique doivent être pris en compte. Certains patients ont repris le traitement et ont continué à recevoir Myozyme[®] sous surveillance clinique étroite. Il convient d'être extrêmement prudent et de disposer de mesures de réanimation appropriées s'il est décidé de procéder à la réadministration du produit.

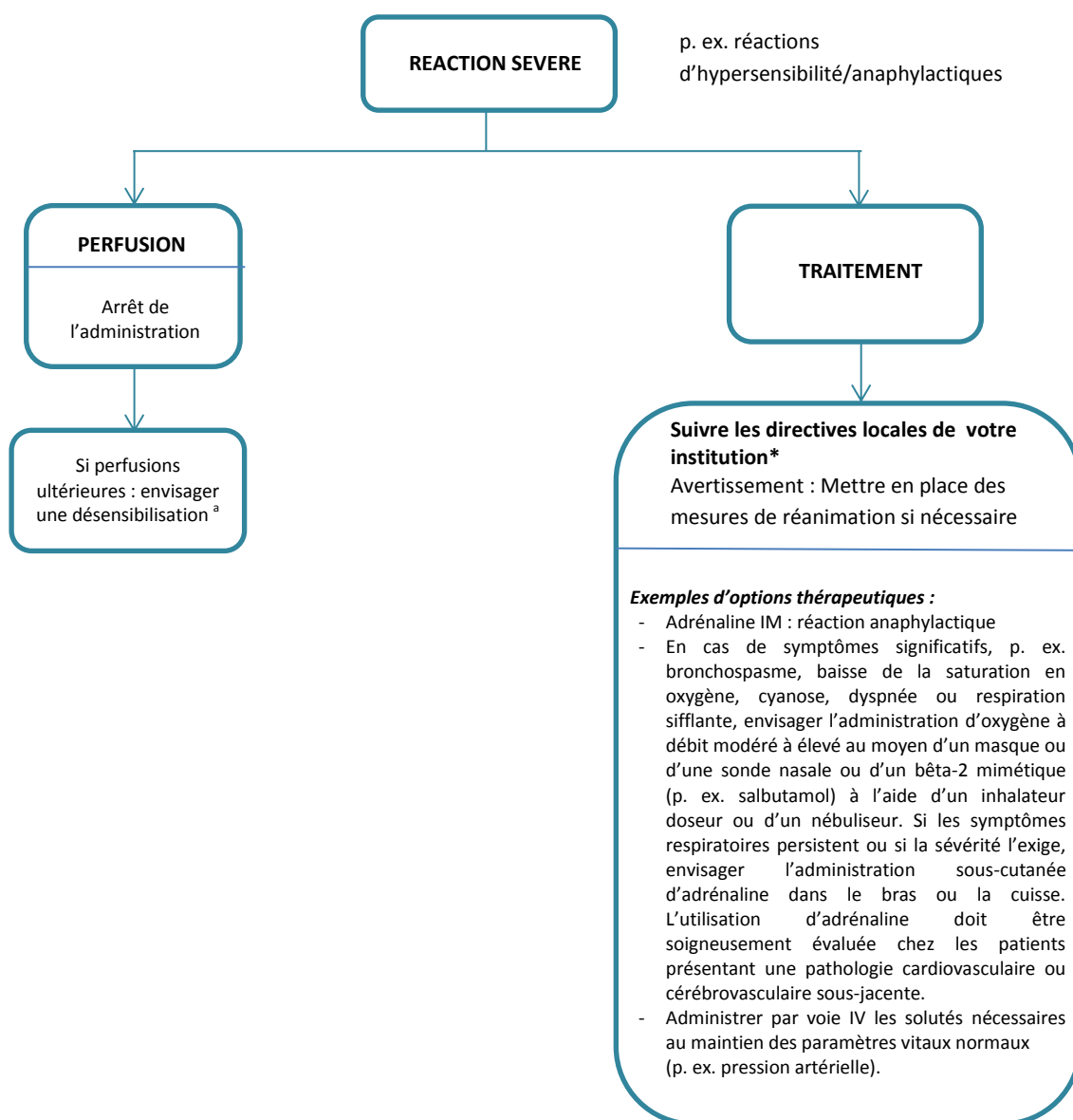
² Cette définition sert seulement d'indication ; elle est fondée sur la terminologie standard CDSIC SDTM v3.1.1. L'évaluation globale de la sécurité d'emploi est à la discrétion du médecin traitant :

Sévère : type d'EI qui interrompt les activités habituelles de la vie quotidienne, affecte significativement l'état clinique ou peut nécessiter une intervention thérapeutique intensive.

