

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Myozyme 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 50 mg d'alpha alglucosidase.

Après reconstitution, la solution contient 5 mg/ml d'alpha alglucosidase et après dilution, la concentration varie de 0,5 mg à 4 mg/ml.

Pour tous les excipients, voir section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre blanche à blanchâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 α -glucosidase acide).

Chez les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, l'évidence d'une efficacité est limitée (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Myozyme doit être supervisé par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge de patients atteints de la maladie de Pompe ou d'autres maladies métaboliques héréditaires ou neuromusculaires.

La posologie recommandée pour l'alpha alglucosidase est de 20 mg/kg de poids corporel administrés toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse.

L'administration des perfusions doit être progressive. Il est recommandé de commencer la perfusion par un débit de 1 mg/kg/h et d'augmenter graduellement de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes en l'absence de réaction associée à la perfusion (RAP) jusqu'à un débit maximal de 7 mg/kg/h. Les RAP sont décrites dans la section 4.8.

Posologie pour les enfants, adolescents, adultes et personnes âgées :

Il n'y a pas lieu d'adopter de mesure spécifique pour l'administration de Myozyme à des enfants, des adolescents, des adultes ou des personnes âgées.

La tolérance et l'efficacité de Myozyme chez des patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été évaluées et aucune posologie spécifique ne peut être recommandée pour ces patients.

La réponse du patient au traitement doit être régulièrement évaluée en fonction d'une évaluation complète de toutes les manifestations cliniques de la maladie.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité ayant mis en jeu le pronostic vital (réaction anaphylactique) à la substance active ou à l'un des excipients, lorsque la reprise du traitement n'a donné lieu à aucune amélioration (voir sections 4.4 et 4.8).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des réactions anaphylactiques graves avec menace du pronostic vital, dont un choc anaphylactique, ont été rapportées chez des patients atteints de la forme infantile ou tardive de la maladie pendant les perfusions de Myozyme (voir rubrique 4.8). En raison de réactions potentielles sévères associées à la perfusion, des mesures médicales d'urgence appropriées, incluant un dispositif de réanimation cardio-respiratoire, 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 médicales 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, ainsi que 28 % des patients traités par Myozyme dans le cadre d'une étude clinique sur la forme tardive de la maladie ont présenté des réactions associées à la perfusion (RAP), définies comme étant tout événement indésirable associé survenant pendant la perfusion ou au cours des heures qui la suivent. Certaines réactions ont été sévères (voir section 4.8). 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 élevés, semblent présenter un risque accru de développer des RAP plus fréquemment. Les patients atteints d'une pathologie aiguë (par exemple pneumonie, 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 à Genzyme.

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 (voir sections 4.3 et 4.8). 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'anti-histaminique 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.

Dans les études cliniques, la majorité des patients a développé des anticorps IgG anti-rhGAA généralement dans les 3 premiers mois de traitement. Ainsi une séroconversion est attendue chez la plupart des patients traités par Myozyme. On a observé que les patients atteints de la forme infantile recevant une dose plus élevée (40 mg/kg) ont eu tendance à avoir un titre d'anticorps plus élevé. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre la survenue des RAP et le délai d'apparition des anticorps IgG. Les IgG d'un nombre limité de patients testés positifs ont montré un effet inhibiteur de l'activité enzymatique lors d'un test *in vitro*. En raison de la rareté de la pathologie et de l'expérience limitée à ce jour, l'effet de l'apparition d'anticorps sur la tolérance et l'efficacité n'est actuellement pas entièrement établi. La probabilité d'obtenir une réponse insuffisante au traitement et de développer des titres d'anticorps élevés et soutenus s'avère plus forte chez les patients CRIM-négatifs (Cross Reactive Immunologic Material ; patients chez qui aucune protéine GAA endogène n'a été détectée par l'analyse du western blot) que chez les patients CRIM-positifs (patients chez qui la protéine GAA endogène a été détectée par l'analyse du western blot). Toutefois, certains patients CRIM-positifs peuvent également présenter des titres d'anticorps élevés et soutenus. L'origine d'une réponse clinique insuffisante et du développement de titres d'anticorps élevés et soutenus semble être multifactorielle. Le titre des anticorps IgG doit être régulièrement surveillé.

Chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité, la présence éventuelle d'anticorps IgE anti-alpha alglucosidase et d'autres médiateurs de l'anaphylaxie peut également être recherchée. Il apparaît que les patients développant des anticorps IgE à Myozyme présentent un risque accru de survenue de RAP en cas de reprise du traitement par Myozyme (voir rubrique 4.8). Par conséquent, ces patients devront faire l'objet d'une surveillance plus étroite durant l'administration de Myozyme. 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 ; ces patients ont continué de recevoir Myozyme sous étroite surveillance médicale.

