

# 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 recommandés**

*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

<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>2</b>
<b>OBJECTIFS DU GUIDE D'INFORMATION SUR LA SÉCURITÉ D'EMPLOI</b> .....	<b>3</b>
<b>PRINCIPAUX CONTACTS</b> .....	<b>3</b>
<b>1. DESCRIPTION DES RISQUES ASSOCIÉS À MYOZYME®</b> .....	<b>3</b>
1.1 RÉACTIONS ASSOCIÉES À LA PERFUSION, Y COMPRIS RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ ET RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES AVEC OU SANS DÉVELOPPEMENT D'ANTICORPS IgG ET IgE.....	4
1.2 RÉACTIONS À MÉDIATION IMMUNITAIRE <sup>7,8</sup> .....	5
1.3 IMMUNOGÉNÉICITÉ ENTRAÎNANT UNE PERTE DE RÉPONSE (TITRE D'ANTICORPS IGG SOUTENUS ÉLEVÉESHSAT ET/OU ANTICORPS INHIBITEURS).....	6
<b>2. PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES RISQUES IDENTIFIÉS</b> <sup>1,2,10-19</sup> .....	<b>7</b>
2.1 RÉACTIONS ASSOCIÉES À LA PERFUSION, Y COMPRIS RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ ET RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES AVEC OU SANS DÉVELOPPEMENT D'ANTICORPS IgG ET IgE.....	7
2.1.1 Surveillance après la perfusion.....	10
2.1.2 Caractérisation de la RAP.....	10
2.2 RÉACTIONS À MÉDIATION IMMUNITAIRE.....	10
2.3 IMMUNOGÉNÉICITÉ ENTRAÎNANT UNE PERTE DE RÉPONSE (TITRE ÉLEVÉS D'ANTICORPS IGG SOUTENUS ET/OU ANTICORPS NEUTRALISANTS).....	11
2.3.1 Immunomodulation chez les patients.....	11
2.3.2 Recommandations de suivi des IgG pour les patients IOPD et LOPD.....	11
<b>3. TESTS IMMUNOLOGIQUES</b> .....	<b>12</b>
<b>4. DÉCLARATION DES RÉACTIONS SUSPECTÉES</b> .....	<b>13</b>
<b>5. RÉFÉRENCES</b> .....	<b>14</b>
<b>6. ANNEXES</b> .....	<b>15</b>

# ABRÉVIATIONS

<b>AAM</b>	Anticorps anti-médicaments
<b>ALAT</b>	Alanine aminotransférase
<b>ASAT</b>	Aspartate aminotransférase
<b>CIC</b>	Complexe immunitaire circulant
<b>CK</b>	Créatine kinase
<b>CRIM</b>	Cross Reactive Immunologic Material (matériel immunologique à activité croisée)
<b>EI</b>	Événement indésirable
<b>GAA</b>	Alpha glucosidase acide
<b>GIS</b>	Guide d'information sur la sécurité d'emploi
<b>HSAT</b>	Titres d'anticorps IgG élevés et soutenus
<b>IOPD</b>	Forme infantile de la maladie de Pompe
<b>ITI</b>	Induction de la tolérance immunitaire
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>LOPD</b>	Maladie de Pompe à apparition tardive
<b>PDS</b>	Professionnel de santé
<b>RAP</b>	Réaction associée à la perfusion
<b>RCP</b>	Résumé des caractéristiques du produit
<b>rhGAA</b>	Alpha-glucosidase acide humaine recombinante
<b>TES</b>	Traitement enzymatique substitutif

## 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 réduction du risque diffusé auprès des médecins prescripteurs, qui pourront le mettre à la disposition d'autres professionnels de santé (PDS) impliqués dans la prise en charge de patients recevant ce médicament.

L'objectif principal du GIS est de guider le PDS dans :

- La prise en charge clinique des risques connus associés au traitement par Myozyme®.
- 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.

