

DOSSIER DES INFORMATIONS DE SÉCURITÉ

Myozyme® (Alglucosidase alpha)

Recommandations pour les professionnels de la santé sur les risques associés à l'administration de Myozyme®, à la gestion des risques cliniques et aux tests immunologiques.

MAT-MA-2500109

Vous êtes encouragés à signaler tout événement indésirable via le système national de déclaration

**Date : 02 décembre 2024
Version 2.0 en 2024**

CONTENU

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	2
RESUME.....	4
CONTACTS CLES.....	5
A. DESCRIPTION DES RISQUES ASSOCIÉS A MYOZYME.....	6
A.1. RÉACTIONS ASSOCIÉES À LA PERfusion, Y COMPRIS LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ ET LES REACTIONS ANAPHYLACTIQUES AVEC OU SANS DÉVELOPPEMENT D'ANTICORPS IgG ET IGE.....	6
A.2. RÉACTIONS À MÉDIATION IMMUNITAIRE.....	7
A.3. IMMUNOGÉNICITÉ ENTRAÎNANT UNE PERTE DE RÉPONSE (ANTICORPS IgG AUGMENTÉS ET PERSISTANTS ET/OU ANTICORPS NEUTRALISANTS).....	8
B. PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES RISQUES IDENTIFIÉS.....	10
B.1. RÉACTIONS ASSOCIÉES À LA PERfusion, Y COMPRIS LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ ET LES REACTIONS ANAPHYLACTIQUES AVEC OU SANS DÉVELOPPEMENT D'ANTICORPS IgG ET IGE ÉTAPE DE PRE-PERfusion.....	10
B.1.1. Observation post-perfusion.....	11
B.1.2. Caractérisation des réactions associées à la perfusion.....	11
B.2. RÉACTIONS À MÉDIATION IMMUNITAIRE.....	12
B.3. IMMUNOGÉNICITÉ ENTRAÎNANT UNE PERTE DE RÉPONSE (TITRES ÉLEVÉS ET SOUTENUS D'ANTICORPS IgG ET/OU ANTICORPS NEUTRALISANTS)	12
B.3.1. Immunomodulation.....	12
B.3.2. Recommandations sur le suivi des IgG pour les patients atteints de la forme infantile et tardive.....	13
C. TESTS IMMUNOLOGIQUES.....	14
D. DECLARATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES.....	16
E. GROSSESSE ET ALLAITEMENT.....	16
F. REFERENCES.....	17

Abréviations

CRIM	Matériel immunologique à activité croisée
EI	Effet Indésirable
GAA	Acide α -glucosidase
HSAT	Titres élevés et soutenus d'anticorps anti-rhGAA
IOPD	Forme infantile de la maladie de Pompe
LOPD	Forme tardive de la maladie de Pompe
PSPV	Sécurité du Patient et Pharmacovigilance
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
rhGAA	α -glucosidase acide humaine recombinante
TES	Traitemen Enzymatique Substitutif
RAP	Réactions associées à la perfusion

Résumé

Objectif du dossier d'information sur la sécurité

Le dossier d'information sur la sécurité de Myozyme (alglucosidase alfa) est un matériel éducatif supplémentaire fourni aux médecins impliqués dans la prise en charge des patients atteints de la maladie de Pompe et traités par Myozyme. Les médecins traitants peuvent mettre ce matériel à la disposition d'autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la maladie si nécessaire (pharmacien, médecins non spécialisés, allergologues, infirmiers). L'objectif principal du dossier des informations de sécurité est de :

- Informer sur les risques connus associés au traitement par Myozyme afin de les minimiser dans la mesure du possible (section A).
- Guider les professionnels de la santé dans la gestion clinique de ces risques (section B).
- Guider les professionnels de la santé pour qu'ils effectuent des tests immunologiques qui aideront à mieux caractériser le mécanisme potentiel des réactions associées à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité (section C).