Un syndrome néphrotique transitoire ayant disparu après l'interruption temporaire du TES a été observé chez un patient présentant une maladie de Pompe infantile ayant reçu de fréquentes administrations de rhGAA (10 mg/kg 5 fois par semaine) sur une période prolongée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée avec l'alpha alglucosidase. L'alpha alglucosidase étant une protéine recombinante humaine, elle est peu susceptible de provoquer des interactions médicamenteuses par la voie du cytochrome P450.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de l'alpha alglucosidase chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité lors de la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Myozyme ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une absolue nécessité.

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.

4.7.Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Forme infantile de la maladie de Pompe

Dans le cadre d'essais cliniques, 39 patients atteints de la forme infantile de la maladie ont été traités par Myozyme pendant plus de trois ans (168 semaines avec une durée médiane de 121 semaines ; voir section 5.1). La plupart des événements indésirables rapportés chez ces 39 patients étaient dus aux manifestations de la maladie de Pompe et non reliés à l'administration de Myozyme. Les effets indésirables (EI) rapportés chez deux patients au moins sont énumérés par classe d'organes dans le tableau 1. Les EI ont été surtout d'intensité légère à modérée et la plupart sont survenus pendant la perfusion ou pendant les 2 heures qui ont suivi la perfusion (réactions associées à la perfusion, RAP). Des réactions sévères à la perfusion ont été observées, incluant : urticaire, râles, tachycardie, baisse de la saturation en oxygène, bronchospasme, tachypnée, œdème périorbitaire et hypertension.

Forme tardive de la maladie de Pompe

Dans le cadre d'une étude contrôlée versus placebo menée pendant 78 semaines, 90 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, âgés de 10 à 70 ans et randomisés selon un ratio de 2:1 ont été traités par Myozyme ou par placebo (voir rubrique 5.1). Globalement, le nombre de patients présentant des événements indésirables et des événements indésirables graves était comparable dans les deux groupes de traitement. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des RAP. Les patients traités par Myozyme étaient légèrement plus nombreux que les patients du groupe placebo à présenter des RAP (28 % contre 23 %). Pour la plupart, ces réactions étaient bénignes, d'intensité légère à modérée et ont disparu spontanément. Les événements indésirables (EI) rapportés chez au moins 2 patients sont énumérés dans le Tableau 1. Les événements indésirables graves rapportés chez 4 patients traités par Myozyme étaient les suivants : angio-œdème, gêne thoracique, sensation de gorge serrée, douleur dans la poitrine (non cardiaque) et tachycardie supraventriculaire. Deux de ces patients présentaient des réactions d'hypersensibilité IgE-médiées. Tableau 1 : Effets indésirables (rapportés chez au moins 2 patients) par Classe de Systèmes d'Organes, présentés par catégorie de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$). Etant donné la faible population de patients, un EI rapporté chez 2 patients est considéré comme fréquent.

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable (Termes usuels)	
		Forme précoce de la maladie de Pompe ¹	Forme tardive de la maladie de Pompe ²
Investigations	très fréquent	Baisse de la saturation en oxygène	
	fréquent	Augmentation de la fréquence cardiaque Augmentation de la pression artérielle Augmentation de la température corporelle	Augmentation de la pression artérielle
Affections cardiaques	très fréquent	Tachycardie	
	fréquent	Cyanose	
Affections du système nerveux	fréquent	Tremblements	Vertiges Paresthésie Céphalées ³
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	très fréquent	Tachypnée Toux	
	fréquent		Gorge serrée
Affections gastro-intestinales	très fréquent	Vomissements	
	fréquent	Haut-le-cœur Nausées	Diarrhée Vomissements Nausées ³
Affections de la peau et du tissu sous-	très fréquent	Urticaire Eruptions	

cutané	fréquent	Erythème Eruptions maculo-papuleuses Eruption maculaire Eruptions papuleuses Prurit	Urticaire Eruptions papuleuses Prurit Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques	fréquent		Spasmes musculaires Contractions musculaires Myalgie
Affections vasculaires	très fréquent	Bouffées vasomotrices	
	fréquent	Hypertension Pâleur	Bouffées vasomotrices
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	très fréquent	Pyrexie	
	fréquent	Irritabilité Frissons	Pyrexie Gêne thoracique Œdème périphérique Gonflement localisé Fatigue ³ Sensation de chaleur
Affections du système immunitaire	fréquent		Hypersensibilité
Affections psychiatriques	fréquent	Agitation	