Recommandations thérapeutiques en cas de réactions sévères

- L'arrêt immédiat de l'administration de Myozyme[®] doit être envisagé et un traitement médical approprié doit être instauré, comme décrit ci-dessous.
 - L'administration d'adrénaline par voie IM dans le bras ou la cuisse est généralement indiquée en cas de réaction anaphylactique mettant en jeu le pronostic vital. De manière générale, il convient de tenir compte des contre-indications à l'utilisation de l'adrénaline. Les contre-indications doivent toujours être évaluées au regard du bénéfice ou de la nécessité de l'utilisation d'adrénaline comme mesure permettant de sauver la vie de patients présentant des réactions anaphylactiques engageant le pronostic vital. Pour des informations détaillées, consulter le RCP de l'adrénaline.
 - En cas de symptômes significatifs, par exemple bronchospasme, baisse de la saturation en oxygène, cyanose, dyspnée ou respiration sifflante, envisager l'administration d'oxygène à débit modéré à élevé au moyen d'un masque ou d'une sonde nasale ou d'un bêta-2 mimétique (p. ex. salbutamol) à l'aide d'un inhalateur doseur ou d'un nébuliseur.
 - Administrer par voie IV les solutés nécessaires au maintien à la normale des paramètres vitaux (p. ex. pression artérielle).
Envisager l'administration de corticostéroïdes par voie IV.
Envisager l'administration d'agents alpha-adrénergiques et des vasopresseurs n'ayant que peu ou pas d'activité bêta-adrénergique afin d'obtenir l'effet inotrope maximal et réduire au minimum l'effet chronotrope chez les patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique.
 - Mettre en place des mesures de réanimation cardiorespiratoire avancées si approprié.
- Si vous jugez approprié, chez les patients ayant déjà présenté des réactions d'hypersensibilité IgE-médiée, les perfusions suivantes pourront faire l'objet d'une procédure de désensibilisation, ne comportant généralement pas de prémédication.
- Des instructions détaillées relatives aux procédures de désensibilisation peuvent être mises à disposition des médecins sur demande auprès du Service de la Pharmacovigilance de Sanofi. Les coordonnées du service sont disponibles à la section **PRINCIPAUX CONTACTS**.
- Les recommandations relatives à la prise en charge des patients présentant des IgE fournies dans le présent document ne constituent que des orientations. La décision finale concernant la prise en charge de chaque patient est sous la responsabilité du médecin traitant.

Figure 2. Prise en charge clinique des réactions sévères



*Les contre-indications doivent toujours être évaluées en fonction des bénéfices ou de la nécessité d'utiliser l'adrénaline comme mesure susceptible de sauver des vies en cas de réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital.

^aContacter le service Pharmacovigilance pour obtenir des directives pour la désensibilisation.

2.3. Surveillance après la perfusion

Pour des raisons de sécurité, il est recommandé que les patients soient surveillés pendant et après chaque perfusion intraveineuse de Myozyme[®] par un personnel médical connaissant la maladie de Pompe et les éventuelles réactions à Myozyme[®]. Pendant les essais cliniques, les patients étaient surveillés pendant 2 heures à la fin de la perfusion de Myozyme[®]. La durée appropriée de la surveillance post-perfusion doit être déterminée par le médecin traitant selon l'état clinique et l'historique de perfusion de chaque patient.

3. Tests



3.1. Description (tableau 4)

3.1.1. Programme d'immunosurveillance : détection des anticorps IgG, y compris les anticorps inhibiteurs

Dans les études cliniques, la majorité des patients ont développé des anticorps IgG dirigés contre l'alpha alglucosidase, généralement dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement^(6,7,15). Une séroconversion est donc attendue chez la plupart des patients traités par Myozyme[®] (alpha alglucosidase). Le développement d'anticorps dirigés contre la protéine recombinante est bien connu et a été démontré avec d'autres TES⁽⁵⁾. Chez les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe recevant une dose élevée, une tendance au développement de titres d'anticorps IgG plus élevés a été observée. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la survenue des RAP et le délai d'apparition des anticorps IgG. L'effet de l'apparition d'anticorps sur l'efficacité et la tolérance à long terme de l'alpha alglucosidase n'est pas parfaitement connu.