## PRINCIPAUX CONTACTS

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

DROM COM : **0 800 626 626** 

Ou remplir le formulaire de contact : <https://www.sanofimedicalinformation.com/>

- **Pour toute information sur l'accès au programme d'immunosurveillance des spécialités maladies rares de Sanofi ou autre question relative aux tests en rapport avec Myozyme® :**

Veillez contacter le Service d'Immunosurveillance de Sanofi :

Téléphone : **0 800 62 23 33** 

Adresse électronique : [france.immunosurveillance@sanofi.com](mailto:france.immunosurveillance@sanofi.com)

Ou

Medical Service de Sanofi

Adresse électronique : [eumedicalservices@sanofi.com](mailto:eumedicalservices@sanofi.com)

## 1. DESCRIPTION DES RISQUES ASSOCIÉS À MYOZYME®

Les risques identifiés associés au traitement par Myozyme® comprennent :

- Les RAP, y compris les réactions d'hypersensibilité et les chocs anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital, et/ou un arrêt cardiaque avec ou sans développement d'anticorps IgG et IgE.
- Les réactions à médiation immunitaire.
- L'immunogénicité entraînant une perte de réponse (titres élevés d'anticorps IgG soutenus et/ou anticorps neutralisants).

Pour une description complète des risques identifiés associés à la perfusion de Myozyme®, veuillez consulter la section 4 du RCP de Myozyme®.

## 1.1 RÉACTIONS ASSOCIÉES À LA PERFUSION, Y COMPRIS RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ ET ANAPHYLACTIQUES AVEC OU SANS DÉVELOPPEMENT D'ANTICORPS IgG ET IgE

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, mais les connaissances se sont améliorées au fil des années. Le tableau 1 fournit une liste des mécanismes potentiels<sup>1,2</sup> :

*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 complètement connu à ce jour
- Stimulation directe des mastocytes par le médicament avec libération d'histamine
- Débit de perfusion élevé, c'est-à-dire une charge protéique sur une période courte

Des réactions anaphylactiques graves avec menace du pronostic vital, dont des chocs anaphylactiques, ont été rapportées chez des patients atteints de la forme infantile ou tardive de la maladie de Pompe, pendant les perfusions de Myozyme®. **En raison de réactions potentielles sévères associées à la perfusion, des mesures médicales d'urgence appropriées, incluant un dispositif de réanimation cardiorespiratoire, doivent être immédiatement disponibles lorsque Myozyme® est administré.**

En cas de réactions anaphylactiques ou d'hypersensibilité sévère, un arrêt immédiat de la perfusion de Myozyme® doit être envisagé et un traitement médical adéquat doit être initié. Les normes actuelles pour le traitement d'urgence des réactions anaphylactiques doivent être observées.

Environ la moitié des patients traités par Myozyme® dans le cadre d'études cliniques portant sur la forme infantile de la maladie de Pompe, ainsi que 28 % des patients traités par Myozyme® dans le cadre d'une étude clinique sur la forme tardive de la maladie de Pompe ont présenté des réactions associées à la perfusion (RAP). Certaines réactions ont été sévères.

Il a été observé chez les patients atteints de la forme infantile de la maladie et traités par une dose plus élevée (40 mg/kg) une tendance à manifester un nombre plus élevé de symptômes au cours des RAP. Les patients atteints de la forme infantile de la maladie qui développent des titres d'anticorps IgG élevés, semblent présenter un risque accru de développer des RAP plus fréquemment. Cependant, des RAP se sont produites indépendamment des titres d'anticorps. Les patients atteints d'une pathologie aiguë (par exemple pneumonie ou sepsis) au moment de la perfusion de Myozyme® semblent présenter un risque supérieur de développer des RAP. Une attention particulière doit être accordée à l'état clinique du patient avant l'administration de Myozyme®. **Les patients devront faire l'objet d'une surveillance étroite et tous les cas de RAP, de réactions tardives et de réactions immunologiques potentielles devront être signalés au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.**

**Les patients qui ont présenté des RAP (et, en particulier, les réactions anaphylactiques) doivent être traités avec précaution lors d'une nouvelle administration de Myozyme®.**

Des effets légers et transitoires peuvent ne pas nécessiter de traitement médical ni d'interruption de la perfusion.

Une réduction du débit de la perfusion, une interruption temporaire de la perfusion ou un traitement préalable, généralement sous forme d'antihistaminiques et/ou d'antipyrétiques oraux et/ou de corticostéroïdes, ont permis de gérer efficacement la plupart de ces réactions. Les RAP peuvent survenir à tout moment pendant la perfusion de Myozyme® ou généralement jusqu'à 2 heures après, et sont plus probables aux débits de perfusion les plus élevés.