Le SIP fournit également des informations sur le Programme de tests spécialisés pour les maladies rares de Sanofi, qui permet d'effectuer gratuitement des tests immunologiques. Veuillez contacter votre interlocuteur Sanofi local pour savoir comment accéder à ce programme de Sanofi ou pour toute autre question relative aux tests de Myozyme. Veuillez consulter les CONTACTS CLÉS ci-dessous.

Myozyme et maladie de Pompe

La maladie de Pompe est une maladie de surcharge lysosomale causée par un déficit en α -glucosidase acide (GAA), une enzyme qui dégrade le glycogène lysosomal en glucose. Le déficit en GAA entraîne une accumulation de glycogène et la rupture des lysosomes, ce qui provoque un dysfonctionnement cellulaire dans de nombreux tissus de l'organisme, en particulier les fibres musculaires.

Myozyme contient le principe actif de l' α -glucosidase acide humaine recombinante (rhGAA). Myozyme est indiqué pour le traitement enzymatique substitutif (TES) à long terme chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide). Myozyme est indiqué chez les adultes et les enfants de tous âges. La dose recommandée de Myozyme est de 20 mg/kg de poids corporel, administrée une fois toutes les deux semaines.

CONTACTS CLES

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

Veuillez contacter le département pharmacovigilance de Sanofi dans les 24 heures par téléphone au 00 212 522 66 90 00 ou par mail : pharmacovigilance.maroc@sanofi.com

- Pour savoir comment bénéficier des services de Sanofi en matière de tests spécialisés dans les maladies rares, ou pour toute autre question relative aux tests pour Myozyme :**

Veuillez contacter le représentant médical Sanofi local

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

Contactez-nous à l'adresse suivante : infomed.mco@sanofi.com ou par téléphone au 00212 522 66 90 00

A. Description des risques liés à Myozyme

Les risques de sécurité identifiés du traitement par Myozyme (alglucosidase alfa) comprennent :

- Les réactions associées à la perfusion y compris les réactions d'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques, avec ou sans développement d'anticorps IgG et IgE,
- Réactions à médiation immunitaire,
- Immunogénicité entraînant une perte de réponse (titres d'anticorps IgG élevés et soutenus et/ou anticorps neutralisants).

Veuillez-vous référer aux sections 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP Myozyme

A.1. Réactions associées à la perfusion, notamment hypersensibilité et réactions anaphylactiques avec ou sans développement d'anticorps IgG et IgE

Une réaction associée à la perfusion est définie comme tout événement indésirable (EI) survenant pendant la perfusion ou dans les heures suivant la perfusion et évaluée comme potentiellement lié à l'administration du produit (Myozyme). Les événements connexes survenant après la période suivant la perfusion peuvent être considérés comme des réactions associées à la perfusion à la discrétion du déclarant. Le mécanisme exact des réactions associées à la perfusion n'est pas entièrement élucidé, mais les connaissances se sont améliorées au fil des années^(1,2). Le tableau 1 ci-dessous présente une liste de mécanismes potentiels.

Tableau 1. Mécanismes potentiels des réactions associées à la perfusion, y compris les réactions d'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques

- Immunoglobuline E (IgE) médiée
 - Immunoglobuline G (IgG) médiée par activation du complément
 - Libération de cytokines avec un mécanisme pas élucidé
 - Stimulation directe des mastocytes par le médicament avec libération d'histamine
 - Débit de perfusion élevé

Bien que la majorité des réactions observées lors des essais cliniques et dans le contexte commercial aient été jugées légères ou modérées, certains patients ont développé un choc anaphylactique et/ou un arrêt cardiaque pendant la perfusion de Myozyme, nécessitant des mesures de réanimation^(3,4,6). Les réactions se sont généralement produites peu de temps après le début de la perfusion. Veuillez consulter la description complète des effets indésirables dans le RCP. **L'évaluation de la gravité globale est laissée à l'appréciation du médecin traitant.**

Le tableau 2 présente une liste de patients présentant un risque accru de réactions à la perfusion.