Dans les études cliniques, les échantillons dans lesquels des anticorps IgG anti-rhGAA étaient retrouvés ont fait l'objet de tests d'inhibition *in vitro* par activité enzymatique et dosage de la recapture cellulaire. Ces tests ont également été réalisés en post-commercialisation chez des patients ayant présenté un déclin clinique et/ou ayant nécessité un recours à une ventilation invasive. La pertinence clinique du développement d'anticorps inhibiteurs chez les patients traités par Myozyme[®] n'est pas connue. Chez les nourrissons CRIM-négatifs (patients chez lesquels la protéine GAA endogène n'était pas détectée par Western blot), l'effet clinique a été réduit en présence de titres élevés et soutenus d'anticorps IgG dotés d'une activité inhibitrice⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Pour mesurer l'inhibition de l'activité enzymatique de la rhGAA par les anticorps présents dans le sérum de patients, les échantillons de patients présentant un pourcentage d'inhibition supérieur à 20 %, quelles que soient les dilutions des sérums, ont été jugés positifs au test des anticorps inhibiteurs (activité enzymatique). Un test de cytométrie de flux a été développé pour déterminer si les anticorps des patients pouvaient perturber l'absorption de la rhGAA par des cellules de fibroblastes humains en culture. Des échantillons présentant une inhibition de l'absorption enzymatique supérieure à 20 % à deux dilutions de sérum ou plus ont été considérés comme étant positifs par le test cellulaire de cytométrie de flux. Les patients sont considérés comme étant positifs pour l'inhibition de l'absorption s'ils présentent une activité positive à une dilution > 1/20 à un ou plusieurs points dans le temps.

Dans le cadre de la surveillance générale de la sécurité d'emploi post-commercialisation, Sanofi Genzyme a lancé un programme d'immunosurveillance pour Myozyme[®] afin de déterminer l'ampleur de la formation d'anticorps contre Myozyme[®] et de comprendre leur impact clinique éventuel. Il n'existe actuellement aucun test commercialisé pour détecter les anticorps dirigés contre l'alpha alglucosidase; cependant, un service de tests est assuré par Sanofi Genzyme. Veuillez contacter le Service d'Immunosurveillance de Sanofi Genzyme ( 800 62 23 33 ) – france.immunosurveillance@sanofi.com) pour plus d'informations sur ces tests et pour obtenir un kit de prélèvement. Voir la section 3.2 pour le prélèvement, le traitement, le conditionnement et l'expédition des échantillons de sang.

Recommandation :

- Les titres d'anticorps IgG doivent être surveillés régulièrement.
- Les patients traités sont soumis à un test d'inhibition de l'absorption ou de l'activité de l'enzyme s'ils présentent un déclin du bénéfice clinique malgré la poursuite du traitement par Myozyme[®].
- Le prélèvement d'un échantillon de sérum de référence avant la première perfusion est fortement conseillé.

3.1.2. Dosages immunologiques en cas de réactions à la perfusion : IgE, complément activé et tryptase sérique

Les dosages ont généralement été réalisés en cas de RAP modérées ou sévères ou récurrentes suggérant des réactions d'hypersensibilité. Certains patients qui ont été évalués ont eu des tests positifs pour la présence d'anticorps IgE spécifiques de l'alpha alglucosidase ; certains de ces patients ont eu des réactions anaphylactiques.

Certains patients ont repris le traitement avec succès à des débits plus lents et/ou à des doses initiales plus basses et ont continué à recevoir le traitement par Myozyme[®] sous surveillance clinique étroite.

Recommandation : pour mieux caractériser le mécanisme potentiel des RAP, des échantillons doivent être prélevés pour le dosage du complément activé et de la tryptase sérique 1 à 3 heures après le début de la réaction à la perfusion. Les échantillons pour les tests de détection des IgE doivent être prélevés au moins 72 heures après la fin de la perfusion.

Veuillez contacter le Service d'Immunosurveillance de Sanofi Genzyme ([0 800 62 23 33](tel:0800622333) Service & appel gratuits – france.immunosurveillance@sanofi.com) pour plus d'informations sur ces dosages et pour obtenir un kit de prélèvement. Voir la section 3.2 pour le prélèvement, le traitement, le conditionnement et l'expédition des échantillons de sang.

3.1.3. Tests cutanés (11,12)

Des tests cutanés peuvent être pratiqués à la discrétion du médecin traitant chez les patients présentant une RAP remplissant les critères suivants (tableau 4) :

- Réaction associée à la perfusion suggérant une réaction médiée par les IgE, avec symptômes persistants tels que bronchospasme, hypotension et/ou urticaire nécessitant une intervention ou tout autre signe ou symptôme que le médecin traitant juge pertinent.
- Un test cutané peut être un autre facteur de prédiction d'une réaction médiée par les IgE et peut être proposé pour confirmer les résultats des IgE.





S'il est décidé de pratiquer des tests cutanés, il est recommandé de repousser les perfusions de Myozyme[®] jusqu'à ce que le test cutané ait été réalisé ; les résultats du test devront être vérifiés par le médecin traitant.