¹ Événements rapportés chez 39 patients atteints de la forme précoce, dans le cadre de 2 études cliniques

² Événements rapportés chez 60 patients atteints de la forme tardive, dans le cadre d'une étude clinique contrôlée versus placebo

³ Événements rapportés plus fréquemment dans le groupe placebo que dans le groupe Myozyme, chez les patients atteints de la forme tardive

D'autres EI rapportés chez 2 des 9 patients à forme tardive ayant reçu jusqu'à 1 an de traitement par Myozyme dans 3 études cliniques non contrôlées différentes, ont inclus : augmentation de la fréquence cardiaque, hypertension, refroidissement des extrémités, douleur au site de perfusion et réaction au site de perfusion. Ces 2 patients atteints de la forme tardive de la maladie n'ont pas présenté les mêmes EI. Les EI ont été d'intensité légère et évalués comme étant des RAP. Chez les patients atteints de la forme infantile ou tardive, traités avec Myozyme lors d'études cliniques non contrôlées et de programmes d'accès étendus, d'autres RAP signalées chez plus d'un patient ont compris : éruptions cutanées, toux, tachycardie, réduction de la saturation en oxygène, tachypnée, agitation, cyanose, hypertension, irritabilité, pâleur, haut-le-cœur, frissons, tremblements, hypotension, accélération de la fréquence cardiaque, bronchospasme, érythème, œdème facial, sensation de chaleur, céphalées, hyperhidrose, larmoiments accrus, livedo reticularis, œdème périorbitaire, hyperactivité et respiration sifflante. Ces RAP rapportées comme sévères chez plus d'un patient ont compris : pyrexie, réduction de la saturation en oxygène, tachycardie, cyanose et hypotension. Un petit nombre de patients (< 1 %) dans le cadre d'essais cliniques et de la commercialisation du produit a développé un choc anaphylactique et/ou fait un arrêt cardiaque pendant la perfusion de Myozyme, nécessitant des mesures de réanimation. Ces réactions se sont généralement produites peu de temps après le début de la perfusion. Les patients concernés présentaient un cortège de signes et symptômes, essentiellement de nature respiratoire, cardiovasculaire, œdémateuse et/ou cutanée (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant des RAP modérées à sévères ou récurrentes, les anticorps IgE spécifiques à Myozyme ont été recherchés ; plusieurs patients ont été testés positifs dont certains ayant présenté une réaction anaphylactique. Données recueillies depuis la mise sur le marché : fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). D'autres cas de RAP ont été observés, incluant : bradycardie, gêne thoracique, douleur thoracique, dyspnée, détresse respiratoire, œdème pharyngé et sensation de gorge serrée.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Dans les études cliniques des doses allant jusqu'à 40 mg/kg de poids corporel ont été utilisées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Produits à visée digestive et métabolique - enzymes

Code ATC : A16AB07 alpha alglucosidase.

L'alpha alglucosidase est une forme recombinante de l'α-glucosidase acide humaine, produite par la technologie de l'ADN recombinant au moyen d'une culture de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

La maladie de Pompe

La maladie de Pompe est une myopathie d'origine métabolique rare, évolutive et fatale dont l'incidence globale est estimée à 1 pour 40 000 naissances. La maladie de Pompe est aussi appelée maladie de surcharge du glycogène de type II (GSD-II), déficit en maltase acide (DMA) et glycogénose de type II. La maladie de Pompe fait partie des maladies de surcharge lysosomale puisqu'elle est provoquée par le déficit d'une hydrolase lysosomale naturelle, l'α-glucosidase acide (GAA) qui dégrade le glycogène lysosomal en glucose. Un déficit de cet enzyme entraîne une accumulation du glycogène dans différents tissus, en particulier dans les muscles cardiaque, respiratoires et squelettiques, entraînant une cardiomyopathie hypertrophique et une faiblesse musculaire progressive dont une altération de la fonction respiratoire.

La présentation clinique de la maladie de Pompe peut être décrite comme un spectre morbide depuis la forme infantile à progression rapide (survenue des symptômes de la maladie de Pompe généralement dans la première année de la vie et une espérance de vie très courte) jusqu'à la forme tardive de progression moins rapide.