Les patients atteints d'une maladie de Pompe avancée peuvent présenter des fonctions cardiaque et respiratoire affaiblies, ce qui peut les prédisposer à un risque accru de complications sévères résultant des réactions associées à la perfusion. **Ces patients doivent donc être encore plus étroitement surveillés pendant l'administration de Myozyme®.**

Un faible nombre de patients (< 1 %) dans le cadre d'essais cliniques et de la commercialisation du produit a développé un choc anaphylactique et/ou présenté un arrêt cardiaque pendant la perfusion de Myozyme®, nécessitant des mesures de réanimation. Ces 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. (3, 4, 6)

De plus, il a été observé chez certains patients traités par Myozyme®, des réactions récurrentes incluant un syndrome pseudo-grippal ou une association de symptômes tels que fièvre, frissons, myalgie, arthralgie, douleur ou fatigue survenant après la perfusion et qui généralement persistent pendant quelques jours. La majorité des patients a été retraitée avec succès par Myozyme® à des doses plus faibles et/ou en administrant préalablement des anti-inflammatoires et/ou des corticostéroïdes, et a continué à recevoir son traitement sous une stricte surveillance clinique.

Pour une description complète des RAP de Myozyme®, veuillez consulter la section 4 du RCP de Myozyme®.

**Tableau 2. Patients à risque accru de complications associées aux RAP\***

- Patients atteints d'une pathologie aiguë (par ex. pneumonie, septicémie, fièvre) au moment de la perfusion de Myozyme®.
- Les 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 plus élevés.
- Patients ayant développé des titres élevés et soutenus d'anticorps IgG, en particulier les patients atteints de la maladie de Pompe infantile.
- Patients ayant déjà présenté des RAP (et en particulier des réactions anaphylactiques) doivent être traités avec prudence lors de la ré-administration de Myozyme®.
- Patients ayant temporairement interrompu le traitement par Myozyme® (par ex. pendant la grossesse).

\* Les RAP peuvent affecter tous les patients.

## 1.2 RÉACTIONS À MÉDIATION IMMUNITAIRE 7,8

Des réactions cutanées sévères incluant des lésions cutanées ulcéreuses et nécrosantes, probablement 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 (Alpha-Glucosidase Acide humaine recombinante) dans la lésion.

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.

Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de réactions systémiques à médiation immunitaire impliquant la peau et d'autres organes pendant le traitement par Myozyme®. En présence de telles réactions, l'interruption du traitement par Myozyme® doit être envisagée, ainsi que la mise en place d'un traitement médical approprié. Les risques et bénéfices d'une nouvelle administration de Myozyme® à la suite d'une réaction à médiation immunitaire doivent être soigneusement pesés. Myozyme® a été réintroduit avec succès chez certains patients qui ont continué à être traités sous stricte surveillance médicale.

### **1.3 IMMUNOGÉNÉICITÉ ENTRAÎNANT UNE PERTE DE RÉPONSE (TITRES D'ANTICORPS IgG SOUTENUS ÉLEVÉS HSAT ET/OU ANTICORPS INHIBITEURS)**

En tant que protéine thérapeutique, Myozyme® peut déclencher une réponse immunologique, impliquant la formation d'anticorps contre l' $\alpha$ -glucosidase acide humaine recombinante (anticorps IgG anti- rhGAA et anticorps IgE anti-rhGAA).<sup>12</sup>

Les conséquences de la formation d'anticorps IgG sur la sécurité et l'efficacité de Myozyme® ont été évaluées dans des essais cliniques et au cours d'années d'expérience post-commercialisation. Dans les études cliniques, la majorité des patients a développé des anticorps IgG dirigés contre Myozyme® et la séroconversion est généralement survenue dans les 3 mois suivant le traitement.

Ainsi, le développement d'anticorps IgG est attendu chez la plupart des patients traités par Myozyme®.

L'impact clinique des anticorps IgG sur l'efficacité de Myozyme® est multifactoriel, mais le développement de titres d'anticorps IgG soutenus élevés est un facteur contributif.