Tableau 2. Patients présentant un risque accru de RAP

- Patients présentant une situation pathologique aigue (par exemple, une pneumonie, un sepsis, une fièvre) lors de la perfusion.
- Patients atteints d'une maladie de Pompe sévère (peut avoir une fonction cardiaque et respiratoire compromise, ce qui peut les prédisposer à un risque plus élevé de complications graves dues à des réactions associées à la perfusion). Par conséquent, ces patients doivent être surveillés de manière plus attentive pendant l'administration de Myozyme.
- Patients qui développent des anticorps IgE anti-Myozyme (à risque plus élevé de survenue d'anaphylaxie et de réactions d'hypersensibilité sévères).
- Patients recevant Myozyme à des débits de perfusion élevés.
- Les patients qui ont développé des titres d'anticorps IgG élevés et soutenus, en particulier les patients atteints de la maladie de Pompe à début infantile.
- Patients ayant déjà présentés des réactions associées à la perfusion (en particulier des réactions anaphylactiques) doivent être traités par prudence lors de la ré-administration de Myozyme.
- Patients ayant temporairement interrompu le traitement par Myozyme (par exemple pendant la grossesse).

**Gardez à l'esprit que les réactions associées à la perfusion peuvent affecter tous les patients.*

A.2. Réactions à médiation immunitaire

Le mécanisme potentiel des réactions à médiation immunitaire consiste en le dépôt de complexes immuns circulants de taille intermédiaire dans les tissus et l'endothélium vasculaire conduisant à une inflammation et entraînant un ensemble hétérogène de signes et symptômes cliniques tels que la glomérulonéphrite, l'hématurie, la protéinurie, l'éruption papuleuse, les éruptions de type purpura, l'arthrite, la sérite et la vascularite^(7,8).

- Les réactions sont spontanément résolutives et se développent généralement dans les 7 à 10 jours suivant la perfusion de l'antigène, commençant par certains symptômes constitutionnels pseudo-grippaux : fièvre, myalgie, arthralgie et éruption cutanée. La guérison clinique est généralement apparente après 7 à 28 jours.
- Des réactions cutanées sévères, notamment des lésions cutanées ulcérées et nécrosantes, éventuellement d'origine immunitaire, ont été rapportées avec Myozyme. La biopsie cutanée chez un patient a démontré un dépôt d'anticorps anti- α -glucosidase acide humaine recombinante (rhGAA) dans la lésion.
- Des réactions systémiques à médiation immunitaire, y compris d'éventuelles réactions médiées par des complexes immuns de type III, ont été observées avec Myozyme. Ces réactions sont survenues plusieurs semaines 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 d'anticorps IgG élevés ($\geq 102\,400$). Chez ces patients, la biopsie rénale a montré un dépôt de complexe immun. L'état des patients s'est amélioré après l'interruption du traitement.

A.3. Immunogénicité entraînant une perte de réponse (titres d'anticorps IgG élevés et/ou anticorps neutralisants)

L'effet de la formation d'anticorps IgG sur l'efficacité de Myozyme a été évalué dans le cadre d'essais cliniques et au fil des années d'expérience post-commercialisation. Dans les études cliniques, la majorité des patients ont développé des anticorps IgG anti-Myozyme et la séroconversion s'est généralement produite dans les 3 mois suivant le traitement.