La forme d'apparition infantile de la maladie de Pompe est caractérisée par un dépôt massif de glycogène dans le cœur et les muscles squelettiques, se traduisant toujours par une cardiomyopathie à progression rapide, une faiblesse musculaire généralisée et une hypotonie. Le développement moteur est souvent totalement arrêté, ou si des progrès moteurs sont accomplis, ils sont ultérieurement perdus. Le décès intervient généralement en raison d'un arrêt cardiaque et/ou d'une insuffisance respiratoire dans la première année.

Une étude rétrospective de l'histoire naturelle de la maladie de Pompe chez des patients souffrant d'une forme infantile (n = 168) a montré que l'âge médian de survenue des symptômes était de 2,0 mois et que l'âge médian au décès était de 9,0 mois. Les courbes de survie de Kaplan-Meier ont montré des % de survie à l'âge de 12, 24 et 36 mois de respectivement 26 %, 9 % et 7 % .

Une forme atypique de la forme infantile de la maladie de Pompe,, de progression plus lente, a été décrite. Elle est caractérisée par une cardiomyopathie moins sévère et par conséquent par une survie plus prolongée.

La forme tardive de la maladie de Pompe se manifeste pendant la petite enfance, l'enfance, l'adolescence ou même à l'âge adulte et progresse beaucoup plus lentement que la forme infantile. En général, elle se caractérise par la présence d'une activité GAA résiduelle suffisante pour prévenir le développement d'une cardiomyopathie, cependant certaines atteintes cardiaques ont été signalées jusqu'à 4 % environ des patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe..

Les patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe présentent en général une myopathie progressive, essentiellement des muscles proximaux des ceintures pelvienne et scapulaire, avec différentes atteintes respiratoires, le stade ultime étant un handicap majeur et/ou la nécessité d'une assistance respiratoire. Le délai d'évolution de la maladie est extrêmement variable et imprévisible, certains patients connaissant une rapide détérioration des fonctions musculaires squelettiques et respiratoires entraînant une perte de la marche et une insuffisance respiratoire, d'autres évoluant moins rapidement et d'autres encore présentant une dissociation dans la progression des atteintes des muscles squelettiques et respiratoires.

L'hypothèse est que Myozyme restaure l'activité de la GAA lysosomale pour stabiliser ou restaurer les fonctions musculaires cardiaques et squelettiques (y compris les muscles respiratoires). En raison de l'effet de la barrière hémato-méningée et de la taille de l'enzyme, le passage de l'alpha alglucosidase dans le système nerveux central est peu probable.

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

La tolérance et l'efficacité de Myozyme ont été évaluées dans un essai clinique pivot randomisé, en ouvert, versus contrôles historiques, de 18 patients non ventilés ayant une forme infantile de la maladie, âgés de 6 mois ou moins au début du traitement. La cohorte historique non traitée a été appariée à la population de l'étude pivot et provient d'une étude rétrospective de l'histoire naturelle de la maladie chez des patients (n = 42) atteints d'une forme infantile de la maladie de Pompe. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit 20 mg/kg, soit 40 mg/kg une fois toutes les deux semaines pendant 52 semaines. Après un minimum de 52 semaines, 16 de ces 18 patients ont été

inclus dans une étude d'extension afin de recevoir un traitement continu à la même dose pendant une période maximale allant jusqu'à trois ans (150 semaines).

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients en vie et sans assistance respiratoire invasive. Toutefois, la survie sans assistance respiratoire invasive n'a pas été enregistrée pour la cohorte historique non traitée et une comparaison de ce critère d'évaluation n'a donc pas été possible. Après 52 semaines de traitement, les 18 patients traités avec Myozyme étaient en vie et 15 d'entre eux l'étaient sans assistance respiratoire invasive alors qu'un seul des 42 patients de la cohorte historique non traitée restait en vie à l'âge de 18 mois. Deux patients sont décédés et n'ont donc pas été inclus dans l'étude de prolongation. Après 104 semaines de traitement, les 16 patients inclus dans l'étude de prolongation étaient en vie et 10 d'entre eux n'avaient pas besoin d'assistance respiratoire invasive. A la fin de l'étude (durée de traitement allant de 60 à 150 semaines selon les patients ; période de suivi de 119 semaines en moyenne), 14 patients sur 16 étaient en vie et 9 patients sur 16 étaient en vie et sans assistance respiratoire invasive. Un patient de plus est décédé à l'issue de l'étude et un autre, après son retrait de l'étude.