1. Concernant la forme infantile de la maladie de Pompe (IOPD), il a été observé que les patients traités avec une dose plus élevée (40 mg/kg) avaient tendance à développer des titres plus élevés d'anticorps IgG. (5) En outre, il a été démontré que le statut « Cross Reactive Immunologic Material » (CRIM) était un facteur associé à l'immunogénicité et aux réponses des patients aux traitements enzymatiques substitutifs (TES). Un statut CRIM-négatif, indiquant qu'aucune enzyme endogène n'est détectée, est un facteur de risque de développer des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus. Ce risque est plus élevé chez les patients CRIM-négatifs que chez les patients CRIM-positifs et est un facteur contribuant à une réponse insuffisante. Toutefois, un nombre limité de patients CRIM-positifs généralement avec une très faible quantité d'enzymes endogènes peuvent également présenter des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus.<sup>9-11</sup>
2. Concernant la forme tardive de la maladie de Pompe (LOPD), la majorité des patients a présenté des titres d'anticorps qui se stabilisaient ou diminuaient au cours du temps. Le développement de titres élevés et soutenus d'anticorps IgG est peu fréquent chez les patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe. Ainsi, l'impact des anticorps IgG est plus limité chez les patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe.<sup>2,12,13</sup>

Veillez-vous reporter à la section 3 pour les tests des IgG et des anticorps neutralisants.

## 2. PRISE EN CHARGE MÉDICALE DES RISQUES IDENTIFIÉS <sup>1,2,10-19</sup>

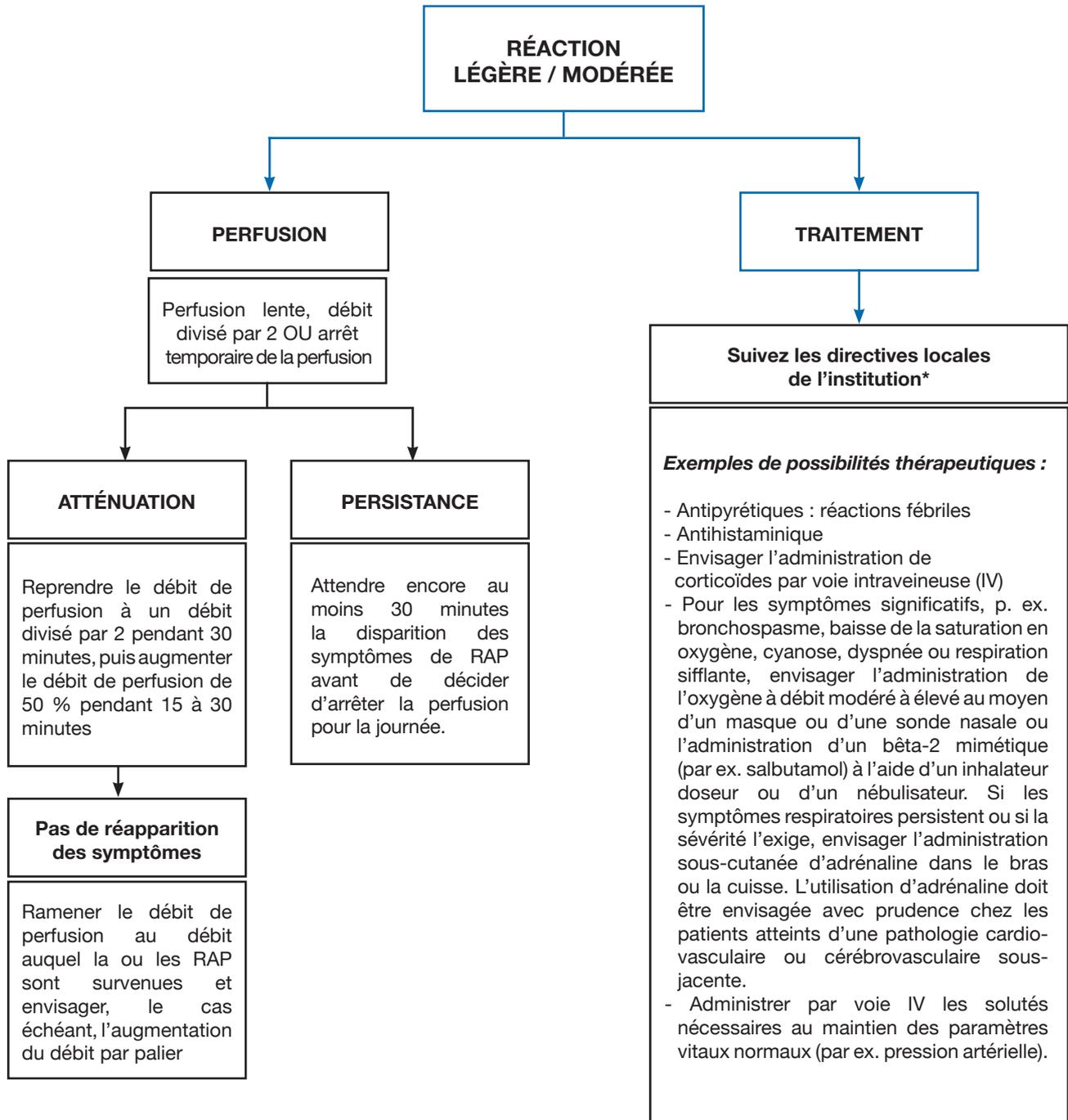
Il est fortement recommandé de prélever un échantillon de sérum de référence avant la première perfusion.