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

1. En ce qui concerne la forme infantile (IOPD), une tendance a été observée chez les patients traités avec une dose plus élevée (40 mg/kg) à développer des titres plus élevés d'anticorps IgG (5). Un titre d'IgG élevé et soutenu est défini comme des titres $\geq 51\,200$ à 2 moments ou plus après 6 mois de traitement par Myozyme, espacés d'au moins 12 semaines. Il a été démontré que le développement de titres d'IgG élevés et soutenus chez les patients traités par Myozyme avait une issue défavorable. Le risque de développer des titres d'IgG élevés et soutenus est plus élevé chez les patients CRIM négatifs que chez les patients CRIM positifs. Des titres d'IgG élevés, soutenus et prolongés pourrait entraîner un dosage sous-optimal du médicament pour les patients en raison de la formation d'un complexe immun. Les titres d'IgG élevés et soutenus ont également été observée chez un nombre limité de patients CRIM-positifs (9,10,11).
2. En ce qui concerne les patients LOPD, la majorité ont présenté des titres d'anticorps se stabilisant ou diminuant au fil du temps. Étant donné que les patients atteints de LOPD sont CRIM positifs, ils ne risquent généralement pas de développer des titres d'IgG élevés et soutenus et très peu d'entre eux développent des titres élevés d'Anticorps anti-médicament qui diminuent ensuite avec le temps. L'impact des anticorps IgG est donc plus limité pour les patients atteints de LOPD (2,12,13).
3. Un petit nombre de patients IgG positifs traités par Myozyme dans le cadre des essais cliniques et/ou après commercialisation ont été testés positifs pour l'inhibition de l'activité et/ou de l'absorption enzymatique lors de tests in vitro. La pertinence clinique de l'inhibition in vitro n'est pas claire. Les patients présentant une inhibition positive de l'absorption avaient

généralement des titres d'anticorps IgG plus élevés que les patients qui restaient négatifs pour l'inhibition de l'absorption dans les études sur l'apparition infantile et tardive. Des anticorps neutralisants, en particulier ceux qui inhibent l'absorption cellulaire du médicament, se sont développés chez certains patients atteints d'IOPD traités par Myozyme et étaient généralement associés à des titres d'anticorps anti-médicament élevés. Les patients IOPD avec un statut CRIM négatif courent le risque de développer des titres d'IgG élevés et soutenus et des anticorps neutralisants avec une perte documentée de réponse clinique^(9,10,11).

B. PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES RISQUES IDENTIFIES (1,2, 10-19)

Le prélèvement d'un échantillon de sérum de référence avant la première perfusion est fortement encouragé.

B.1. RÉACTIONS ASSOCIÉES À LA PERFUSION, Y COMPRIS LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ ET ANAPHYLACTIQUES AVEC OU SANS DÉVELOPPEMENT D'ANTICORPS IGG ET IGE

- L'état clinique du patient avant l'administration de Myozyme doit être soigneusement pris en compte.
- Un traitement prophylactique par antihistaminiques avant les perfusions est recommandé pour réduire la fréquence et/ou la sévérité des réactions associées à la perfusion.
- Certains patients ont reçu un prétraitement par antihistaminiques, antipyrétiques et/ou stéroïdes à la suite des réactions associées à la perfusion.
- Les réactions associées à la perfusion peuvent survenir chez des patients ayant reçu un prétraitement par des antipyrétiques, des antihistaminiques ou des stéroïdes.
- Si une réaction associée à la perfusion survient, 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 peuvent améliorer les symptômes.
- Afin de prévenir les complications, l'arrêt immédiat de l'administration de Myozyme doit être envisagé en cas de **réactions graves à la perfusion**, et un traitement médical approprié doit être mis en place. En raison du risque de réactions d'hypersensibilité graves, **une prise en charge médicale appropriée, incluant un équipement de réanimation cardio-pulmonaire, doivent être immédiatement disponible lors de l'administration de Myozyme.**
- Les patients ayant présenté des réactions associées à la perfusion (et en particulier des réactions anaphylactiques) doivent être traités avec prudence lors de la ré-administration de Myozyme.
- Les patients présentant des réactions associées à la perfusion modérées à sévères et récurrents doivent faire l'objet d'une recherche d'anticorps anti-médicament IgE spécifiques, et des tests cutanés sont recommandés pour les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité significatives.
- Des tests immunologiques en fonction des événements indésirables, incluant les IgG et les IgE anti-médicament, doivent être envisagés pour les patients présentant un risque de réaction allergique.
- Les patients qui présentent des réactions d'hypersensibilité peuvent également faire l'objet d'un dépistage d'autres médiateurs de l'anaphylaxie.
- Certains patients positifs aux IgE ont pu reprendre avec succès le traitement par l'alglucosidase alfa en utilisant un débit de perfusion plus lent et des

doses initiales plus faibles (ou des procédures de désensibilisation) et ont continué à recevoir l'alglucosidase alfa sous une surveillance clinique étroite (16, 17).

