

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrNEXVIAZYME^{MC}

avalglucosidase alfa pour injection

Poudre lyophilisée
100 mg/flacon, perfusion intraveineuse

Enzymothérapie de substitution

sanofi-aventis Canada Inc.
1755 Avenue Steeles Ouest
Toronto ON
M2R 3T4

Date d'approbation initiale :
12 novembre 2021

Date de révision :
11 mai 2023

s-a version 1.2 datée du 13 mars
2024

Numéro de contrôle de la présentation : 270061

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[Numéro et titre de la section], [Numéro et titre de la sous-section]	[AAAA-MM]
[Numéro et titre de la section], [Numéro et titre de la sous-section]	[AAAA-MM]

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration.....	5
4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET emballage	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.4 Interactions médicament-médicament	14
9.5 Interactions médicament-aliment	14
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	14
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	14

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mode d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....		17
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	17
14	ESSAIS CLINIQUES	18
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	18
14.2	Résultats de l'étude	18
14.4	Immunogénicité.....	19
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
RENSEIGNEMENT SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

NEXVIAZYME^{MC} (avalglucosidase alfa pour injection) est une enzymothérapie de substitution (ETS) indiquée pour :

- le traitement à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe (déficience en α -glucosidase acide) à début tardif.

1.1 Enfants

Enfants (> 6 mois) : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de Nexviazyme chez les enfants atteints de la maladie de Pompe à début tardif (LOPD, pour *Late-onset Pompe disease*) ont été établies; par conséquent, l'indication chez ces patients est autorisée par Santé Canada (voir 14 ESSAIS CLINIQUES). Nexviazyme n'est pas indiqué pour le traitement de la forme infantile de la maladie de Pompe; une étude menée chez 22 patients atteints de la maladie de Pompe infantile est en cours.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Le nombre limité de données provenant des études cliniques ne permet pas de penser que l'utilisation du produit chez les personnes âgées soit associée à des différences en matière d'efficacité ou d'innocuité.

2 CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mettant en danger la vie du malade, lorsque la réexposition a échoué (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie). Pour obtenir une liste complète, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie

- Certains patients traités par NEXVIAZYME ont présenté des réactions d'hypersensibilité potentiellement mortelles, y compris l'anaphylaxie. Des mesures de soutien médical appropriées, notamment un équipement de réanimation cardiopulmonaire, doivent être facilement accessibles lors de l'administration de NEXVIAZYME. En cas de réaction d'hypersensibilité grave (p. ex., une réaction anaphylactique), l'administration de NEXVIAZYME doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être mis en place. Chez les patients présentant une hypersensibilité grave, une procédure de désensibilisation à NEXVIAZYME peut être envisagée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Réactions associées à la perfusion (RAP)

- Certains patients traités par NEXVIAZYME ont subi des RAP graves. Le cas échéant, il convient d'envisager l'arrêt immédiat de l'administration de NEXVIAZYME et de mettre en place un traitement médical approprié. Les bienfaits et les risques de la réadministration de NEXVIAZYME à la suite de RAP graves doivent être pris en compte. Les patients présentant une maladie sous-jacente aiguë au moment de la perfusion de NEXVIAZYME semblent courir un risque plus élevé de RAP. Les patients atteints de la maladie de Pompe à un stade avancé peuvent présenter une dysfonction cardiaque et respiratoire susceptible de les prédisposer à un risque accru de complications graves dues aux RAP (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les flacons sont à usage unique. Tout produit inutilisé doit être jeté.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Patients atteints de la maladie de Pompe à début tardif (LOPD)

La dose recommandée de Nexviazyme est de 20 mg/kg de poids corporel administrés toutes les deux semaines.

Enfants (> 6 mois)

Selon un modèle pharmacocinétique de population, aucune modification posologique n'est nécessaire chez les enfants atteints de la maladie de Pompe à début tardif (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Enfants).

Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur Nexviazyme ont porté sur 11 patients âgés de 65 à 75 ans et 2 patients de plus de 75 ans. Il n'est pas recommandé de modifier la posologie pour les patients âgés de plus de 65 ans (voir 14 ESSAIS CLINIQUES).

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de Nexviazyme n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Selon les données disponibles, dont un modèle pharmacocinétique de population, aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Nexviazyme n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

4.3 Reconstitution

Tableau 1 – Reconstitution

Taille du flacon	Volume d'eau stérilisée pour préparations injectables (p.p.i) à ajouter au flacon	Volume approximatif à disposition	Concentration nominale par mL
20 mL	10 mL	10,0 mL	10 mg/mL

Après reconstitution, chaque flacon contient 10,3 mL de solution reconstituée et un volume total extractible de 10,0 mL à 10 mg/mL de Nexviazyme. Chaque flacon contient un trop-plein pour compenser la perte de liquide pendant la préparation. Ce trop-plein garantit qu'après dilution avec la totalité du contenu, la solution contient 10 mg/mL de Nexviazyme.

4.4 Administration

Nexviazyme est conçu pour une utilisation prolongée et à long terme selon les directives et sous la supervision d'un professionnel de la santé qui connaît bien le traitement de la maladie de Pompe. Nexviazyme doit être reconstitué, dilué et administré par un professionnel de la santé à l'hôpital ou dans un milieu extrahospitalier approprié.

Nexviazyme est réservé à la perfusion intraveineuse (IV).

Perfusion intraveineuse (IV)

La perfusion doit être administrée de manière progressive, en fonction de la réponse et du confort du patient, pendant environ 4 heures pour les patients atteints de LOPD. Il est recommandé de commencer la perfusion à un débit initial de 1 mg/kg/h et de l'augmenter progressivement de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes si le patient n'a pas présenté de signes de réaction associée à la perfusion (RAP), jusqu'à un débit maximal de 7 mg/kg/h. Des signes vitaux doivent être obtenus à chaque étape, avant d'augmenter le débit de perfusion. Il est possible de prétraiter les patients avec des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes pour prévenir ou réduire les réactions allergiques.

En cas d'anaphylaxie ou de réaction d'hypersensibilité grave ou de réactions associées à la perfusion (RAP) graves, cesser immédiatement l'administration de Nexviazyme et commencer un traitement médical approprié. En cas de réactions d'hypersensibilité ou de RAP légères ou modérées, le débit de perfusion peut être ralenti ou temporairement arrêté et/ou un traitement médical approprié peut être mis en place (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et Réactions associées à la perfusion).

Les symptômes peuvent persister malgré l'arrêt temporaire de la perfusion; par conséquent, le médecin traitant doit attendre au moins 30 minutes que les symptômes des réactions se résorbent avant de décider d'arrêter la perfusion pour le reste de la journée. Si les symptômes s'atténuent, reprendre la perfusion pendant 30 minutes à la moitié ou moins du débit auquel les réactions se sont produites, puis augmenter la vitesse de perfusion de 50 % pendant 15 à 30 minutes. Si les symptômes ne se reproduisent pas, augmenter le débit de perfusion jusqu'à ce que les réactions apparaissent et continuer d'augmenter le débit de manière progressive jusqu'à atteindre le débit maximal.

4.7 Instructions pour la préparation et l'utilisation

Utiliser une technique aseptique lors de la préparation.

1. Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids de chaque patient et de la posologie recommandée de 20 mg/kg.

- Poids du patient (kg) x posologie (mg/kg) = posologie pour le patient (en mg).
- Posologie pour le patient (en mg) divisée par 100 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons n'est pas entier, arrondir au nombre entier supérieur.

Exemple : Poids du patient (16 kg) x posologie (20 mg/kg) = posologie pour le patient (320 mg).
320 mg divisés par 100 mg/flacon = 3,2 flacons; il faut donc reconstituer 4 flacons.