Remarque : certains médicaments (p. ex. antihistaminiques, médicaments adrénergiques) peuvent perturber les résultats du test. Avant les tests cutanés, il conviendra de vérifier les

médicaments pris par le patient afin de déterminer s'ils sont susceptibles ou non d'interférer avec les résultats des tests.

Il est recommandé de faire pratiquer tous les tests cutanés par un allergologue formé ou par un professionnel de santé formé à la réalisation de tests cutanés ; de plus, le test doit être réalisé au minimum 48 heures après la perfusion de Myozyme[®] et de préférence plus de 3 semaines après un épisode anaphylactique, en raison de la désensibilisation transitoire.

La procédure implique un prick-test/cuti-réaction par piqûre. Si le prick-test/cuti-réaction par piqûre est négatif, un test intradermique pourra être nécessaire. Le test inclut Myozyme[®] et des contrôles positifs et négatifs. Des instructions détaillées pour les procédures de tests cutanés seront fournies sur demande aux médecins traitants.

Veillez contacter le Service de la Pharmacovigilance de Sanofi (Métropole  0 800 394 000 
DOM TOM –  0 800 626 626  - Fax : 01 57 63 39 32 –) pour connaître les instructions.

3.1.4. Détection des complexes immuns circulants

Si un patient présente des signes ou des symptômes suggérant des réactions systémiques à médiation immunitaire affectant la peau et d'autres organes pendant l'administration de l'alpha alglucosidase, des échantillons de sérum seront prélevés pour évaluer les complexes immuns circulants. Il conviendra de surveiller chez ces patients l'évolution de la symptomatologie liée aux complexes immuns et de prélever des échantillons de sérum supplémentaires pour évaluation si nécessaire. La réalisation d'évaluations complémentaires en lien avec une possible maladie à complexes immuns, incluant une biopsie des organes suspectés d'être atteints (p. ex. peau pour évaluation d'une vascularite et biopsie rénale pour évaluation du dépôt des complexes immuns dans la membrane basale glomérulaire) est laissée à la discrétion du médecin traitant.

Les échantillons initiaux ainsi que les éventuels échantillons ultérieurs préparés sous forme de sérum centrifugé congelé peuvent être conservés congelés et envoyés ultérieurement si le site de traitement n'a pas encore reçu le kit de prélèvement. Il est recommandé de respecter les instructions fournies ; en effet, des échantillons étiquetés ou manipulés de manière incorrecte pourraient être inutilisables ou générer des résultats inexacts.

Tableau 4. Immunologie clinique et caractéristiques des tests cutanés.

Test ^a	Indication du test	Type d'échantillon	Fréquence	Moment du prélèvement ^b
Test cutané	RAP suggérant une réaction médiée par les IgE avec symptômes persistants ou pour confirmation de résultats pour les IgE	Prick-test/cuti-réaction par piqûre	<i>Ad hoc</i> (après RAP)	Min. 48 heures après perfusion et de préférence > 3 semaines après l'épisode anaphylactique
IgG^c	Surveillance de routine	Sérum congelé	Surveillance de routine	Échantillon pré-perfusion ou ≥3 jours après la perfusion
IgG/anticorps inhibiteur	Diminution de la réponse au traitement ou manque d'efficacité	Sérum congelé	<i>Ad hoc</i> (selon les besoins)	Échantillon pré-perfusion ≥3 jours après la perfusion
Anticorps IgG/IgE	RAP modérées/sévères ou récurrentes suggérant des réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques	Sérum congelé	<i>Ad hoc</i> (selon les besoins)	Pré-perfusion ou au moins ≥3 jours après la perfusion
Tryptase sérique	RAP modérées/sévères ou récurrentes suggérant des réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques	Sérum congelé	<i>Ad hoc</i> (selon les besoins)	1-3 heures après la réaction à la perfusion
Complément activé	RAP modérées/sévères ou récurrentes suggérant des réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques	Plasma congelé sur EDTA	<i>Ad hoc</i> (selon les besoins)	1-3 heures après la réaction à la perfusion
Complexe immun circulant et anticorps IgG	Réactions suggérant des réactions systémiques à médiation immunitaire	Sérum congelé	<i>Ad hoc</i> (selon les besoins)	1-3 heures après la perfusion (dosage réalisé sur échantillon prélevé en vue du dosage des IgG)