La comparaison des courbes de survie depuis le diagnostic par rapport à la cohorte historique non traitée a été réalisée au moyen d'un modèle de régression de Cox. Les patients traités avec Myozyme ont montré une survie prolongée par comparaison à celle de la cohorte historique non traitée (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Résultats du critère d'évaluation de la survie au moyen du modèle de régression de Cox

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

Les indices échocardiographiques de l'amélioration de la cardiomyopathie ont été mesurés par la diminution de la masse ventriculaire gauche (MVG). Après 52 semaines de traitement, la MVG avait diminué par rapport à sa valeur initiale chez les 14 patients dont les données étaient disponibles ; elle se situait dans les limites normales chez 3 des 14 patients. Après la première année de traitement (de 64 à 130 semaines maximum), la MVG avait encore diminué chez 8 patients. Après 104 semaines de traitement, les mesures de la MVG étaient disponibles pour 8 patients ; chez 5 d'entre eux, la MVG avait diminué et se situait dans les limites normales.

Les scores de performance motrice à âge équivalent de l'AIMS (Alberta Infant Motor Scale) faisaient apparaître une amélioration de la fonction motrice au cours de l'étude chez 7 patients sur 18 ; qui pouvaient marcher de manière autonome lors de la dernière évaluation de l'étude (la durée du traitement allant de 52 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 94 semaines en moyenne). La fonction motrice de 4 autres patients s'est améliorée au cours de l'étude, ces patients pouvant s'asseoir de manière autonome lors de la dernière évaluation de l'étude (la durée du traitement allant de 78 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 110 semaines en moyenne) ; néanmoins, ces patients n'avaient pas l'usage fonctionnel de leurs jambes. Les 7 patients restants n'ont montré aucune amélioration cliniquement significative de leur fonction motrice ou bien étaient incapables de maintenir le développement de la fonction motrice acquise et faisaient des mouvements très limités lors de la dernière évaluation de l'étude (la durée du traitement allant de 52 à 142 semaines suivant les patients ; période de suivi de 103 semaines en moyenne).

Après 52 semaines de traitement, 14 patients sur 18 (77,8 %) avaient maintenu ou amélioré leur poids par rapport à l'âge (au-dessus du 3^{ème} percentile) ; 14 patients sur 15 (93,3 %) étaient au-dessus du 3^{ème} percentile pour la taille et 12 sur 15 (80,0 %) étaient au-dessus du 3^{ème} percentile pour le périmètre crânien. Au cours de la deuxième année de traitement, 15 patients sur 17 avaient encore amélioré leurs poids par rapport à l'âge (la durée du traitement allant de 78 à 142 semaines suivant les patients ; période de suivi de 111 semaines en moyenne) ; 10 patients sur 16 avaient encore amélioré leur taille par rapport à l'âge (la durée du traitement allant de 90 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 113 semaines en moyenne) ; 11 patients sur 15 avaient encore amélioré leur périmètre crânien par rapport à l'âge (la durée du traitement allant de 90 à 130 semaines suivant les patients ; période de suivi de 110 semaines en moyenne). Après 104 semaines de traitement, les

13 patients dont les données étaient disponibles avaient maintenu ou amélioré leur poids par rapport à l'âge (au-dessus du 3^{ème} percentile) ; les 12 patients dont les données étaient disponibles étaient au-dessus du 3^{ème} percentile pour la taille et pour le périmètre crânien.

Les analyses d'efficacité n'ont pas révélé de différences notables entre les 2 groupes posologiques pour ce qui est de la survie, de la survie sans assistance respiratoire invasive, de la survie sans une quelconque assistance respiratoire, de la réduction de la MVG, des améliorations des paramètres de croissance et de l'acquisition des étapes du développement moteur. Sur la base de ces résultats, la dose de 20 mg/kg une fois toutes les 2 semaines est recommandée.

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

Un deuxième essai clinique ouvert a aussi évalué la tolérance et l'efficacité de Myozyme chez 21 patients essentiellement atteints d'une forme infantile atypique de la maladie de Pompe dont l'âge était compris entre 6 mois et 3,5 ans au début du traitement. Les patients ont reçu 20 mg/kg de Myozyme une fois toutes les deux semaines pendant 52 semaines, à l'exception de 8 patients ayant reçu 40 mg/kg après au moins 26 semaines de traitement. Au bout de 52 semaines, tous les patients ont continué le traitement pendant une période maximale de plus de 3 ans (168 semaines avec une durée médiane de 121 semaines).