Veuillez vous référer au tableau 2 pour se référer à la liste complète des patients les plus à risque, mais gardez à l'esprit que les réactions associées à la perfusion peuvent affecter tous les patients.

B.1.1. Observation post-perfusion

Il est recommandé que les patients soient observés pour des raisons de sécurité pendant et après la fin de chaque perfusion intraveineuse de Myozyme par un personnel médical approprié familier avec la maladie de Pompe et les réactions potentielles à Myozyme. Dans les essais cliniques, les patients ont été surveillés pendant 2 heures après la fin de la perfusion de Myozyme. La durée appropriée de la surveillance post-perfusion doit être déterminée par le médecin traitant en fonction de l'état clinique de chaque patient et de ses antécédents de perfusion.

B.1.2. Caractérisation des réactions associées à la perfusion

B.1.2.a. Tests immunologiques pour les réactions modérées/sévères associées à la perfusion : IgG, IgE, activation du complément et test de la tryptase sérique

Pour mieux caractériser le mécanisme potentiel des réactions associées à la perfusion chez les patients qui présentent des réactions associées à la perfusion modérées à sévères ou récurrentes évoquant des réactions d'hypersensibilité, prélever des échantillons en vue d'effectuer les tests suivants :

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

Veuillez vous référer à la section C pour les services fournis par Sanofi.

B.1.2.b. Tests cutanés

Des tests cutanés peuvent être effectués, à la discrétion du médecin traitant, chez les patients qui présentent une réaction associée à la perfusion répondant aux critères suivants :

- Une réaction associée à la perfusion est évocatrice d'une réaction médiée par les IgE, avec des symptômes persistants tels que bronchospasme, hypotension et/ou une urticaire 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 réactions IgE-médiées et peuvent être suggérés pour confirmer les résultats des IgE.

B.2. RÉACTIONS À MÉDIATION IMMUNITAIRE

- En cas de réactions à médiation immunitaire, il convient d'envisager l'arrêt de l'administration de Myozyme et d'instaurer un traitement médical approprié.
- Les patients doivent être surveillés pour le développement de réactions systémiques à médiation immunitaire impliquant la peau et d'autres organes pendant le traitement par Myozyme.
- Il est recommandé d'effectuer des analyses d'urine périodiques chez les patients présentant des titres élevés d'anticorps IgG afin de surveiller l'apparition d'une protéinurie.

Les risques et les avantages d'une nouvelle administration de Myozyme à la suite d'une réaction à médiation immunitaire doivent être pris en compte. Certains patients ont pu reprendre avec succès le traitement Myozyme sous étroite surveillance clinique.

B.3. IMMUNOGÉNICITÉ ENTRAÎNANT UNE PERTE DE RÉPONSE (TITRES ÉLEVÉS ET SOUTENUS D'ANTICORPS IgG ET/OU ANTICORPS NEUTRALISANTS)

B.3.1. Immunomodulation

Un traitement prophylactique pour l'induction d'une tolérance immunitaire doit être fortement envisagé chez les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe, en particulier chez ceux qui sont CRIM négatifs. L'évaluation du statut CRIM ne doit pas retarder l'initiation du traitement.

Pour les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe présentant des titres d'IgG élevés et soutenus et une réponse réduite au Myozyme, un traitement pour l'induction de la tolérance peut être envisagé.