### 2.1 RÉACTIONS ASSOCIÉES À LA PERFUSION, Y COMPRIS HYPERSENSIBILITÉ ET RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES, AVEC OU SANS DÉVELOPPEMENT D'ANTICORPS IgG ET IgE

- Une attention particulière doit être accordée à l'état clinique du patient avant l'administration de Myozyme®.
- Un traitement prophylactique par des antihistaminiques avant les perfusions est recommandé pour réduire la fréquence et/ou la sévérité des RAP.
- Les RAP peuvent survenir chez les patients après avoir reçu un prétraitement par des antipyrétiques, des antihistaminiques ou des corticostéroïdes.
- Si une RAP se produit, quel que soit le prétraitement, la diminution du débit de perfusion, l'arrêt temporaire de la perfusion et/ou l'administration d'antihistaminiques et/ou d'antipyrétiques peut améliorer les symptômes.
- Pour prévenir les complications, l'arrêt immédiat de l'administration de Myozyme® doit être envisagé en cas de réactions sévères à la perfusion, et un traitement médical approprié doit être instauré. En raison du risque de réactions d'hypersensibilité sévères, des mesures de soutien médical appropriées, y compris un équipement de réanimation cardiopulmonaire, doivent être facilement disponibles lorsque Myozyme® est administré.
- Les patients qui ont présenté des RAP (et en particulier des réactions anaphylactiques) doivent être traités avec prudence lors de la ré-administration de Myozyme®.
- Les patients présentant des RAP modérées à sévères et récurrentes doivent être testés pour détecter la présence d'anticorps spécifiques IgE AAM (Anticorps anti-médicament), et un test cutané est recommandé pour les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité significatives.
- Les tests immunologiques basés sur les événements indésirables, y compris les IgG et IgE AAM, doivent être envisagés pour les patients à risque de réaction allergique.
- Les patients qui présentent des réactions d'hypersensibilité peuvent également être testés pour d'autres médiateurs de l'anaphylaxie.
- Chez certains patients positifs aux anticorps IgE, la reprise du traitement par Myozyme® a été possible à une vitesse de perfusion plus lente et à des doses initiales moins élevées (ou procédures de désensibilisation) ; ces patients ont continué de recevoir Myozyme® sous étroite surveillance médicale.<sup>16,17</sup>