2. Sortir du réfrigérateur le nombre de flacons nécessaires à la perfusion et les mettre de côté pendant environ 30 minutes pour qu'ils atteignent la température ambiante.
3. Reconstituer chaque flacon en injectant lentement 10 mL d'eau stérilisée pour préparations injectables (p.p.i) dans chaque flacon. Chaque flacon donne 100 mg pour 10 mL (10 mg/ml). Éviter tout impact excessif de l'eau pour préparations injectables sur la poudre et éviter la formation de mousse. Pour ce faire, procéder à un ajout lent goutte par goutte de l'eau stérilisée p.p.i à l'intérieur du flacon et non directement sur le tourteau lyophilisé. Incliner chaque flacon et le remuer doucement. NE PAS retourner, agiter, ni secouer. Éviter toute introduction d'air dans la poche pour perfusion pendant la dilution du produit.

4. Procéder immédiatement à une inspection visuelle des flacons reconstitués pour détecter les particules et la décoloration. En cas d'observation de particules lors de l'inspection immédiate, ou si la solution est décolorée, NE PAS L'UTILISER. Laisser la solution se dissoudre.
5. La solution reconstituée doit être diluée dans du dextrose à 5 % dans l'eau jusqu'à une concentration finale de 0,5 à 4 mg/mL. Voir le Tableau 2 pour connaître le volume total de perfusion recommandé en fonction du poids du patient.
6. Retirer lentement le volume de solution reconstituée de chaque flacon (calculé en fonction du poids du patient).
7. Ajouter délicatement la solution reconstituée directement dans la solution de dextrose à 5 %. Éviter de faire mousser ou d'agiter la poche pour perfusion. Éviter l'introduction d'air dans la poche pour perfusion.
8. Retourner ou masser doucement la poche pour perfusion afin de la mélanger. NE PAS secouer.
9. Il est recommandé d'utiliser un filtre intégré à faible fixation de protéines de 0,2 µm pour administrer Nexviazyme. Une fois la perfusion terminée, rincer avec du dextrose à 5 % dans une poche d'eau.
10. Ne pas perfuser Nexviazyme dans la même ligne intraveineuse que d'autres produits.

Tableau 2 – Volumes de perfusion intraveineuse projetés pour l'administration de Nexviazyme selon le poids du patient à des posologies de 20 mg/kg

Fourchette de poids des patients (kg)	Volume total de perfusion pour 20 mg/kg (mL)
1,25 à 10	50
10,1 à 20	100
20,1 à 30	150
30,1 à 35	200
35,1 à 50	250
50,1 à 60	300
60,1 à 100	500
100,1 à 120	600
120,1 à 140	700
140,1 à 160	800
160,1 à 180	900
180,1 à 200	1000

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de Nexviazyme n'a été signalé. Dans une étude clinique, des enfants ont reçu des doses allant jusqu'à 40 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour permettre d'assurer la traçabilité des produits biologiques, notamment les biosimilaires, les professionnels de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination non exclusive (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 3 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
perfusion intraveineuse	poudre lyophilisée 100 mg/flacon	Chlorhydrate de L-Histidine monohydraté, glycine, L-Histidine mannitol, polysorbate 80

Nexviazyme est fourni dans un flacon de verre transparent et incolore de type I fermé par un bouchon élastomère siliconé. Les flacons bouchés sont sertis d'un joint en aluminium avec un bouton Flip-Off^{MD}.

Chaque paquet contient 1 flacon.

Description

L'avalglucosidase alfa est une α -glucosidase (GAA) humaine recombinante conjuguée avec des fragments de bis-mannose-6-phosphate-Man6 glycanes synthétiques aux résidus d'acide sialique oxydés sur la rhGAA.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Risque d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de Nexviazyme à des patients susceptibles de subir une surcharge liquidienne ou à des patients souffrant d'une maladie respiratoire aiguë sous-jacente ou d'une fonction cardiaque et/ou respiratoire compromise pour lesquels une restriction liquidienne est indiquée. Ces patients peuvent être exposés à un risque d'exacerbation grave de leur état cardiaque ou respiratoire au cours de la perfusion. Un soutien médical et des mesures de surveillance appropriés doivent être facilement à disposition pendant la perfusion de Nexviazyme, et certains patients peuvent avoir besoin de périodes d'observation prolongées qui s'adaptent aux besoins individuels du patient.

Arythmie du cœur et mort subite pendant l'anesthésie générale pour la mise en place d'un cathéter veineux central

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration d'une anesthésie générale pour la mise en place d'un cathéter veineux central.

Conduite de véhicule et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'utilisation d'une machine dangereuse.

Aucune étude sur les effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Dans la mesure où les étourdissements font partie des RAP signalées, ceux-ci peuvent affecter la capacité à conduire et à utiliser des machines le jour de la perfusion (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées chez des patients traités par Nexviazyme. Dans les études cliniques, 60 (43,5 %) patients ont présenté des réactions d'hypersensibilité, dont 6 patients qui ont signalé des réactions d'hypersensibilité graves et 2 patients qui ont souffert d'une anaphylaxie. Certaines des réactions d'hypersensibilité ont été induites par les IgE. Les symptômes d'anaphylaxie comprennent la détresse respiratoire, la pression thoracique, les rougeurs généralisées, la toux, les étourdissements, les nausées, l'érythème palmaire, le gonflement de la lèvre inférieure, la diminution des bruits respiratoires, les rougeurs sur les pieds, le gonflement de la langue, les démangeaisons sur les paumes et les pieds, et la désaturation en oxygène. Les symptômes de réactions d'hypersensibilité graves comprennent l'insuffisance respiratoire, la détresse respiratoire et les éruptions cutanées.

Des mesures de soutien médical appropriées, notamment un équipement de réanimation cardiopulmonaire, en particulier pour les patients souffrant d'hypertrophie cardiaque et les patients dont la fonction respiratoire est fortement compromise, doivent être facilement accessibles lors de l'administration de Nexviazyme.

En cas d'hypersensibilité grave ou d'anaphylaxie, l'administration de Nexviazyme doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être mis en place. Les risques et les avantages de la réadministration de Nexviazyme à la suite d'une réaction d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité grave doivent être pris en compte. Certains patients ont subi une réexposition lors du recours à des débits de perfusion plus lents à une dose inférieure à la dose recommandée. Chez les patients présentant une hypersensibilité grave, une procédure de désensibilisation à Nexviazyme peut être envisagée. Si la décision est prise de réadministrer le produit, il convient de faire preuve d'une extrême prudence et de prévoir des mesures de réanimation appropriées. Une fois que le patient tolère la perfusion, la posologie peut être augmentée pour atteindre la posologie approuvée.

En cas de réaction d'hypersensibilité légère ou modérée, le débit de la perfusion peut être ralenti ou temporairement interrompu.

Réactions associées à la perfusion

Dans les études cliniques, il a été signalé que les RAP se produisaient à tout moment pendant et/ou dans les quelques heures suivant la perfusion de Nexviazyme et étaient plus fréquentes avec des débits de perfusion plus élevés. Environ 30,4 % des patients traités par Nexviazyme dans les études cliniques ont signalé des RAP. La majorité des RAP ont été évaluées comme étant légères ou modérées et comprenaient des symptômes tels que les frissons, la toux, la diarrhée, les érythèmes, la fatigue, les maux de tête, les syndromes grippaux, les nausées, les hyperémies oculaires, les douleurs dans les extrémités, le prurit, les éruptions cutanées, les éruptions érythémateuses, la tachycardie, l'urticaire, les vomissements, la gêne thoracique, les étourdissements, l'hyperhidrose, le gonflement des lèvres, la diminution de la saturation en oxygène, la douleur, l'érythème palmaire, le gonflement de la langue et les tremblements. Lors des études cliniques, 3 (2,2 %) patients ont signalé des RAP graves, notamment des symptômes de gêne thoracique, des nausées et une augmentation de la pression artérielle.