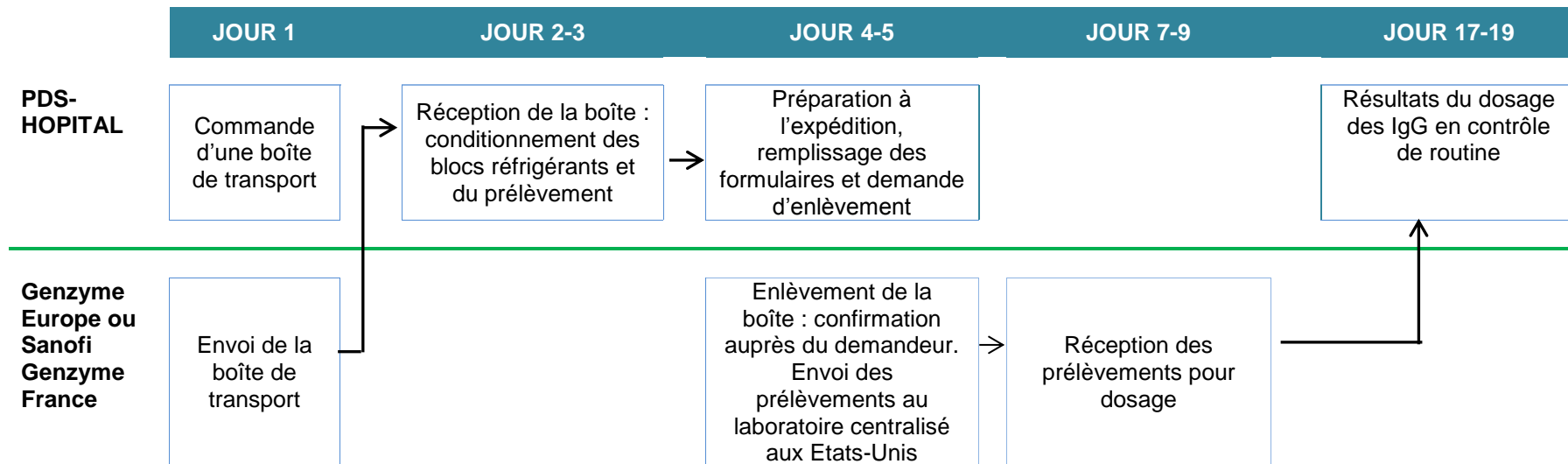
^a Sanofi Genzyme offre un service gratuit pour le prélèvement, le traitement, le conditionnement et l'expédition des échantillons de sang à son laboratoire centralisé. Ce service s'applique à tous les tests pratiqués dans le cadre de l'investigation d'une RAP (y compris anticorps IgG, anticorps IgE, anticorps inhibiteurs, complément activé, CIC et tryptase sérique) ainsi qu'à tous les échantillons cliniques pour surveillance de routine des IgG. Les tests cutanés sont généralement réalisés localement.

^bDocumenter l'heure et la date de prélèvement de l'échantillon. ^cSi les résultats indiquent que les titres d'anticorps IgG sont élevés, une analyse d'urine périodique est recommandée.

3.2. Procédure pour la réalisation des tests

Cette procédure s'applique à tous les tests pratiqués dans le cadre de suivi post commercialisation de routine (figure 3.1).

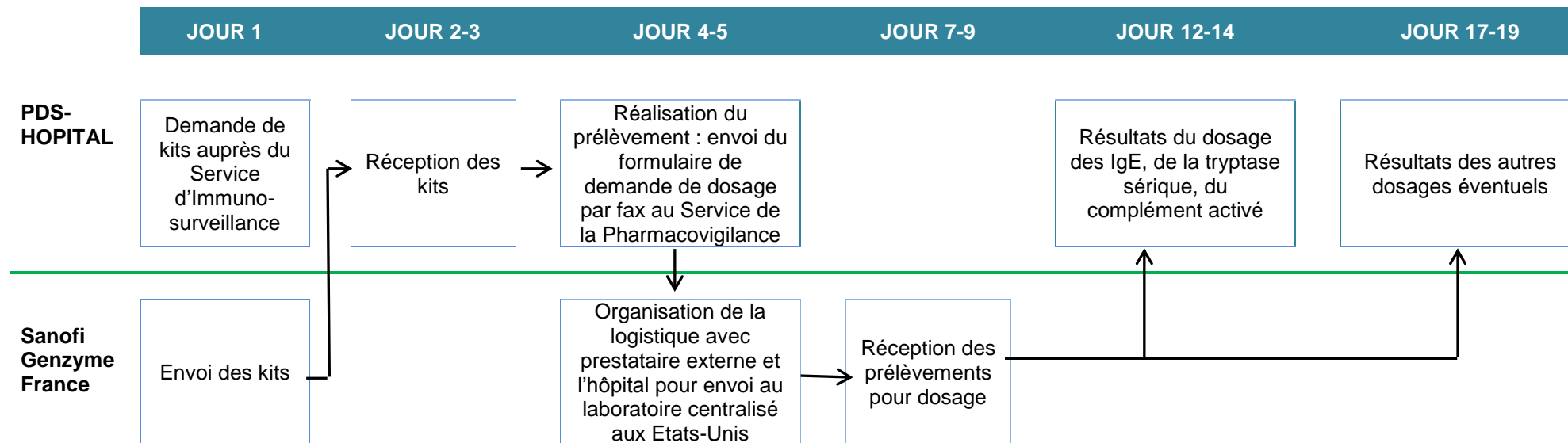
Figure 3.1. Procédure pour le dosage de routine des anticorps IgG en post-commercialisation