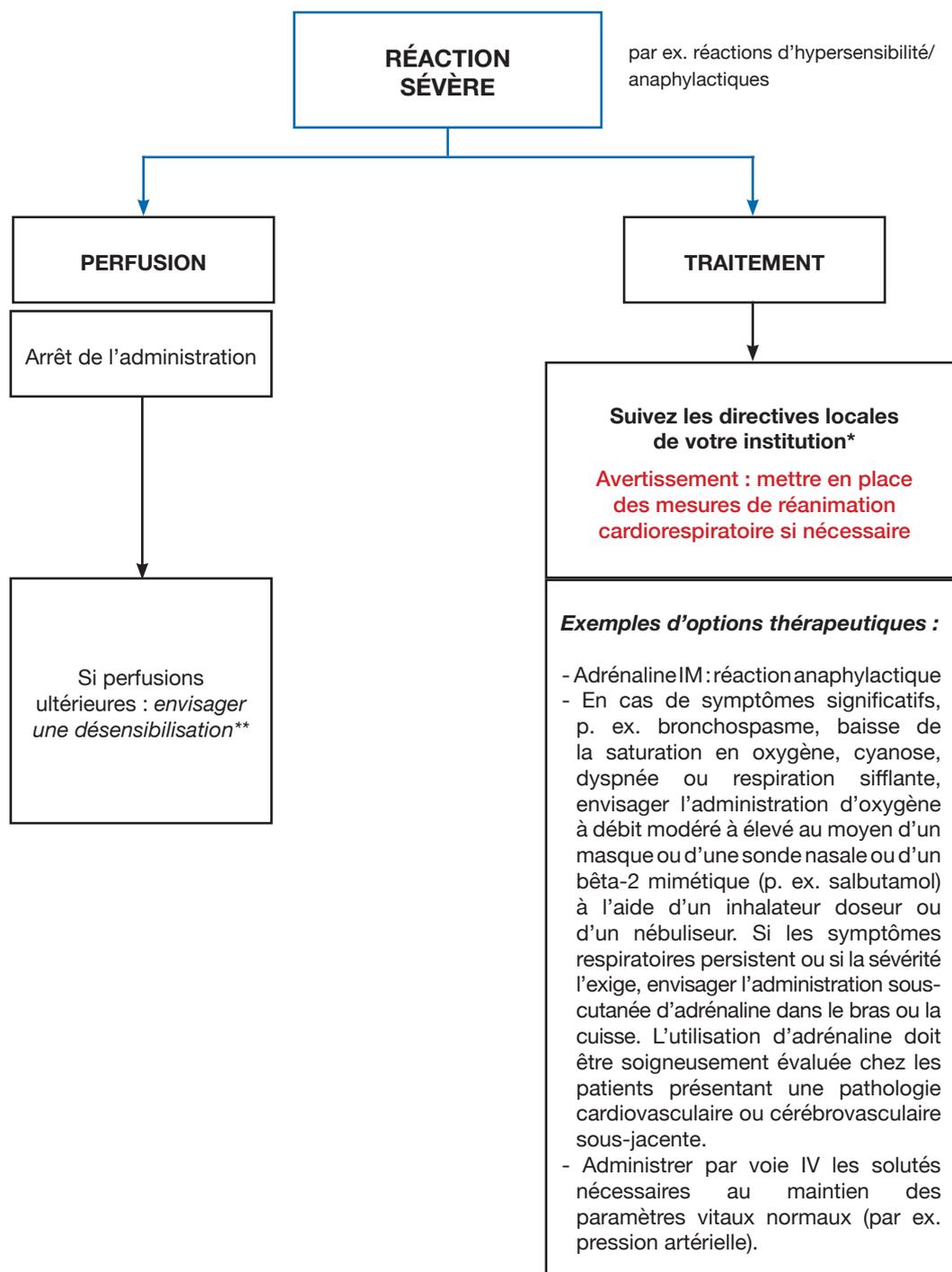
Veillez consulter le Tableau 2 pour avoir la liste des patients à risque accru de complications associées aux RAP. Noter que les RAP peuvent tout de même affecter tous les patients.

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.

Figure 2. Prise en charge clinique des réactions sévères



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

\*\* Contacter le service Pharmacovigilance de Sanofi pour obtenir des directives pour la désensibilisation.

### 2.1.1 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 prescripteur selon l'état clinique et l'historique de perfusion de chaque patient.**

### 2.1.2 Caractérisation de la RAP

#### Tests d'immunologie pour les réactions associées à la perfusion modérées/sévères : IgG, IgE, activation du complément et test de tryptase sérique

Pour mieux caractériser le mécanisme potentiel des RAP chez les patients qui présentent des RAP modérées à sévères ou récurrentes, suggérant des réactions d'hypersensibilité, prélever des échantillons pour les tests suivants :

- Anticorps IgG
- Anticorps IgE
- Activation du complément
- Tryptase

Veillez-vous référer à la section 3 de ce guide pour les informations sur les services fournis par Sanofi.

#### Tests cutanés

Un test cutané peut être effectué à la discrétion du médecin traitant chez les patients qui présentent une RAP répondant aux critères suivants :

- La RAP suggère une réaction médiée par des IgE, avec des symptômes persistants tels que bronchospasme, hypotension et/ou urticaire et nécessitant une intervention OU tout autre signe ou symptôme que le médecin traitant considère comme pertinent.
- Les tests cutanés peuvent être un autre facteur prédictif des médiateurs par des IgE et peuvent être suggérés pour la confirmation des résultats IgE.

Si la décision d'effectuer un test cutané est prise, 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 prescripteur.

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.

## 2.2 RÉACTIONS À MÉDIATION IMMUNITAIRE

- Si des réactions à médiation immunitaire se produisent, l'arrêt de l'administration de Myozyme® doit être envisagé et un traitement médical approprié doit être instauré.