Le critère d'évaluation principal de l'essai pivot était la proportion de patients en vie. Après 52 semaines de traitement, 16 patients sur 21 (76,2 %) traités par Myozyme étaient en vie. Après 104 semaines de traitement, 14 patients sur 21 (66,7 %) étaient en vie et 1 patient était en vie mais s'était retiré de l'étude. Ces proportions ont été maintenues jusqu'à la fin de l'étude (la durée du traitement allant de 1 à 168 semaines suivant les patients ; période de suivi de 109 semaines en moyenne). Dans la cohorte historique non traitée, 5 patients sur 47 (10,6 %) dont les données étaient disponibles étaient en vie à l'âge de 30 mois (2,5 ans).

La survie chez les patients traités a été comparée à celle d'une cohorte historique semblable de sujets non traités au moyen d'un modèle de régression de Cox (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Résultats pour le critère d'évaluation de la survie au moyen du modèle de régression de Cox

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

Des données supplémentaires d'efficacité ont montré que sur 16 patients qui n'avaient initialement pas d'assistance respiratoire invasive, 7 sont restés dans ce cas après 104 semaines de traitement. Les 9 autres patients, soit décédés (5 patients) soit ont dû être placés sous assistance respiratoire invasive (4 patients). Les 5 patients initialement sous assistance respiratoire invasive ont continué à avoir besoin de ventilation tout au long de l'étude (quatre patients ont survécu au-delà de la semaine 104 et un patient est décédé).

Après 52 semaines de traitement, la MVG avait diminué par rapport à sa valeur initiale chez les 12 patients dont les données étaient disponibles ; chez 6 d'entre eux, elle se situait dans les limites normales. Après la première année de traitement (de 58 à 168 semaines), la MVG avait encore diminué chez 9 des 12 patients dont les données étaient disponibles. Après 104 semaines de traitement, les données sur la MVG étaient disponibles pour 10 patients ; chez 9 d'entre eux, la MVG avait diminué et se situait dans les limites normales.

Après 52 semaines de traitement, les scores bruts et les scores de performance motrice à âge équivalent de l'AIMS faisaient apparaître que la fonction motrice de 3 des 8 patients dont les données étaient disponibles s'était améliorée par rapport à sa valeur initiale. La fonction motrice de six des onze patients dont les données étaient disponibles a continué à s'améliorer au-delà de la 52^{ème} semaine (la durée du traitement allant de 58 à 168 semaines suivant les patients ; période de suivi de 121 semaines en moyenne) ; lors de la dernière visite de l'étude, 3 de ces 6 patients étaient ambulatoires, les 3 autres pouvant uniquement s'asseoir. Les 5 autres patients n'ont montré aucune amélioration significative de leur fonction motrice au-delà de la 52^{ème} semaine (la durée du traitement

allant de 104 à 168 semaines suivant les patients ; période de suivi de 140 semaines en moyenne) ; lors de la dernière visite, 4 d'entre eux ne montraient aucune aptitude motrice quelle que soit la position évaluée ; le dernier patient pouvait quant à lui uniquement s'asseoir.

L'immense majorité des patients ayant une forme infantile de la maladie de Pompe traités par Myozyme montre une amélioration des fonctions cardiaques ainsi qu'une stabilisation ou des améliorations des paramètres de croissance. En revanche, les réponses des fonctions motrices et respiratoires au traitement ont été plus variables.

Les patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe qui ont connu des améliorations motrices, avaient initialement une meilleure conservation de la fonction motrice et une plus faible concentration initiale de glycogène dans le quadriceps. Il convient de noter qu'une plus grande proportion de patients ayant de meilleurs résultats moteurs présente une stabilisation ou une amélioration des paramètres de croissance (poids), alors que la grande majorité des patients, quels que soient leurs résultats moteurs ou les valeurs initiales, présentent une inversion de la cardiomyopathie, mesurée par des variations du score Z de la MVG.

L'ensemble des données suggère qu'un diagnostic et un traitement à un stade précoce de la maladie peuvent être essentiels pour l'obtention de meilleurs résultats chez les patients ayant eu une forme d'apparition infantile de la maladie.

Forme d'apparition tardive de la maladie de Pompe

La tolérance et l'efficacité de Myozyme ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 90 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe et âgés de 10 à 70 ans au début du traitement ; tous étaient naïfs au traitement de substitution enzymatique. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 et ont reçu 20 mg/kg de Myozyme (n=60) ou de placebo (n=30) une fois toutes les deux semaines pendant 78 semaines (18 mois).