Veuillez contacter le Service d'Immunosurveillance de Sanofi Genzyme ([0 800 62 23 33](tel:0800622333) Service & appel gratuits – france.immunosurveillance@sanofi.com) pour le prélèvement, le traitement, le conditionnement et l'expédition des échantillons de sang ou Genzyme Europe BV (Medical Services) eumedicalseervices@sanofi.com . Les coordonnées du service sont disponibles à la section **PRINCIPAUX CONTACTS**.

Cette procédure s'applique à tous les tests pratiqués dans le cadre de l'investigation d'une RAP (y compris anticorps IgG, anticorps IgE, anticorps inhibiteur, complément activé, CIC et tryptase sérique) (figure 3.2).


Figure 3.2. Procédure pour les tests et les échantillons liés à la déclaration d'un événement indésirable



Temps estimés pour la réception des résultats :

5 jours calendaires : IgE, tryptase sérique, complément activé

10 jours calendaires : tous les autres tests éventuels

Veuillez contacter le Service d'Immunosurveillance de Sanofi Genzyme ( **0 800 62 23 33** Service & appel gratuits – france.immunosurveillance@sanofi.com) pour le prélèvement, le traitement, le conditionnement et l'expédition des échantillons de sang. Les coordonnées sont disponibles à la section **PRINCIPAUX CONTACTS**.

4. Déclaration des réactions suspectées

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Il est demandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté *via* leur Centre Régional de Pharmacovigilance ou de contacter le Service d'Information Médicale de Sanofi. Veuillez consulter la section **PRINCIPAUX CONTACTS**.

5. Grossesse et allaitement

L'utilisation de Myozyme[®] (alpha alglucosidase) chez la femme enceinte n'a pas été étudiée. Les seules données disponibles permettant d'évaluer les risques sur la fonction reproductrice sont issues d'études non-cliniques. Myozyme[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité (cf. RCP, rubrique 4.6, Fécondité, grossesse et allaitement).

L'alpha alglucosidase peut être excrétée dans le lait maternel. En raison de l'absence de données sur les effets chez les nouveau-nés exposés à l'alpha alglucosidase *via* le lait maternel, il est recommandé d'arrêter l'allaitement lorsque Myozyme[®] est utilisé.

Il est nécessaire de déclarer au Service de l'Information Médicale de Sanofi toute information sur une exposition au médicament pendant la grossesse, afin d'identifier celles nuisibles au développement fœtal. À l'inverse, ces mêmes informations peuvent permettre de mettre en évidence une toxicité fœtale limitée. Afin de recueillir, d'analyser et de communiquer les informations concernant la sécurité d'emploi pendant la grossesse et de disposer d'informations plus précises, Sanofi assurera un suivi pour tous les cas de grossesse déclarés. Sanofi encourage vivement les médecins et les autres PDS à déclarer toutes les grossesses et à rapporter l'issue des grossesses intervenues chez des patientes exposées à Myozyme[®], que cette exposition ait été associée à un événement indésirable ou non. Pour obtenir les coordonnées complètes pour la déclaration des grossesses, veuillez consulter la section **PRINCIPAUX CONTACTS**.

6. Registre de la maladie de Pompe

Les professionnels de santé sont encouragés à enregistrer les patients qui ont un diagnostic de maladie de Pompe à www.PompeRegistry.com. Dans ce registre, les données des patients seront collectées de façon anonyme. 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.

7. Références

1. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions: Diagnosis and Management. *Am J Ther*. 1996 Jul;3(7):515–20.
2. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist*. 2007 May;12(5):601–9.
3. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy*. Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
4. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1994 Jan;6(1):20–4.
5. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2):155–60.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *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. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009 Sep;66(3):329–35.
8. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *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. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *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. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):477–80.e1–42.
11. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
12. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
13. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998 May 16;316(7143):1511–4.
14. Bernstein L, Et.al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *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. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007 Jan 9;68(2):99–109.
16. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC-H, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006 Jul;149(1):89–97.
17. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*. 2010 Jan;99(1):26–33.
18. Genzyme, Data on file.