Il peut être nécessaire d'adapter les schémas d'Induction d'une tolérance immunitaire aux besoins individuels des patients. Il n'existe pas de consensus sur les schémas d'induction d'une tolérance immunitaire personnalisé^(18,19). La littérature publiée décrit différents régimes de traitement avec le rituximab, le méthotrexate et les immunoglobulines intraveineuses, et chez les patients avec des anticorps anti-médicaments établis, l'ajout de Bortezomib. Veuillez consulter la littérature publiée la plus récente sur ce sujet.

Les patients atteints de la maladie de Pompe sont exposés au 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 avec des agents immunosuppresseurs peuvent présenter un risque encore plus élevé de développer des infections graves et la vigilance est recommandée.** Des infections respiratoires mortelles et mettant en jeu le pronostic vital ont été observées chez certains de ces patients.

B.3.2. Recommandations sur le suivi des IgG pour les patients atteints de la forme infantile et tardive

Recommandation sur la fréquence du suivi des IgG

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

1. Prélever un échantillon sérique de référence avant la première perfusion.
2. Pour les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe, il est suggéré de procéder à un contrôle régulier au cours de la première année de traitement (exemple : tous les 3 mois) et à un contrôle ultérieur en fonction des résultats cliniques et du niveau des titres d'anticorps.
3. Pour les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, le développement des anticorps doit être évalué dans les 6 mois suivant le début du traitement et le suivi ultérieur doit être cliniquement justifié sur la base de considérations d'efficacité.
4. Pour les deux phénotypes : La recherche d'anticorps anti-médicaments IgG doit être envisagée si les patients ne répondent pas au traitement ; les patients traités peuvent être testés pour la recherche d'anticorps inhibiteurs s'ils constatent une diminution du bénéfice clinique malgré la poursuite du traitement par Myozyme.

C. Tests immunologiques

- Dans le cadre de la surveillance générale de la sécurité après l'autorisation de mise sur le marché, Sanofi a lancé un programme d'immunosurveillance pour Myozyme afin de déterminer l'étendue de la formation d'anticorps contre Myozyme afin de comprendre l'impact clinique, le cas échéant.** Il n'existe actuellement aucun test commercialisé pour les anticorps contre Myozyme ; cependant, un service de test gratuit est fourni par Sanofi. Veuillez contacter votre représentant Sanofi local pour savoir comment accéder au programme des tests spécialisés des maladies rares de Sanofi.
- Sanofi propose également des services permettant de mieux caractériser les réactions associées à la perfusion.**

Le tableau 3 décrit les services fournis pour l'immunosurveillance des IgG et la caractérisation des réactions associées à la perfusion et la figure 1 décrit la procédure.

Tableau 3. Caractéristiques de l'immunologie clinique et des tests cutanés.