- Les patients doivent être surveillés pour détecter le développement de réactions systémiques à médiation immunitaire impliquant la peau et d'autres organes lors de la perfusion de Myozyme®.
- Il est recommandé d'effectuer des analyses d'urine périodiques chez les patients ayant des titres d'anticorps IgG élevés pour surveiller la protéinurie.

Les risques et les avantages de la ré-administration de Myozyme® après une réaction à médiation immunitaire doivent être pris en compte. Myozyme® a été réinstauré avec succès chez certains patients, qui ont continué à recevoir Myozyme® sous étroite supervision clinique.

## 2.3 IMMUNOGÉNÉCITÉ ENTRAÎNANT UNE PERTE DE RÉPONSE (TITRES ÉLEVÉS D'ANTICORPS IgG SOUTENUS ET/OU ANTICORPS NEUTRALISANTS)

### 2.3.1 Immunomodulation chez les patients

Un traitement prophylactique pour l'induction de la tolérance immunitaire (ITI) doit être fortement envisagé chez les patients atteints de IOPD, en particulier pour les patients CRIM négatifs. L'évaluation du statut CRIM ne doit pas retarder l'instauration du traitement.

Pour les patients atteints de LOPD avec des anticorps IgG soutenus et/ou des anticorps neutralisants, et présentant une réponse réduite au traitement par Myozyme®, l'induction de la tolérance immunitaire peut être envisagée.

Il peut être nécessaire d'adapter les schémas posologiques d'ITI aux besoins individuels des patients. Il n'y a pas de consensus sur les schémas posologiques d'ITI personnalisés. (18,19)

Les patients atteints de la maladie de Pompe sont à risque d'infections respiratoires en raison des effets progressifs de la maladie sur les muscles respiratoires. Les patients atteints de la maladie de Pompe traités par des agents immunosuppresseurs peuvent présenter un risque accru de développer des infections sévères et une vigilance est recommandée. Des infections respiratoires mortelles et potentiellement mortelles ont été observées chez certains de ces patients.

### 2.3.2 RECOMMANDATIONS SUR LE SUIVI DES IGG POUR LES PATIENTS IOPD ET LOPD

#### Recommandation sur la fréquence du suivi des IgG

Les titres d'anticorps IgG doivent être surveillés périodiquement en fonction du phénotype clinique :

- 1) Prélèvement d'un échantillon de sérum de référence avant la première perfusion.
- 2) Pour les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe : une surveillance régulière pendant est suggérée la première année de traitement (exemple : tous les 3 mois), et une surveillance ultérieure dépendante des résultats cliniques et des niveaux de titres d'anticorps.
- 3) Pour les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe : le développement d'anticorps doit être évalué dans les 6 mois suivant le début du traitement et une surveillance ultérieure sera effectuée, si cliniquement justifiée, sur la base de considérations de sécurité d'emploi et d'efficacité.
- 4) Pour les deux phénotypes : les tests d'anticorps anti-médicament (AAM) IgG doivent être envisagés si les patients ne répondent pas au traitement ; les patients traités peuvent être testés pour les anticorps inhibiteurs s'ils présentent une diminution du bénéfice clinique malgré la poursuite du traitement par Myozyme®.

### 3. TESTS IMMUNOLOGIQUES

- Dans le cadre de la surveillance générale de la sécurité d'emploi post-commercialisation, Sanofi a un programme d'immunosurveillance pour Myozyme® visant à évaluer l'immunogénicité de Myozyme® et son impact clinique éventuel. Ce programme fournit un service de détection d'anticorps anti-médicament et il a pour but 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 Myozyme® cependant, un service de tests est assuré par Sanofi (voir Tableau 3).

Veillez contacter le Service d'Immunosurveillance de Sanofi ( **0 800 62 23 33** Service & appel gratuits ou [france.immunosurveillance@sanofi.com](mailto:france.immunosurveillance@sanofi.com)) pour plus d'informations sur l'accès au programme d'immunosurveillance des spécialités maladies rares de Sanofi ou toute autre question relative aux dosages en rapport avec Myozyme®.

- Sanofi propose également des services pour mieux caractériser les RAP.

Le Tableau 3 décrit les services fournis pour l'immunosurveillance IgG et pour la caractérisation des RAP, et la Figure 1 décrit la procédure.