8. Annexes

Annexe 1. Préparation de Myozyme®

Respecter les règles d'asepsie pendant la préparation.

Le matériel suivant est nécessaire à la préparation et à l'administration de Myozyme® (alpha alglucosidase) :

- Nombre de flacons de Myozyme® correspondant à la dose prescrite
- Dispositif intraveineux périphérique ou central
- Prolongateur avec robinet 3 voies
- Tubulure de perfusion
- Filtre de 0,2 µm à faible liaison protéique
- Eau pour préparations injectables
- Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %)
- Seringues pour reconstitution et dilution
- Aiguilles d'un diamètre égal ou inférieur au calibre 20 G pour reconstitution et dilution (éviction du risque de carottage du bouchon)
- Matériel supplémentaire requis selon le protocole de l'institution

Remarque : ne pas utiliser d'aiguilles filtres pour la préparation de Myozyme®.

1. Déterminer le nombre de flacons à reconstituer selon le poids du patient et la dose recommandée de 20 mg/kg. Arrondir au nombre de flacons supérieur. Sortir le nombre requis de flacons du réfrigérateur et les laisser atteindre la température ambiante avant reconstitution. Les flacons devraient atteindre la température ambiante en 30 minutes environ.

Calcul de la dose :

Poids du patient (kg) x Dose (mg/kg) = Dose pour le patient (en mg)

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

Exemples :

A. Forme infantile : Poids du patient (16 kg) x Dose (20 mg/kg) = Dose pour le patient (320 mg)

320 mg ÷ 50 mg/flacon = 6,4 flacons. Il conviendra donc de reconstituer 7 flacons

B. Forme tardive : Poids du patient (68 kg) x Dose (20 mg/kg) = Dose pour le patient (1 360 mg)

1 360 mg ÷ 50 mg/flacon = 27,2 flacons. Il conviendra donc de reconstituer 28 flacons.

2. Reconstituer chaque flacon de 50 mg de Myozyme® avec 10,3 ml d'eau pour préparations injectables en utilisant une seringue munie d'une aiguille d'un diamètre égal ou inférieur au calibre 20G. Chaque flacon reconstitué contiendra 5 mg/ml. La dose totale extractible par flacon est de 50 mg dans 10 ml. Éviter tout impact de l'eau pour préparations injectables sur la poudre et éviter la formation de mousse. Pour cela, ajouter lentement l'eau pour préparations injectables, goutte à goutte, sur la paroi du flacon, et non directement sur le lyophilisat. Incliner et rouler doucement chaque flacon. Ne pas retourner, inverser ni secouer le flacon.

3. Vérifier immédiatement l'absence de particules étrangères et de coloration anormale dans les flacons reconstitués. Si à l'examen immédiat des particules étrangères sont observées ou si la solution présente une coloration anormale, ne pas l'utiliser. Contacter le Service d'Information Médicale de Sanofi par téléphone : Métropole

0 800 394 000 Service & appel gratuits DOM TOM 0 800 626 626 Service & appel gratuits

La solution reconstituée peut parfois contenir quelques particules d'alpha alglucosidase (généralement moins de 10 pour un flacon) sous forme de brins fins ou filaments translucides visibles après l'inspection initiale. Ces particules peuvent aussi apparaître après la dilution pour perfusion. Il a été démontré que ces particules contiennent de l'alpha alglucosidase. Elles peuvent apparaître après l'étape de reconstitution initiale et devenir plus nombreuses au cours du temps. Des études ont montré que ces particules sont éliminées grâce à la filtration en ligne par un filtre de 0,2 µm à faible pouvoir de fixation protéique sans entraîner de perte apparente de protéine ni d'activité.

4. Myozyme[®] doit être dilué immédiatement après reconstitution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), afin d'obtenir une concentration finale de Myozyme[®] comprise entre 0,5 mg/ml et 4 mg/ml. Se reporter au tableau 1 qui indique le volume total recommandé de perfusion selon le poids du patient. Éliminer tout flacon contenant de la solution reconstituée non utilisée.

Dose pour le patient (en mg) ÷ 5 mg/ml = nombre de ml de Myozyme[®] reconstitué nécessaire pour la dose.