Les évaluations des critères co-primaires d'efficacité étaient la distance parcourue (en mètres) en 6 minutes (Test de marche de 6 minutes, 6MWT) et la CVF (Capacité Vitale Forcée) en position assise exprimée en pourcentage de la valeur théorique (%). Après 78 semaines, les patients traités par Myozyme ont présenté une amélioration de la distance parcourue, telle que mesurée par le 6MWT, et une stabilisation de la fonction pulmonaire, telle que mesurée par la CVF (% de la valeur théorique) par rapport aux patients traités par placebo. La distance parcourue en 6 minutes a augmenté selon une médiane de 15,0 mètres chez les patients traités par Myozyme et diminué selon une médiane de 7,5 mètres chez les patients traités par placebo, indiquant un effet statistiquement significatif du traitement par Myozyme comparé à celui par placebo ($p=0,0283$). La CVF (% de la valeur théorique) a évolué selon une médiane de 0,0 chez les patients traités par Myozyme et diminué selon une médiane de 3 % chez les patients traités par placebo, indiquant un effet thérapeutique statistiquement significatif ($p=0,0026$). Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4: Changements intervenus par rapport aux valeurs initiales : résultats d'efficacité dans le cadre de l'étude contrôlée par placebo

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

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

Registre Pompe

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Forme infantile de la maladie de Pompe

Dans un essai pivot incluant 18 patients, la pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a été évaluée chez 15 patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (tous âgés de moins de 6 mois au début du traitement) qui ont reçu des doses de 20 mg/kg ou de 40 mg/kg d'alpha alglucosidase en

perfusion de respectivement 4 à 6,5 heures. Les propriétés pharmacocinétiques ont été proportionnelles à la dose et n'ont pas varié dans le temps. Après la première et la sixième perfusion de Myozyme, les concentrations plasmatiques maximales moyennes (C_{max}) ont été comprises entre 178,2 et 263,7 $\mu\text{g/ml}$ pour les deux posologies, respectivement de 20 mg/kg et de 40 mg/kg. L'aire moyenne sous la courbe concentration plasmatique-temps (AUC_{∞}) a été comprise entre 977,5 et 1 872,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ pour les posologies de 20 mg/kg et de 40 mg/kg. La clairance plasmatique moyenne (CL) a été de 21,4 ml/h/kg et le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) a été de 66,2 ml/kg pour les deux posologies avec une faible variabilité entre sujets, respectivement 15 % et 11 %. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne ($t_{1/2}$) a été de 2,75 heures pour les deux groupes posologiques.

La pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a aussi été évaluée dans un essai distinct sur 21 patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (tous âgés de 6 mois à 3,5 ans au début du traitement) qui ont reçu des doses de 20 mg/kg d'alpha alglucosidase. Chez 12 patients dont les données sont disponibles, les valeurs AUC_{∞} et C_{max} ont été environ équivalentes à celles observées pour le groupe posologique à 20 mg/kg de l'essai pivot. La $t_{1/2}$ d'approximativement 2 à 3 heures a aussi été similaire dans ce groupe de patients.

Forme tardive de la maladie de Pompe

La pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a été évaluée dans un essai chez 5 patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive âgés de 6 à 15 ans qui ont reçu 20 mg/kg d'alpha alglucosidase une fois toutes les 2 semaines. Il n'y a pas eu de différence dans le profil pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase chez ces jeunes patients atteints de la forme tardive de la maladie comparée à celui de patients atteints de la forme infantile de la maladie.

La pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a été étudiée dans le cadre d'une analyse de population de 32 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, âgés de 21 à 70 ans, participant à l'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, et ayant reçu 20 mg/kg de Myozyme une fois toutes les deux semaines. Les valeurs AUC et C_{max} étaient similaires aux visites des semaines 0, 12 et 52, indiquant que la pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase n'était pas temps-dépendant (Tableau 5).

Tableau 5 : Pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase après administration d'une dose unique et après 12 et 52 semaines de traitement

Paramètre	Semaine 0	Semaine 12	Semaine 52
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	385 \pm 106	349 \pm 79	370 \pm 88
AUC_{∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	2672 \pm 1140	2387 \pm 555	2700 \pm 1000
CL (ml/h/kg)	8,1 \pm 1,8	8,9 \pm 2,3	8,2 \pm 2,4
V_{ss} (ml/kg)	904 \pm 1158	919 \pm 1154	896 \pm 1154
Demi-vie (h)	2,4 \pm 0,4	2,4 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4

Rien ne permet d'affirmer que les anticorps IgG anti-alpha alglucosidase ont affecté la pharmacocinétique. Une clairance moyenne supérieure, une AUC moyenne inférieure et une C_{max} moyenne inférieure ont été observées chez 5 patients testés positifs à l'inhibition de l'absorption cellulaire de l'enzyme. Toutefois, il n'existe aucun rapport apparent entre l'inhibition de l'absorption et les critères co-primaires d'efficacité (voir rubrique 4.4).