Les patients présentant une maladie sous-jacente aiguë au moment de la perfusion de Nexviazyme semblent courir un risque plus élevé de RAP. Les patients atteints de la maladie de Pompe à un stade avancé peuvent présenter une dysfonction cardiaque et respiratoire susceptible de les prédisposer à un risque accru de complications graves dues aux RAP. L'administration d'antihistaminiques,

d'antipyrétiques et/ou de corticostéroïdes peut permettre de prévenir ou réduire les RAP. Cependant, des RAP peuvent malgré tout se produire chez les patients après l'administration d'un prétraitement.

Si des RAP graves surviennent, il convient d'envisager l'arrêt immédiat de l'administration de Nexviazyme et de mettre en place un traitement médical approprié. Les avantages et les risques de la réadministration de Nexviazyme à la suite de RAP graves doivent être pris en compte. Certains patients ont subi une réexposition lors du recours à des débits de perfusion plus lents à une dose inférieure à la dose recommandée. Une fois que le patient tolère la perfusion, la posologie peut être augmentée pour atteindre la posologie approuvée. Si une RAP légère ou modérée survient indépendamment du prétraitement, la diminution du débit de perfusion ou l'interruption temporaire de la perfusion peut améliorer les symptômes.

Guide pour le service d'immunosurveillance destiné aux professionnels de la santé

Le *Guide pour le service d'immunosurveillance destiné aux professionnels de la santé* a été conçu pour répondre aux préoccupations suivantes liées à l'innocuité de Nexviazyme :

- Les réactions associées à la perfusion, y compris les réactions d'hypersensibilité et l'anaphylaxie, avec ou sans formation d'anticorps IgG et IgE
- L'immunogénicité entraînant une perte de réponse (titres d'anticorps IgG élevés et soutenus et/ou anticorps neutralisants)

Le guide fournit également des renseignements sur le service d'immunosurveillance offert par Sanofi au Canada. On peut se procurer le guide en composant le 1 800 589-6215 ou en visitant le site www.sanofi.ca.

Immunogénicité

Des anticorps antimédicament (AAM) apparus sous traitement ont été signalés chez des patients vierges de tout traitement (95 %) et chez des patients ayant déjà reçu un traitement (49 %) (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Immunogénicité).

Les RAP et les réactions d'hypersensibilité peuvent se produire indépendamment du développement des AAM. La majorité des RAP et des réactions d'hypersensibilité étaient légères ou modérées et ont été prises en charge selon les pratiques cliniques standard. Chez les patients vierges de tout traitement, on a observé une tendance à l'augmentation de l'incidence des RAP avec l'augmentation des titres d'AAM, l'incidence la plus élevée des RAP (61,5 %) ayant été signalée dans la plage des titres d'AAM maximaux $\geq 12\ 800$, contre une incidence de 24,1 % chez les patients ayant un titre d'AAM intermédiaire de 1600 à 6400, une incidence de 7,1 % chez les patients ayant un titre d'AAM faible de 100 à 800 et une incidence de 33,3 % chez les patients qui étaient négatifs aux AAM. Le développement des AAM ne semble pas avoir altéré l'efficacité du médicament durant les études cliniques.

Un dosage des AAM peut être envisagé si les patients ne répondent pas au traitement. Les tests immunologiques induits par des événements indésirables, notamment les AAM IgG et IgE, peuvent être envisagés pour les patients qui présentent un risque de réaction allergique à l'αglucosidase alfa ou qui ont subi une réaction anaphylactique au contact de l'αglucosidase alfa par le passé.

Surveillance et tests de laboratoire

Il n'existe pas de tests commercialisés pour les anticorps dirigés contre Nexviazyme. Il est recommandé de surveiller périodiquement la formation d'anticorps IgG chez les patients.

Les patients qui présentent des réactions évoquant des réactions anaphylactiques ou allergiques peuvent également être soumis à des tests pour les anticorps IgE contre l'αglucosidase alfa et

d'autres médiateurs de l'anaphylaxie. Si des tests sont justifiés, communiquez avec votre représentant Sanofi Genzyme local ou Sanofi Genzyme Canada au 1 800 589 6215.

Les patients doivent être informés de l'existence d'un registre recensant les patients atteints de la maladie de Pompe, établi dans le but d'acquérir une meilleure compréhension de la variabilité et de l'évolution de la maladie et de poursuivre la surveillance et l'évaluation des traitements. Les patients doivent être encouragés à participer et il faut les informer que leur participation peut entraîner un suivi à long terme. Des renseignements sur le programme du registre sont disponibles sur Internet à l'adresse www.registrynxt.com (en anglais seulement) ou par téléphone au 1 800 745-4447, poste 15500.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de Nexviazyme chez les femmes enceintes. Dans le cadre d'une étude sur la toxicité embryofœtale, l'administration d'avalglucosidase alfa par voie IV à des souris gravides a été associée à une toxicité maternelle causée par une réponse immunologique (y compris une réponse anaphylactoïde) et à une augmentation des pertes post-implantation (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

L'emploi de Nexviazyme n'est pas recommandé durant la grossesse. Il n'y a pas suffisamment de données issues de rapports de cas sur l'utilisation de Nexviazyme chez la femme enceinte pour évaluer le risque de graves malformations congénitales, de fausses couches ou d'autres effets indésirables pour la mère ou le fœtus. Toutes les femmes aptes à concevoir à qui on a prescrit Nexviazyme doivent discuter de la contraception avec leur professionnel de la santé, et une contraception adéquate doit être conseillée. Les femmes exposées au médicament durant la grossesse doivent être encouragées à s'inscrire au registre des patients atteints de la maladie de Pompe. Si la patiente souhaite tomber enceinte ou le devient, la décision d'interrompre le traitement par Nexviazyme doit faire l'objet d'une discussion avec le professionnel de la santé (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

7.1.2 Allaitement

L'emploi de Nexviazyme n'est pas recommandé chez la femme qui allaite. Il n'existe aucune donnée sur la présence de Nexviazyme dans le lait humain ni sur les effets de Nexviazyme sur la production de lait ou sur le nourrisson allaité. La possibilité d'un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut donc être exclue (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.3 Enfants

L'innocuité du traitement par Nexviazyme chez les enfants de plus de 6 mois atteints de la maladie de Pompe est limitée. Il n'existe aucune donnée sur les patients âgés de 6 mois ou moins. L'innocuité de Nexviazyme a été évaluée chez 1 adolescent de 16 ans atteint de LOPD lors d'un essai pivot, et chez 22 enfants âgés de 1 à 12 ans atteints de LOPD dans le cadre d'un essai clinique toujours en cours (voir 14 ESSAIS CLINIQUES et 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

7.1.4 Personnes âgées

Des 95 patients atteints de LOPD qui ont été exposés à Nexviazyme durant l'essai pivot, 11,6 % (n = 11) étaient âgés de 65 à 75 ans et 2,1 % (n = 2) avaient plus de 75 ans. Aucune différence n'a été établie sur

les plans de l'efficacité et de l'innocuité entre ces patients et les patients plus jeunes en raison de l'expérience clinique limitée chez les personnes âgées.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables graves signalés chez les patients traités par Nexviazyme étaient les suivants : maux de tête, dyspnée, détresse respiratoire, nausées, décoloration de la peau, frissons, gêne thoracique, fièvre, augmentation de la pression sanguine, augmentation de la température corporelle, augmentation de la fréquence cardiaque et diminution de la saturation en oxygène. En tout, 2 patients recevant Nexviazyme dans le cadre d'études cliniques ont définitivement arrêté le traitement, dont 1 patient en raison d'un événement indésirable grave. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 5 %) sont les maux de tête, les nausées, le prurit, les éruptions cutanées, l'urticaire, la fatigue et les frissons. Des RAP ont été signalées chez 30,4 % des patients. Les RAP signalées chez plus d'un patient comprenaient les frissons, la toux, la diarrhée, les érythèmes, la fatigue, les maux de tête, les syndromes grippaux, les nausées, les hyperémies oculaires, les douleurs dans les extrémités, le prurit, les éruptions cutanées, les éruptions érythémateuses, la tachycardie, l'urticaire, les vomissements, la gêne thoracique, les étourdissements, le gonflement des lèvres, la diminution de la saturation en oxygène, la douleur, l'érythème palmaire, le gonflement de la langue et les tremblements. La majorité des RAP ont été évaluées comme étant légères ou modérées (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Réactions associées à la perfusion).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Effets indésirables observés dans les essais cliniques menés chez des patients atteints de la maladie de Pompe

L'analyse de l'innocuité a été réalisée à partir des données regroupées de trois études pivots et auxiliaires menées chez 118 adultes et 1 enfant atteints de la maladie de Pompe à début tardif et celles d'une étude toujours en cours menée chez 22 enfants atteints de la maladie de Pompe infantile.