Exemples :

Dose pour le patient = 320 mg $320 \text{ mg} \div 5 \text{ mg/ml} = 64 \text{ ml}$ de solution reconstituée de Myozyme[®]

Tableau 1. Calcul du volume total de perfusion

Tranche de poids du patient (kg)	Volume total de perfusion	Débits de perfusion			
		Palier 1 1 mg/kg/h (ml/h)	Palier 2 3 mg/kg/h (ml/h)	Palier 3 5 mg/kg/h (ml/h)	Palier 4 7 mg/kg/h (ml/h) (Jusqu'à perfusion du volume total)
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	1 000	50	150	250	350

5. Prélever lentement la solution reconstituée de chaque flacon à l'aide d'une seringue munie d'une aiguille d'un diamètre égal ou inférieur au calibre 20 G. Éviter la formation de mousse dans la seringue.
6. Retirer l'air à l'intérieur de la poche de perfusion afin de minimiser la formation de particules liée à la sensibilité de Myozyme[®] aux interfaces air – liquide.
7. Prélever de la poche de perfusion un volume égal de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), qui sera remplacé par la solution reconstituée de Myozyme[®].
8. Injecter lentement la solution reconstituée de Myozyme[®] directement dans la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). Ne pas injecter directement dans l'air éventuellement restant dans la poche de perfusion. Éviter la formation de mousse dans la poche de perfusion.
9. Retourner doucement ou masser la poche de perfusion pour homogénéiser la concentration dans la poche de perfusion. Ne pas agiter.
10. Les flacons sont à usage unique. Jeter tout produit inutilisé.

Annexe 2. Administration de Myozyme®

Remarque : Myozyme® (alpha alglucosidase) ne doit pas être perfusé dans la même voie intraveineuse que d'autres produits. La solution diluée doit être administrée à travers un filtre en ligne à faible liaison protéique de 0,2 µm afin d'éliminer toute particule visible. Les particules visibles (enzyme et produits de dégradation agrégés) sont éliminées par le filtre en ligne sans entraîner de perte apparente de protéine ni d'activité de Myozyme®.

Les patients présentant une pathologie sous-jacente aiguë lors de la perfusion de Myozyme® semblent être exposés à un risque plus élevé de réactions à la perfusion. Il conviendra de prêter une attention particulière à l'état clinique du patient avant l'administration de Myozyme®.

1. Expliquer au patient la procédure d'administration.
2. Mesurer les signes vitaux (la pression artérielle, le pouls, la fréquence respiratoire et la température) avant de procéder à la perfusion.
3. Poser une voie veineuse périphérique. Il est aussi possible d'utiliser une voie veineuse centrale.
4. Prélever les échantillons de sang nécessaires le cas échéant et rincer la voie veineuse avec de la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
5. Purger la tubulure de perfusion avec la solution diluée de Myozyme®. Veiller à éviter la formation de bulles d'air dans la tubulure. Afin d'assurer une maîtrise précise du débit de perfusion, il est recommandé de réaliser la perfusion avec une pompe à perfusion intraveineuse programmable.
6. Relier la tubulure de perfusion de Myozyme® au filtre en ligne à faible liaison protéique de 0,2 µm. Purger le filtre en ligne de 0,2 µm à faible liaison protéique avec Myozyme®.
7. Brancher l'ensemble tubulure + filtre au plus près de la voie veineuse du patient
8. Les perfusions doivent être administrées par paliers de 30 minutes (cf. tableau 1) en utilisant une pompe à perfusion.
Les constantes vitales (pouls, tension artérielle, température, fréquence respiratoire) doivent être reprises à chaque changement de débit.
Le passage au palier supérieur ne peut se faire qu'en l'absence de signes de RAP.
9. Une fois la perfusion terminée, purger la tubulure avec une poche de chlorure de sodium injectable à 9 mg/ml (0,9 %) (sans modifier le débit final) pour s'assurer que la totalité de la dose de Myozyme® a été administrée au patient.
10. Retirer l'ensemble de la perfusion ainsi que la voie veineuse.
11. Eliminer les déchets et tout produit inutilisé conformément aux recommandations en vigueur.

Annexe 3. Conservation de Myozyme®

Les flacons de Myozyme® (alpha alglucosidase) non reconstitués doivent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas utiliser Myozyme® après la date de péremption mentionnée sur le flacon.

Après dilution, il est recommandé d'utiliser immédiatement Myozyme®. Toutefois, la stabilité chimique et physique en cours d'administration est démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8 °C lorsque le produit est conservé à l'abri de la lumière. Il n'est pas recommandé de conserver la solution reconstituée et diluée à température ambiante. **NE PAS CONGELER NI AGITER.**

Consulter le RCP pour prendre connaissance de la totalité des informations pour la prescription.

SANOFI-AVENTIS France

82 avenue Raspail

94250 GENTILLY

www.sanofi.fr

Téléphone métropole

0 800 394 000 Service & appel
gratuits

Téléphone DOM TOM

0 800 626 626 Service & appel
gratuits

Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23