5.3. Données de sécurité précliniques

Les données précliniques n'ont mis en évidence aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études de tolérance pharmacologique et d'études de toxicité à doses uniques ou répétées. Aucune anomalie significative sur le développement embryofœtal n'a été observée au cours d'une étude embryofœtale chez la souris et le lapin et aucune anomalie significative n'a été observée au cours d'une étude de fertilité et de développement embryonnaire précoce chez la souris. Dans l'étude de développement embryofœtal chez le lapin, après l'administration de Myozyme (10-40 mg/kg/jour) associée à l'administration de diphenhydramine, une augmentation liée au traitement a été observée dans l'incidence d'avortements et d'accouchements précoces. Ces effets étaient attribuables en partie à la toxicité maternelle, dans la mesure où une diminution significative de la consommation alimentaire et de prise de poids ont été observées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol

Phosphate monosodique monohydraté

Phosphate disodique heptahydraté

Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

24 mois

Après dilution, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8 °C lorsque conservé à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

50 mg de poudre en flacon (verre transparent de type 1), muni d'un bouchon (butyle siliciné) et d'un sertissage (aluminium) avec un opercule de type « flip-off » (plastique). Boîtes de 1, 10 ou 25 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Myozyme doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables, puis dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et administré par perfusion intraveineuse. La reconstitution et la dilution doivent être réalisées conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier en ce qui concerne l'asepsie.

En raison de la nature protéique du produit, la formation de particules peut se produire dans la solution reconstituée et dans les poches de perfusion finales. En conséquence, un filtre en ligne à faible pouvoir de fixation protéique, de 0,2 micron doit être utilisé pour l'administration. Il a été démontré que l'emploi d'un filtre en ligne de 0,2 micron retient les particules visibles sans entraîner de perte apparente de protéine ni d'activité.

Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction de la posologie (mg/kg) de chaque patient et sortir les flacons nécessaires du réfrigérateur afin de leur permettre d'atteindre la température ambiante (environ 30 minutes). Myozyme ne contenant pas de conservateur, chaque flacon de Myozyme est exclusivement à usage unique.

Utiliser une technique aseptique

Reconstitution

Reconstituer chaque flacon de 50 mg de Myozyme avec 10,3 ml d'eau pour préparations injectables. 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 inverser, retourner, ni secouer le flacon. Le volume reconstitué est de 10,5 ml contenant 5 mg/ml de Myozyme et apparaît comme une solution transparente incolore à jaune pâle qui peut contenir des particules sous forme de brins fins ou de filaments translucides. Vérifier immédiatement l'absence de particules étrangères et de coloration anormale dans les flacons reconstitués. Si à l'examen immédiat des particules étrangères autres que celles décrites ci-dessus sont observées ou si la solution présente une coloration anormale, ne pas l'utiliser. Le pH de la solution reconstituée est d'environ 6,2.

Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons (voir ci-dessous).

Dilution

Une fois reconstitué comme décrit ci-dessus, la solution reconstituée du flacon contient 5 mg d'alpha alglucosidase par ml. Le volume reconstitué permet le prélèvement précis de 10,0 ml (équivalent à 50 mg) de chaque flacon. Celui-ci doit alors être encore dilué comme suit : prélever lentement la solution reconstituée de chaque flacon jusqu'à obtenir le volume pour la dose du patient. La concentration finale recommandée d'alpha alglucosidase dans les poches de perfusion est comprise entre 0,5 mg/ml et 4 mg/ml. Retirer l'air à l'intérieur de la poche de perfusion. Retirer aussi un volume de chlorure de sodium à 0,9 % qui sera remplacé par un volume équivalent de Myozyme reconstitué. Injecter lentement le Myozyme reconstitué directement dans la solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Retourner doucement ou masser la poche de perfusion pour mélanger la solution diluée. Ne pas secouer ni agiter excessivement la poche de perfusion.

La solution de perfusion finale doit être administrée aussi tôt que possible après la préparation.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Pays-bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/333/001-003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

29/03/2006

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier

11. CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE

Agrément aux collectivités en cours

12 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10-2009

GENZYME S.A.S.

33-35 boulevard de la Paix

78105 SAINT-GERMAIN-EN-LAYE CEDEX

N° Indigo : 0 825 825 863 – Pharmacovigilance : N° Indigo : 0 825 801 051

Information médicale et pharmaceutique : N° Indigo : 0 825 801 403