Les effets indésirables signalés chez au moins 3 patients ($\geq 2\%$) traités par Nexviazyme dans l'analyse des données regroupées des études cliniques sont répertoriés dans le Tableau 4. La fréquence des effets indésirables graves était comparable chez les adultes et les enfants.

Au total, 42 (30,4 %) des patients traités par Nexviazyme ont rapporté des réactions associées à la perfusion (RAP). Les RAP signalées chez plus d'un patient comprenaient les frissons, la toux, la diarrhée, les érythèmes, la fatigue, les céphalées, les syndromes grippaux, les nausées, les hyperémies oculaires, les douleurs dans les extrémités, le prurit, les éruptions cutanées, les éruptions érythémateuses, la tachycardie, l'urticaire, les vomissements, la gêne thoracique, les étourdissements, l'hyperhidrose, le gonflement des lèvres, la diminution de la saturation en oxygène, la douleur, l'érythème palmaire, le gonflement de la langue, la douleur abdominale haute, la sensation de brûlure, l'œdème des paupières, la sensation de froid, les bouffées vasomotrices, la détresse respiratoire, l'irritation de la gorge et les tremblements (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 4 – Effets indésirables survenus chez au moins 3 patients (≥ 2 %) traités par Nexviazyme dans l’analyse des données groupées des études cliniques

	Patients sous Nexviazyme (N = 138) n (%)
Troubles du système nerveux	
Céphalées	10 (7,2)
Étourdissements	4 (2,9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Toux	3 (2,2)
Dyspnée	3 (2,2)
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	8 (5,8)
Diarrhée	3 (2,2)
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés	
Prurit	13 (9,4)
Éruptions cutanées	11 (8,0)
Urticaire	9 (6,5)
Érythème	4 (2,9)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Spasmes musculaires	4 (2,9)
Myalgie	4 (2,9)
Troubles généraux et affections au point d’administration	
Fatigue	9 (6,5)
Frissons	7 (5,1)
Gêne thoracique	3 (2,2)
Douleur	3 (2,2)

Effets indésirables observés dans les essais cliniques menés chez des patients atteints de la maladie de Pompe à début tardif (LOPD)

Dans une étude comparative, EFC14028, sur 100 patients atteints de LOPD âgés de 16 à 78 ans n’ayant jamais reçu d’enzymothérapie de substitution, 51 ont reçu des doses de 20 mg/kg de Nexviazyme. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 2 % des patients traités par Nexviazyme, mais aucun des patients n’a arrêté définitivement le traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 5 %) étaient les céphalées, les nausées, le prurit, l’urticaire et la fatigue.

Enfants

Le profil d’innocuité de Nexviazyme chez les enfants de 1 à 12 ans atteints de la maladie de Pompe correspondait à celui observé chez les enfants plus âgés et les adultes. L’innocuité et l’efficacité de Nexviazyme n’ont pas été établies chez les enfants de moins de 1 an.

Immunogénicité

La formation d'anticorps antimédicament (AAM) a été observée, chez les patients ayant déjà suivi un traitement comme chez ceux traités pour la première fois (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire). Des RAP et des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir sans lien avec la formation d'AAM.

Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie

Dans le cadre des études cliniques, 60 patients (43,5 %) ont subi des réactions d'hypersensibilité. Six d'entre eux ont présenté une réaction grave et 2, une réaction anaphylactique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire). Certaines de ces réactions d'hypersensibilité étaient médiées par les IgE. Les symptômes d'anaphylaxie comprenaient la détresse respiratoire, l'oppression thoracique, les rougeurs généralisées, la toux, les étourdissements, les nausées, l'érythème palmaire, le gonflement de la lèvre inférieure, la diminution des bruits respiratoires, les rougeurs sur les pieds, le gonflement de la langue, les démangeaisons sur les paumes et les pieds et la désaturation en oxygène. Les symptômes d'une grave réaction d'hypersensibilité étaient notamment l'insuffisance respiratoire, la détresse respiratoire et les éruptions cutanées.

Réactions associées à la perfusion (RAP)

Des RAP ont été signalés chez environ 42 (30,4 %) des patients traités par Nexviazyme dans le cadre des études cliniques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire). Lors de ces études, 3 (2,2 %) patients ont signalé des RAP graves, notamment des symptômes de gêne thoracique, des nausées et une augmentation de la pression artérielle (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »).

Des RAP, dont aucun cas grave, ont été signalées chez 25,5 % des patients traités par Nexviazyme. Toutes les RAP signalées chez plus d'un patient étaient légères ou modérées et comprenaient des céphalées, des frissons, des vertiges, des érythèmes, de la diarrhée, des nausées, du prurit, des éruptions cutanées et de l'urticaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude portant sur les interactions médicament-médicament n'a été menée avec Nexviazyme. Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune étude sur les interactions médicament-aliment n'a été menée avec Nexviazyme. Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude sur les interactions médicament-plante médicinale n'a été menée avec Nexviazyme. Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec des tests de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La maladie de Pompe (également connue sous le nom de glycoséose de type II et déficit en maltase acide) est une maladie musculaire métabolique rare, transmise de manière autosomique récessive, qui se définit par une carence en α -glucosidase acide (GAA), nécessaire à la dégradation du glycogène lysosomal. La GAA clive les liaisons alpha-1,4 et alpha-1,6 dans le glycogène dans les conditions acides du lysosome. La maladie de Pompe entraîne une accumulation intra-lysosomale du glycogène dans divers tissus, en particulier les muscles cardiaques et squelettiques, ce qui conduit au développement d'une cardiomyopathie, à une faiblesse musculaire progressive et à une altération de la fonction respiratoire.

L'avalglucosidase alfa est une α -glucosidase acide humaine recombinante (rhGAA) qui fournit une source exogène de GAA. L'avalglucosidase alfa est une modification de l'alpha-glucosidase acide humaine dans laquelle environ 7 structures d'hexa-mannose contenant chacune 2 fragments terminaux de mannose-6-phosphate (bis-M6P) sont conjuguées à des résidus d'acide sialique oxydés sur l'alpha-glucosidase alfa. L'avalglucosidase alfa présente un taux de mannose-6-phosphate (M6P) 15 fois plus élevé que l'alpha-glucosidase acide humaine. L'augmentation du taux de bis-M6P dans la rhGAA fournit un mécanisme qui permet de stimuler l'absorption dans le diaphragme et d'autres muscles squelettiques via le récepteur M6P indépendamment des cations.