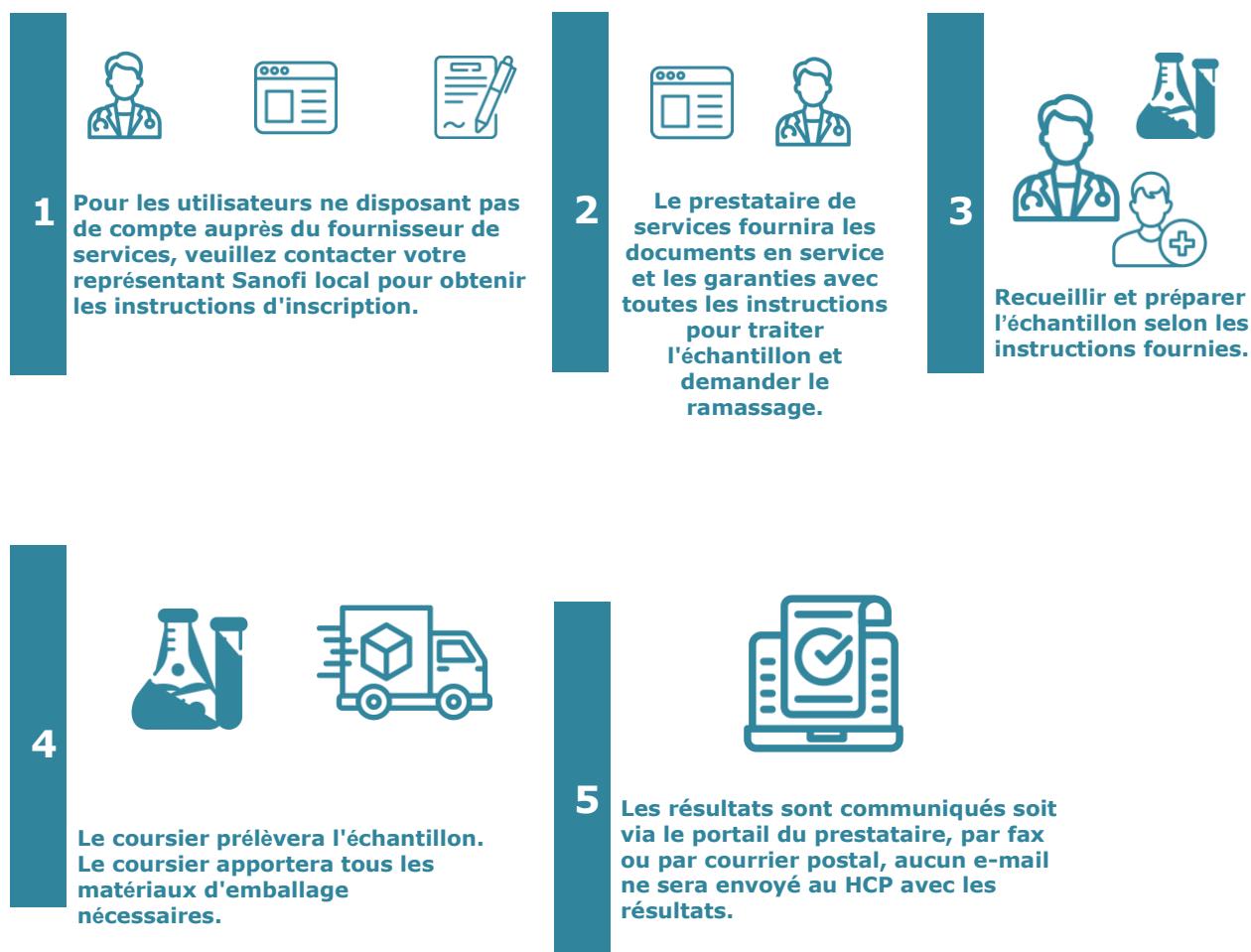
Tests ^a	Indication pour le test	Échantillon type	Fréquence	Heure de Collection ^{bc}
IgG ^d	Surveillance de routine		Surveillance de routine	
IgG/neutralisant anticorps	Diminution ou absence de la réponse au traitement	Sérum congelé Sang total (reçu dans les 24 heures de collecte)		L'échantillon devrait être en pré-perfusion ou ≥3 jours après la perfusion
Anticorps IgG/IgE	Réactions associées à la perfusion modérés/ sévères ou récurrents évocatrices de réactions d'hypersensibilité, de réactions anaphylactiques		Ad hoc (au besoin)	
Tryptase sérique		Sérum congelé		
Activation du complément		Plasma EDTA-Congelé		Réaction 1 à 3 heures après la perfusion

a) Le programme des tests spécialisés dans les maladies rares de Sanofi propose, par l'intermédiaire d'un prestataire de services externe, un service gratuit de collecte, d'emballage et d'expédition d'échantillons sanguins au laboratoire central du prestataire de services. Ce service s'applique aux tests effectués dans le cadre d'une investigation d'une réaction associée à la perfusion (y compris les anticorps IgG, les anticorps IgE, les anticorps neutralisants IgG, l'activation du complément et la tryptase sérique) ou d'une réponse réduite (anticorps IgG/neutralisants) et à tous les échantillons cliniques pour le contrôle de routine des IgG. **b)** Consigner l'heure et la date du prélèvement de l'échantillon. **c)** Les délais de collecte indiqués sont les recommandations du prestataire de services externe et n'ont qu'une valeur informative. Veuillez consulter vos directives locales/institutionnelles. **d)** Si les résultats montrent des titres élevés d'anticorps IgG, il est recommandé de procéder à des analyses d'urine périodiques.