**Tableau 3. Immunologie clinique**

Test <sup>a</sup>	Indication du test	Type d'échantillon	Moment du prélèvement <sup>b</sup>
<b>IgG<sup>c</sup></b>	Surveillance de routine	Sérum congelé Sang total (reçu dans les 24 heures suivant le prélèvement)	Echantillon pré-perfusion ou ≥ 3 jours après la perfusion
<b>IgG/anticorps neutralisants</b>	Diminution de la réponse au manque d'efficacité		
<b>Anticorps IgG/IgE</b>	RAP modérées/sévères ou récurrentes suggérant des réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques	Sérum congelé	1-3 heures après la réaction à la perfusion
<b>Tryptase sérique</b>		Plasma congelé sur EDTA	
<b>Activation du complément</b>			

<sup>a</sup>. Le programme de tests spécialisés des maladies rares de Sanofi, par l'intermédiaire d'un prestataire de services externe, offre un service gratuit pour la collecte, l'emballage et l'expédition d'échantillons de sang au laboratoire central du prestataire de services. Ce service s'applique aux tests effectués dans le cadre d'une investigation RAP (y compris les anticorps Ig G, les anticorps IgE, les anticorps neutralisants IgG, l'activation du complément et la tryptase sérique) ou à une réponse réduite (anticorps IgG/neutralisants) et à tous les échantillons cliniques pour le contrôle IgG de routine.

<sup>b</sup>. Documentez l'heure et la date auxquelles l'échantillon a été prélevé.

<sup>c</sup>. Si les résultats montrent des titres d'anticorps IgG élevés, une analyse d'urine périodique est recommandée.

Figure 1. Procédure pour la réalisation des tests

INSTRUCTIONS EN 5 ÉTAPES POUR LES MÉDECINS DEMANDANT DES SERVICES DU PROGRAMME D'IMMUNOSURVEILLANCE



## 6. DÉCLARATION DES RÉACTIONS SUSPECTÉES

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Vous pouvez également informer le Service de pharmacovigilance de Sanofi. Veuillez consulter la section PRINCIPAUX CONTACTS.

## 5. RÉFÉRENCES

1. Cardona V *et al.* World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.
2. Thong BY *et al.* Prevention of Drug Hypersensitivity Reactions: Prescreening and Premedication. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(8):2958-2966.
3. Van der Ploeg AT *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-1406.
4. Van der Ploeg AT *et al.* Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):456-461.
5. Kishnani PS *et al.* Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(2):99-109.
6. Nicolino M *et al.* Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11(3):210-9.
7. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy. Karger Publishers.* 2005;32(6):355-62.
8. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6(1):20-4.
9. Berrier KL *et al.* CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in *Genet Med.* 2015;17(7):596. Rosenberg, Amy S [corrected to Rosenberg, Amy S]. *Genet Med.* 2015;17(11):912-918.
10. Banugaria SG *et al.* Algorithm for the Early Diagnosis and Treatment of Patients with Cross Reactive Immunologic Material-Negative Classic Infantile Pompe Disease: A Step towards Improving the Efficacy of ERT. *PLOS ONE.* 2013;8(6): e67052.
11. Kazi ZB *et al.* Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight.* 2017; 2(16):94328
12. De Vries JM *et al.* Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2017;19(1):90-97.
13. Ditters IAM *et al.* Are Anti-rhGAA Antibodies a Determinant of Treatment Outcome in Adults with Late-Onset Pompe Disease? A Systematic Review. *Biomolecules.* 2023; 13(9):1414.
14. 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;47 Suppl 1:S100-6.
15. Muraro A *et al.* European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022; 77(2):357-377.
16. Ertoy Karagol HI *et al.* Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease 2023. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;1-6.
17. Gallay L *et al.* SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):801-804.
18. Al-Hassnan Z *et al.* Expert Group Consensus on early diagnosis and management of infantile-onset pompe disease in the Gulf Region. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):388.
19. Chen HA *et al.* Optimizing treatment outcomes: immune tolerance induction in Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy. *Front Immunol.* 2024;15:1336599.

## 6. ANNEXES

Veillez consulter 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'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu/> pour prendre connaissance de la totalité des informations pour la prescription.

Vous pouvez également contacter Sanofi :

Sanofi Winthrop Industrie  
S.A. au capital de 463.631.520 euros  
RCS Créteil 775 662 257  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
[www.sanofi.fr](http://www.sanofi.fr)

Pour contacter l'information médicale :

- Par internet : <https://www.sanofimedicalinformation.com>
- Par téléphone, du lundi au vendredi de 9h à 18h, aux numéros suivants :

Depuis la métropole : **0 800 394 000** 

Depuis les DROM-COM : **0 800 626 626** 