10.2 Pharmacodynamie

Chez 51 patients de 16 à 78 ans atteints de LOPD vierges de tout traitement, le pourcentage moyen de variation (écart-type) des tétrasaccharides de l'hexose urinaire par rapport aux valeurs de référence pour les patients traités par Nexviazyme à 20 mg/kg toutes les deux semaines était de -53,90 % (24,03) à la semaine 49.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'avalglucosidase alfa, déterminés à partir d'un modèle de population, chez des patients atteints de LOPD

	C_{max} (μ /ml)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)	SSC_{2s} (μ g*h/ml)	CL (L/h)	Volume de distribution (L)
Dose moyenne de 20 mg/kg	273	4,0	1,55	1220	0,87	3,4

Valeur médiane pour la T_{max}; C_{max} = concentration plasmatique maximale; T_{max} = temps nécessaire à l'atteinte de la concentration plasmatique maximale; t_{1/2} = demi-vie d'élimination terminale; SSC_{2s} = surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps pour l'intervalle posologique (2 semaines); CL = clairance plasmatique totale

Patients atteints de la maladie de Pompe à début tardif (LOPD)

La pharmacocinétique de l'avalglucosidase alfa a été évaluée dans une analyse de population portant sur 75 patients atteints de LOPD âgés de 16 à 78 ans ayant reçu 5 à 20 mg/kg d'avalglucosidase alfa toutes les deux semaines pendant une période allant jusqu'à 5 ans.

Absorption : L'exposition à l'avalglucosidase alfa a augmenté de manière proportionnelle à la dose entre 5 et 20 mg/kg chez les patients atteints de LOPD. Aucune accumulation n'a été observée à la suite de l'administration d'une dose toutes les deux semaines.

Chez les patients atteints de LOPD, le modèle pharmacocinétique de population prévoyait une C_{\max} moyenne et une SSC_{25} moyenne respectivement de 273 $\mu\text{g/ml}$ et de 1 220 suivant l'administration d'une dose de 20 mg/kg toutes les deux semaines.

Distribution : Chez les patients atteints de LOPD, le modèle pharmacocinétique de population typique a prédit que le volume de distribution de l'avalglucosidase alfa dans le compartiment central était de 3,4 L.

Métabolisme : La voie métabolique de l'avalglucosidase alfa n'a pas été caractérisée. En tant que glycoprotéine, il est attendu que l'avalglucosidase alfa soit dégradée en petits peptides ou en acides aminés par des voies cataboliques non saturables.

Élimination : Chez les patients atteints de LOPD, le modèle pharmacocinétique de population typique prédisait une clairance linéaire de 0,87 L/h. Après l'administration d'une dose de 20 mg/kg toutes les deux semaines, la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne était de 1,55 heure.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Les analyses pharmacocinétiques de population chez les patients atteints de LOPD ont montré que l'âge n'influçait pas de manière significative la pharmacocinétique de l'avalglucosidase alfa.

Personnes âgées : Les analyses pharmacocinétiques de population chez les patients atteints de LOPD ont montré que l'âge n'influçait pas de manière significative la pharmacocinétique de l'avalglucosidase alfa.

Sexe : Les analyses pharmacocinétiques de population chez les patients atteints de LOPD ont montré que le sexe n'influçait pas de manière significative la pharmacocinétique de l'avalglucosidase alfa.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de l'avalglucosidase alfa n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune étude formelle n'a évalué l'effet de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de l'avalglucosidase alfa. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ayant porté sur 75 patients atteints de LOPD recevant 20 mg/kg toutes les deux semaines, dont 6 présentaient une insuffisance rénale légère (taux de filtration glomérulaire initial de 60 à 89 ml/min), ont indiqué que l'insuffisance rénale n'avait aucun effet pertinent sur l'exposition à l'avalglucosidase alfa.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas utiliser Nexviazyme après la date de péremption indiquée sur le flacon.

Durée de conservation (après reconstitution et dilution)

La solution reconstituée et diluée doit être administrée sans délai. Le produit reconstitué peut être conservé jusqu'à 24 heures lorsqu'il est réfrigéré entre 2 °C et 8 °C. Le produit dilué peut être conservé jusqu'à 24 heures lorsqu'il est réfrigéré entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 9 heures (temps de perfusion compris) lorsqu'il est conservé à température ambiante (jusqu'à 27 °C).

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

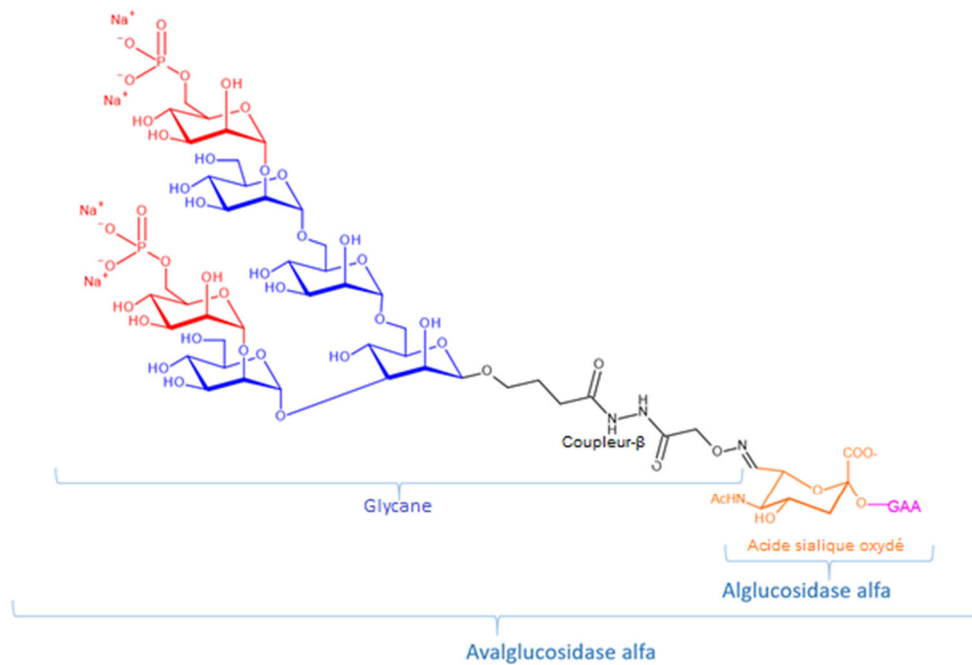
Nom propre : avalglucosidase alfa

Nom chimique : α glucosidase humaine recombinante conjuguée avec du bis-mannose-6-phosphate-Man6-glycane synthétique.

Formule moléculaire : $C_{4490}H_{6829}N_{1197}O_{1298}S_{32}$, protéine

Masse moléculaire totale, y compris le glycane : environ 124 kDa

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Après reconstitution, la solution concentrée d'avalglucosidase alfa pour perfusion est une solution claire, incolore à jaune pâle essentiellement exempte de particules visibles.

Caractéristiques du produit

Nexviazyme est une poudre lyophilisée stérile de couleur blanche à jaune pâle. Après reconstitution, il s'agit d'une solution claire, incolore à jaune pâle.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 6– Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour la maladie de Pompe à début tardif

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe (H/F)
EFC14028 (COMET)	Étude de phase III, multicentrique, multinationale, avec randomisation et à double insu, comportant une période d'analyse primaire (PAP) de 12 mois et une période de prolongation de traitement (PPT) sans insu de longue durée	Test : avalglucosidase alfa : 20 mg/kg toutes les deux semaines Référence : alglucosidase alfa : 20 mg/kg toutes les deux semaines Perfusion intraveineuse Durée : PAP : 49 semaines PPT : 5 ans	100	48,1 (16 – 78)	52/48

Essais cliniques sur des patients atteints de LOPD

L'étude EFC14028 était une étude multicentrique et multinationale, menée avec randomisation et à double insu, qui visait à comparer l'efficacité et l'innocuité de Nexviazyme et de l'alglucosidase alfa chez 100 patients atteints de LOPD vierges de tout traitement et âgés de 3 ans ou plus au début du traitement. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 en fonction de la capacité vitale forcée (CVF) au début de l'étude, du sexe, de l'âge et du pays pour recevoir 20 mg/kg de Nexviazyme ou d'alglucosidase alfa toutes les deux semaines pendant 12 mois (49 semaines). L'étude comprenait une phase ouverte de suivi de longue durée, pouvant aller jusqu'à 5 ans pour tous les patients, au cours de laquelle les patients du groupe sous alglucosidase alfa sont passés au traitement par Nexviazyme.