Figure 1. Procédure du test

INSTRUCTIONS EN 5 ÉTAPES POUR LES MÉDECINS DEMANDANT DES SERVICES POUR LES TESTS DE DIAGNOSTIC SPÉCIALISÉS

Sanofi coordonne et soutient ce programme de tests spécialisés dans les maladies rares et n'est pas autrement impliqué dans les tests de diagnostic



Veuillez contacter les services médicaux de Sanofi EU pour la collecte, le conditionnement et l'expédition des échantillons de sang. Les coordonnées sont fournies dans **CONTACTS CLÉS**.

D. Déclaration des événements indésirables

La déclaration des événements indésirables après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue de la balance bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé sont invités à déclarer tout événement indésirable dans les 24 heures via le système national de déclaration ou à contacter le service Sécurité des Patients et Pharmacovigilance (PSPV) de Sanofi. Pour obtenir les coordonnées complètes concernant la déclaration des effets indésirables, veuillez vous référer à la section **CONTACTS CLÉS**.

E. Grossesse et allaitement

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Myozyme chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (rubrique 5.3 du RCP). Myozyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la femme nécessite un traitement par Myozyme (rubrique 4.6 du RCP).

Des données limitées suggèrent que Myozyme est excrété dans le lait maternel à de très faibles concentrations. Aucun effet clinique n'est attendu chez un nourrisson allaité en raison du faible transfert de lait maternel et de la faible biodisponibilité. L'allaitement pendant le traitement par Myozyme peut donc être envisagé. Par mesure de précaution, une interruption de l'allaitement pendant les premières 24 heures suivant le traitement peut être envisagée.

La déclaration des informations sur l'exposition aux médicaments pendant la grossesse à Sanofi Sécurité des Patients et Pharmacovigilance est nécessaire pour identifier les agents nocifs pour le développement du fœtus. A l'inverse, les données d'exposition pendant la grossesse peuvent également établir que la toxicité fœtale d'un produit est limitée. Afin de collecter, d'examiner et de communiquer des informations sur la sécurité pendant la grossesse et de disposer d'informations plus précises, Sanofi assurera le suivi de tous les cas de grossesse signalés. **Sanofi encourage fortement les médecins et autres professionnels de la santé à signaler toutes les grossesses et issues de grossesse chez les patientes exposées à Myozyme, indépendamment du fait qu'une telle exposition soit associée ou non à un événement indésirable.** Pour obtenir les coordonnées complètes sur la déclaration des grossesses, veuillez vous référer à **CONTACTS CLÉS**.

F. 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 SJ]. *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.

Veuillez toujours se référer aux mentions légales complètes avant toute prescription. Pour y accéder, veuillez scanner le QR code ci-dessous :



Date de mise à jour des mentions légales : 12/2024

MAT-MA-2500109

Pour signaler un cas de pharmacovigilance à Sanofi, vous pouvez nous contacter par téléphone au 00 212 522 66 90 00 ou par mail : pharmacovigilance.maroc@sanofi.com

Si vous avez des questions sur le produit, contactez-nous à l'adresse suivante :

infomed.mco@sanofi.com ou par téléphone au 00212 522 66 90 00

Sanofi-aventis Maroc Route de Rabat R.P 1,Ain Sbaâ. 20250 CASABLANCA
MAROC

Tél : 00 212 522 66 90 00 / www.sanofi.ma