14.2 Résultats de l'étude

Le principal critère d'évaluation de l'étude EFC14028 était la variation de la CVF (% prévu) en position verticale entre le début de l'étude et le 12^e mois (semaine 49). L'étude a atteint son objectif principal qui consistait à démontrer la non-infériorité de Nexviazyme par rapport à l'alglucosidase alfa en fonction de la marge prédéfinie à -1,1 %. Les résultats sont présentés dans le Tableau 7. **Error! Reference source not found.**

Tableau 7– Variation de la moyenne des MC entre le début de l'étude et la semaine 49 pour la CVF (% prévu) en position verticale

Critères d'évaluation principaux	Nexviazyme (n = 51)	alglucosidase alfa (n = 49)
Capacité vitale forcée (pourcentage de la normale prévue)		

Tableau 7– Variation de la moyenne des MC entre le début de l'étude et la semaine 49 pour la CVF (% prévu) en position verticale

Critères d'évaluation principaux	Nexviazyme (n = 51)	alglucosidase alfa (n = 49)
Valeur de référence lors du prétraitement Moyenne (écart-type)	62,5 (14,4)	61,6 (12,4)
Semaine 49 Moyenne (écart-type)	65,49 (17,42)	61,16 (13,49)
Estimation de la variation entre le début de l'étude et la semaine 49 (MMMR) Moyenne des MC (écart-type)	2,89* (0,88)	0,46* (0,93)
Estimation de la différence entre les groupes dans la variation entre le début de l'étude et la semaine 49 (MMMR) Moyenne des MC (IC 95 %) Valeur de p^{**}	2,43* (-0,13 – 4,99) 0,0074	

MMMR : modèle mixte de mesures répétées.

* À partir du modèle MMMR, le modèle inclut la CVF de référence (% prévu, continue), le sexe, l'âge (en années, au départ), le groupe de traitement, la visite, le terme d'interaction entre le groupe de traitement et la visite comme effets fixes.

** Marge de non-infériorité de -1,1 %.

Le principal critère d'évaluation secondaire de l'étude EFC14028 était la variation de la distance totale parcourue en 6 minutes (test de marche de 6 minutes, 6MWT) entre le début de l'étude et le 12^e mois (semaine 49). À la semaine 49, la variation de la moyenne des MC par rapport aux valeurs de référence (écart-type) au test 6MWT pour les patients traités par Nexviazyme et l'alglucosidase alfa était respectivement de 32,21 m (9,93) et 2,19 m (10,40). La variation de la moyenne des MC entre le début de l'étude et la semaine 49 pour les autres critères d'évaluation secondaires (pression inspiratoire maximale, pression expiratoire maximale, dynamométrie manuelle, score au test rapide de la fonction motrice, score au questionnaire abrégé sur la santé en 12 points [SF-12]) a montré des bienfaits quantitativement supérieurs avec Nexviazyme par rapport à l'alglucosidase alfa.

14.4 Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. La détection de la formation d'anticorps dépend fortement de la sensibilité et de la spécificité du test. En outre, l'incidence observée de la positivité des anticorps (y compris les anticorps neutralisants) dans un test peut être influencée par plusieurs facteurs, notamment la méthodologie du test, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement, la médication concomitante et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps dirigés contre Nexviazyme dans les études décrites ci-dessous avec l'incidence des anticorps dans d'autres études ou dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

L'incidence de la réponse des AAM à l'alglucosidase alfa chez les patients atteints de la maladie de Pompe et traités par Nexviazyme est montrée dans le Tableau 8. La durée médiane avant la séroconversion était de 8,3 semaines.

Tableau 8 – Incidence de la réponse des AAM chez les patients atteints de LOPD

	Nexviazyme		
	Patients vierges de tout traitement AAM avalglucosidase alfa (N = 61) ^d	Patients ayant déjà reçu un traitement AAM avalglucosidase alfa (N = 61) ^e	
	Adultes 20 mg/kg toutes les deux semaines (N = 61) N (%)	Adultes 20 mg/kg toutes les deux semaines (N = 55) N (%)	Enfants 20 mg/kg toutes les deux semaines (N = 6) N (%)
AAM de référence	2 (3,3)	40 (72,7)	1 (16,7)
AAM apparus sous traitement ^a	58 (95,1)	27 (49,1)	1 (16,6)
AAM induits par le traitement ^c	56 (94,9)	9 (60,0)	1 (16,6)
AAM stimulés par le traitement ^b	2 (100)	18 (45,0)	0
Anticorps neutralisants			
Deux types d'AcN	13 (21,1)	2 (3,6)	0
Activité enzymatique d'inhibition, uniquement	4 (6,6)	8 (14,5)	0
Inhibition de l'absorption des enzymes, uniquement	10 (16,4)	8 (14,5)	0

^a Apparus sous traitement = induits par le traitement + stimulés par le traitement.

^b L'incidence des AAM stimulés par le traitement se définit comme 100 x (patients dont les AAM ont été stimulés par le traitement) / (nombre de patients évaluable dont les AAM étaient positifs au début de l'étude).

^c L'incidence des AAM induits par le traitement se définit comme 100 x (patients dont les AAM ont été induits par le traitement) / (nombre de patients évaluable dont les AAM étaient négatifs au début de l'étude).

^d Patients vierges de tout traitement : patients uniquement traités par l'avalglucosidase alfa.

^e Patients ayant déjà reçu un traitement : patients préalablement traités par l'avalglucosidase alfa. Ces patients ont reçu l'avalglucosidase alfa durant une période de 0,9 à 9,9 ans (adultes) et de 0,5 à 11,7 ans (enfants) avant de recevoir NEXVIAZYME.

Chez les patients adultes vierges de tout traitement, la survenue de RAP a été observée à la fois chez les patients positifs en AAM et négatifs en AAM. Une augmentation de l'incidence des RAP et de l'hypersensibilité a été observée avec des titres d'AAM IgG plus élevés. Dans le cas des patients adultes ayant subi une enzymothérapie de substitution (ETS), les occurrences de RAP et d'hypersensibilité étaient plus élevées chez les patients ayant développé des AAM apparus sous traitement que chez les patients négatifs aux AAM. Un (1) patient vierge de tout traitement et un (1) patient ayant déjà reçu un traitement ont présenté une anaphylaxie. Les occurrences de RAP étaient similaires entre les enfants ayant un statut d'AAM positif et ceux dont le statut d'AAM était négatif. Aucun enfant n'a présenté de réaction anaphylactique (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Immunogénicité).

Dans l'étude clinique EFC14028, 2 patients ont signalé des titres élevés et soutenus d'anticorps spécifiques à Nexviazyme, mais ce phénomène n'a pas été associé à une perte d'efficacité. Les études de réactivité croisée des AAM ont montré que la majorité des patients produisent des anticorps qui présentent une réaction croisée à l'avalglucosidase alfa. À la semaine 49, des anticorps spécifiques à Nexviazyme ont été détectés chez 3 (5,9 %) patients. Les AAM n'ont pas eu d'impact sur les mesures

d'efficacité, tandis que des impacts limités sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie ont été observés principalement chez les patients dont les titres étaient élevés.

Dans l'étude EFC14028, 96,1 % (49 des 51 patients) recevant Nexviazyme ont présenté des AAM apparus sous traitement. Comme seuls deux patients étaient négatifs aux AAM, l'impact des AAM sur la pharmacocinétique a été évalué en classant les patients positifs aux AAM en trois groupes de titres maximaux : ≤ 800 , 1600 à 6400, et $\geq 12\ 800$. Les AAM ne semblent pas avoir altéré l'efficacité clinique du médicament. Le délai médian avant la séroconversion était de 8 semaines. Aucune tendance franche n'a été observée relativement à l'influence des AAM sur la pharmacocinétique. En revanche, la réponse pharmacodynamique, mesurée par la variation en pourcentage du taux de tétraglycose urinaire par rapport au départ, a eu tendance à diminuer chez les patients dont le titre d'AAM maximal était $\geq 12\ 800$. Cinq patients présentaient une variation $\geq 50\ %$ dans la SSC à la semaine 49 par rapport aux valeurs de référence, mais aucun schéma évident dans les titres. La comparaison inter-sujets de la SSC au jour 1 ou 2 et à la semaine 49 a étayé l'analyse globale de la variation en pourcentage de la SSC et de la positivité aux AAM, classés par titres d'AAM. L'évaluation *in vitro* des anticorps neutralisants inhibant l'activité enzymatique ou l'absorption cellulaire n'a pas démontré de relation claire entre la positivité du test et la SSC.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale

Au cours d'une étude de toxicité à doses répétées de 26 semaines, des singes ont reçu l'avalglucosidase alfa à une posologie de 0 (excipient), 50 ou 200 mg/kg par voie intraveineuse (IV) une fois toutes les deux semaines. Aucun effet nocif n'a été observé. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 200 mg/kg administrés par voie IV toutes les deux semaines (23 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en fonction de la SSC). Une erreur technique chirurgicale a été un facteur de confusion influant sur les résultats chez certains animaux des différents groupes posologiques.

Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité de l'avalglucosidase alfa n'a été réalisée.

Génotoxicité

Aucune étude sur la génotoxicité de l'avalglucosidase alfa n'a été réalisée.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Certaines études sur la toxicité pour la reproduction chez la souris ont inclus un prétraitement à la diphényldramine (DPH) pour prévenir ou réduire au minimum les réactions d'hypersensibilité. Les lapins n'ont pas été prétraités à la DPH, car aucune réaction d'hypersensibilité n'a été observée chez cette espèce. L'avalglucosidase alfa ne traverse pas la barrière placentaire chez la souris. Par conséquent, aucune exposition fœtale à l'avalglucosidase alfa n'a été observée dans le cadre des études de toxicité pour la reproduction et le développement chez la souris. L'exposition à l'avalglucosidase alfa par le lait maternel n'a pas été évaluée.

Fertilité

Les effets de l'avalglucosidase alfa sur les performances d'accouplement, la fertilité et le développement embryonnaire précoce ont été évalués dans le cadre d'une étude sur la fertilité menée chez des souris mâles et femelles ayant reçu des doses de 0 (excipient), 10, 20 ou 50 mg/kg par voie IV tous les deux jours (respectivement 3,5, 7 ou 17,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/kg). Les souris mâles ont été traitées avant la cohabitation (10 semaines) et les souris femelles, de la conception jusqu'au 7^e jour de la gestation (JG; 2 semaines). Des décès causés par une réponse immunologique (notamment une réponse anaphylactoïde) sont survenus à toutes les doses. Aucun effet indésirable sur la fertilité masculine et féminine n'a été recensé. Il a été impossible de déterminer la DSENO en raison des décès résultant d'une hypersensibilité survenus à la plus faible dose.

Développement embryofœtal

Des souris gravides ont reçu l'avalglucosidase alfa à une posologie de 0 (excipient), 10, 20 ou 50 mg/kg par voie IV une fois par jour aux JG 6 à 15. Des césariennes ont été pratiquées au JG 18. Des études sur le transfert placentaire ont déterminé que l'avalglucosidase alfa n'est pas transportée de la circulation maternelle à la circulation fœtale. La mortalité maternelle survenue à la dose de 50 mg/kg/jour a été considérée comme étant liée à une réponse immunologique (notamment une réponse anaphylactoïde). Une augmentation de la perte post-implantation et du nombre moyen de résorptions tardives a été observée à cette dose et pourrait être liée à une réponse immunologique des mères. La DSENO maternelle et la DSENO pour le développement étaient de 20 mg/kg/jour par voie IV (4,8 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en fonction de la SSC).

Des lapines gravides ont reçu l'avalglucosidase alfa à une posologie de 0 (excipient), 30, 60 et 100 mg/kg par voie IV une fois par jour durant l'organogenèse (JG 6 au JG 19). Des césariennes ont été pratiquées au JG 29. Des effets sur le poids corporel des mères et sur leur consommation alimentaire ont été observés. Par ailleurs, aucun effet indésirable sur l'embryon ou le fœtus n'a été recensé. La DSENO maternelle et la DSENO pour le développement étaient respectivement de 30 mg/kg/jour par voie IV (14,5 fois l'exposition chez l'humain à la dose de 20 mg/kg exprimée en fonction de la SSC) et de 100 mg/kg/jour par voie IV (91 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en fonction de la SSC).

Développement prénatal et postnatal

Des souris gravides ont reçu des doses de 0 (excipient), 10, 20 ou 50 mg/kg d'avalglucosidase alfa par voie IV une fois tous les deux jours à partir de l'implantation et tout au long de la gestation et de la lactation, jusqu'au sevrage (JG 6 au 20^e jour postnatal). Chez les souris F1, il n'y a eu aucun effet sur le développement, la maturation sexuelle ou les paramètres neurocomportementaux. La DSENO maternelle et la DSENO pour la reproduction chez les mères et pour la viabilité et la croissance de la progéniture étaient de 50 mg/kg/dose par voie IV (17,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en mg/kg).

Toxicité juvénile

Dans le cadre d'une étude sur la toxicité juvénile, l'avalglucosidase alfa a été administré à de jeunes souris, à raison de 0 (excipient), 20, 50 ou 100 mg/kg par voie IV toutes les deux semaines chez les femelles et de 0, 25, 50 ou 100 mg/kg par voie IV toutes les deux semaines chez les mâles (respectivement moins de 1 fois, équivalant à 1 ou 2 fois, et de 4 à 7 fois l'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain exprimée en fonction de la SSC) pendant environ 9 semaines à partir du 21^e jour postnatal. Des décès causés par une réponse immunologique (notamment une réponse anaphylactoïde) sont survenus à toutes les doses, sans signe de relation dose-réponse. Une augmentation des paramètres leucocytaires a été observée chez les mâles survivants, ce qui correspond à une réponse immunologique (anaphylactoïde). Il n'y a pas eu d'effets sur les paramètres fonctionnels neurocomportementaux de développement (activité motrice, apprentissage et mémoire, réflexe [sursaut] auditif), ni sur la maturation sexuelle ou la fertilité. Il a été impossible de déterminer la DSENO en raison des décès résultant d'une hypersensibilité survenus à la plus faible dose.

Potentiel de responsabilité en matière de toxicomanie

Aucune étude d'évaluation de la responsabilité en matière de toxicomanie n'a été réalisée.

RENSEIGNEMENT SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **NEXVIAZYME**^{MC}

Poudre lyophilisée d'avalglucosidase alfa pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Nexviazyme** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Nexviazyme**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie**

Si vous recevez Nexviazyme, vous pourriez avoir une réaction d'hypersensibilité menaçant votre vie, y compris une anaphylaxie. Des mesures de soutien médical appropriées, notamment un équipement de réanimation cardiopulmonaire, doivent être facilement accessibles lors de l'administration de Nexviazyme. En cas de réaction d'hypersensibilité grave (p. ex., une réaction anaphylactique), l'administration de Nexviazyme doit être immédiatement interrompue et un traitement médical approprié doit être mis en place. Chez les patients présentant une hypersensibilité grave, une procédure de désensibilisation à Nexviazyme peut être envisagée.

- **Réactions associées à la perfusion**

Si vous recevez Nexviazyme, vous pourriez avoir une réaction associée à la perfusion, définie comme tout effet secondaire lié qui survient durant la perfusion ou au cours des deux heures qui suivent la perfusion. Des cas de réactions allergiques pouvant mettre la vie en danger, y compris un choc anaphylactique, ont été observés chez des patients lors des perfusions de Nexviazyme. En raison du risque de graves réactions associées à la perfusion, il convient d'envisager l'arrêt immédiat de l'administration de Nexviazyme et de mettre en place un traitement médical approprié. Les bienfaits et les risques de la réadministration de Nexviazyme à la suite de graves réactions associées à la perfusion doivent être pris en compte.

Les personnes atteintes d'une maladie sous-jacente aiguë (p. ex., fièvre, pneumonie ou sepsis [infection sévère], respiration sifflante/difficulté à respirer, insuffisance cardiaque) au moment de la perfusion de Nexviazyme semblent courir un risque plus élevé de réactions associées à la perfusion. Il est important de tenir compte de votre état clinique avant l'administration de Nexviazyme.

Pour quoi Nexviazyme est-il utilisé?

- Nexviazyme est un médicament utilisé pour traiter les adultes, les enfants (> 6 mois) et les adolescents qui ont un diagnostic confirmé de la maladie de Pompe à début tardif.

Comment Nexviazyme agit-il?

- Les personnes atteintes de la maladie de Pompe ont de faibles taux d'une enzyme appelée *alpha-glucosidase acide* (GAA).

- Cette enzyme aide l'organisme à contrôler les niveaux de glycogène.
 - Le glycogène est un type de sucre qui fournit de l'énergie à l'organisme.
- Dans la maladie de Pompe, les niveaux de glycogène peuvent devenir trop élevés.
 - Une trop grande quantité de sucre s'accumule et endommage vos muscles et vos organes.
 - La maladie de Pompe provoque une faiblesse musculaire et des difficultés respiratoires :
 - elle affecte principalement le foie, le cœur et les muscles.
- Les personnes atteintes de la maladie de Pompe ne sont pas capables de fabriquer cette enzyme en quantité suffisante.
- Nexviazyme contient une enzyme artificielle appelée *avalglucosidase alfa*;
 - elle peut remplacer l'enzyme naturelle qui fait défaut dans la maladie de Pompe.

Quels sont les ingrédients de Nexviazyme?

Ingrédient médicamenteux : *avalglucosidase alfa*

Ingrédients non médicamenteux : chlorhydrate de L-Histidine monohydraté, glycine, L-Histidine, mannitol, polysorbate 80

Nexviazyme est disponible sous les formes posologiques suivantes :

poudre lyophilisée, 100 mg/flacon (10 mg/ml)

Ne prenez pas Nexviazyme si :

- vous avez eu des réactions allergiques (d'hypersensibilité) à l'*avalglucosidase alfa*, à ses ingrédients ou aux composants du récipient ayant mis votre vie en danger et si la réadministration du médicament a échoué.

Consultez votre professionnel de santé avant de prendre Nexviazyme, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez présenté une hypersensibilité grave ou une réaction anaphylactique lors de l'administration de Nexviazyme;
- si vous avez présenté des réactions allergiques (voir la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Nexviazyme? ») ou des réactions associées à la perfusion (RAP) pendant que vous receviez le médicament ou dans les heures suivant la perfusion;
- si vous présentez un risque accru d'infections pulmonaires en raison des effets progressifs de la maladie sur les muscles pulmonaires;
- si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez de le devenir ou si vous allaitez;
- si vous conduisez ou utilisez des outils ou des machines peu après la perfusion de Nexviazyme, car vous pourriez souffrir de vertiges.

Mentionnez à votre professionnel de santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Comment prendre Nexviazyme :

Vous recevrez Nexviazyme sous la supervision d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de la maladie de Pompe.

La dose que vous recevrez dépend de votre poids et vous sera administrée une fois toutes les deux semaines.

Vous recevrez Nexviazyme par une injection goutte à goutte dans une veine (par perfusion intraveineuse). Le médicament est fourni sous forme de poudre qui sera mélangée à de l'eau stérile avant la perfusion.

Dose habituelle :

Maladie de Pompe à début tardif (LOPD)

La dose recommandée de Nexviazyme est de 20 mg par kilogramme de poids corporel une fois toutes les deux semaines en perfusion intraveineuse.

Surdosage :

Il n'existe aucune expérience de surdosage de Nexviazyme.

Si vous pensez que vous avez pris trop de Nexviazyme, contactez immédiatement un professionnel de santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué une perfusion, veuillez communiquer avec votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Nexviazyme?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Nexviazyme. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de santé.

Les effets secondaires ont été principalement observés lorsque les patients recevaient le médicament ou peu après (« réactions associées à la perfusion [RAP] »). Les réactions allergiques peuvent inclure des symptômes tels que des difficultés respiratoires, une pression thoracique, des rougeurs généralisées, une toux, des vertiges, des nausées, des rougeurs sur les paumes, un gonflement de la lèvre inférieure et de la langue, une diminution des bruits respiratoires, des rougeurs sur les pieds, des démangeaisons sur les paumes et les pieds, un faible niveau d'oxygène dans le sang et des éruptions cutanées. Les RAP peuvent inclure des symptômes tels qu'une gêne thoracique, une augmentation de la pression sanguine, des frissons, une toux, une diarrhée, des rougeurs de la peau, une fatigue, des maux de tête, un syndrome grippal, des nausées, une rougeur des yeux, des douleurs aux extrémités, des démangeaisons cutanées, des éruptions cutanées, des rougeurs, une accélération du rythme cardiaque, une urticaire ou des vomissements. La majorité des RAP étaient légères ou modérées. Si vous ressentez une réaction similaire, informez-en immédiatement votre médecin. Vous devrez peut-être prendre des médicaments avant le traitement afin de prévenir une réaction allergique (des antihistaminiques, par exemple, et/ou des corticostéroïdes) ou pour réduire la fièvre (antipyrétiques).

Si vous présentez un gonflement de vos membres inférieurs ou un gonflement généralisé, veuillez en informer votre médecin.

Courants : pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Maux de tête
- Étourdissements
- Toux
- Difficulté à respirer
- Nausée
- Diarrhée
- Vomissements
- Démangeaisons cutanées
- Urticaire
- Éruptions cutanées
- Rougeur de la peau
- Spasmes musculaires
- Douleurs musculaires
- Fatigue
- Frissons
- Gêne thoracique
- Douleur

En cas de symptôme ou d'effet secondaire non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopie; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Flacons non ouverts – avant reconstitution

Conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas utiliser Nexviazyme après la date de péremption indiquée sur le flacon. La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Après reconstitution et dilution

Après dilution, il est recommandé d'utiliser immédiatement le médicament. Le produit reconstitué peut être conservé jusqu'à 24 heures lorsqu'il est réfrigéré entre 2 °C et 8 °C. Le produit dilué peut être conservé jusqu'à 24 heures lorsqu'il est réfrigéré entre 2 °C et 8 °C et jusqu'à 9 heures (temps de perfusion compris) lorsqu'il est conservé à température ambiante jusqu'à 27 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Nexviazyme :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'attention des professionnels de santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant (www.sanofi.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

Registre de la maladie de Pompe :

Sanofi Genzyme informe tous les patients atteints de la maladie de Pompe qu'un registre a été établi afin de mieux comprendre la variabilité et la progression de la maladie de Pompe et pour continuer à surveiller et à évaluer la sécurité et l'efficacité des traitements par **Nexviazyme**. Tous les patients sont encouragés à participer et savent que leur participation peut impliquer un suivi à long terme. Des renseignements concernant le programme d'enregistrement sont à disposition sur le site www.registrynxt.com (en anglais seulement) ou par téléphone au 1 800 745-4447, poste 15500.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision le 11 mai 2023