

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEXVIADYME 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Avalglucosidase alfa* 100 mg

Pour un flacon à usage unique.

Après la reconstitution, chaque flacon contient un volume total extractible de 10,0 ml à une concentration de 10 mg/ml d'avalglucosidase alfa.

La solution reconstituée doit être diluée à une concentration finale comprise entre 0,5 et 4 mg/ml.

* Avalglucosidase alfa est une α -glucosidase acide humaine produite par la technologie de l'ADN recombinant (rhGAA) à partir de culture de cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO), qui est ensuite conjuguée à environ 7 structures hexamannoses (contenant chacune deux groupements terminaux de mannose-6-phosphate (M6P)) avec des résidus d'acide sialique oxydés, augmentant ainsi les niveaux de bis-M6P.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Nexviadyme est indiqué pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide) en cas d'échec à l'avalglucosidase alfa.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement par Nexviadyme 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 ou neuromusculaires héréditaires.

Posologie

Les patients peuvent recevoir une prémédication d'antihistaminiques, antipyrétiques, et/ou corticoïdes pour prévenir ou réduire les réactions allergiques.

La posologie recommandée est de 20 mg/kg de poids corporel administrés toutes les 2 semaines.

Modification de la dose pour les patients IOPD :

Pour les patients IOPD qui ne présentent pas d'amélioration ou qui présentent une réponse insuffisante des fonctions cardiaque, respiratoire et/ou motrices pendant le traitement à 20 mg/kg, une augmentation de la dose à 40 mg/kg toutes les deux semaines doit être considérée en absence de problème de sécurité (par exemple, hypersensibilité sévère, réaction anaphylactique ou risque de surcharge liquidienne).

Chez les patients qui ne tolèrent pas avalglucosidase alfa à la dose de 40 mg/kg toutes les 2 semaines (par ex. hypersensibilité sévère, réactions anaphylactiques ou risque de surcharge liquidienne), une réduction de la dose à 20 mg/kg toutes les 2 semaines doit être considérée.

Populations spéciales

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Nexviadyme ont été établies chez les patients âgés de plus de 6 mois atteints de maladie de Pompe. Il n'y a pas de données disponibles chez les patients âgés de moins de 6 mois. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées chez 19 patients IOPD (âge compris entre 1 et 12 ans) et chez un patient pédiatrique LOPD (âge de 16 ans) dans 2 études cliniques différentes.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Nexviadyme n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et aucun schéma posologique spécifique ne peut être recommandé pour ces patients.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère. La sécurité et l'efficacité de Nexviadyme n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère à modérée et aucun schéma posologique spécifique ne peut être recommandé pour ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Nexviadyme n'ont pas encore été établies chez les patients âgés de moins de 6 mois. Il n'y a pas de données disponibles chez les patients âgés de 6 mois ou moins.

Mode d'administration

Nexviadyme doit être administré par perfusion intraveineuse.

La vitesse des perfusions doit être progressive en fonction de la réponse du patient et de son confort. Il est recommandé de débiter la perfusion à un débit de 1 mg/kg/h et d'augmenter graduellement (voir tableau 1 ci-dessous). Les signes vitaux doivent être mesurés à chaque étape, avant d'augmenter la vitesse de perfusion.

Tableau 1 – Vitesse de perfusion

| Patient | | Vitesse de perfusion (mg/kg/h) | | | | | Durée approximative (h) |
|---------|-----------|--------------------------------|----------|----------------|----------------|-----------------|-------------------------|
| | | Palier 1 | Palier 2 | Palier 3 | Palier 4 | Palier 5 | |
| LOPD | | 1 | 3 | 5 ^a | 7 ^a | N/A | 4 à 5 |
| IOPD | 4 paliers | 1 | 3 | 5 | 7 | N/A | 7 |
| | 5 paliers | 1 | 3 | 6 | 8 | 10 ^a | 5 |

^a Pour les patients atteints de LOPD dont le poids corporel est compris entre 1,25 et 5 kg, un débit de perfusion maximal de 4,8 mg/kg/heure peut être appliquée.

^b Pour les patients atteints de IOPD dont le poids corporel est compris entre 1,25 et 5 kg, un débit de perfusion maximal de 9,6 mg/kg/heure peut être appliquée.

Dans le cas d'une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité sévère ou de réaction associée à la perfusion (RAP) sévère, interrompre immédiatement l'administration de Nexviadyme et débiter un traitement approprié.

Dans le cas de réactions d'hypersensibilité ou de RAP légères à modérées, le débit de perfusion peut être ralenti ou temporairement interrompu et/ou un traitement approprié peut-être initié (voir rubrique 4.4).

Les symptômes peuvent persister malgré l'interruption temporaire de la perfusion ; de ce fait, le médecin traitant devrait attendre au moins 30 minutes que les symptômes des réactions disparaissent avant de décider de stopper la perfusion pour le reste de la journée. Si les symptômes s'atténuent, reprendre la

perfusion au débit correspondant à la moitié du débit auquel la ou les RAP sont survenues, pendant 30 minutes, puis augmenter ensuite le débit de perfusion de 50 % pendant 15 à 30 minutes. Si les symptômes ne réapparaissent pas, reprendre la perfusion au débit auquel la ou les RAP sont survenues et envisager de continuer à augmenter le débit par paliers pour atteindre le débit maximum.

Nexviadyme doit être administré en perfusion intraveineuse. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la section 6.6.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 quand la reprise du traitement s'est soldée par un échec (voir rubrique 4.4 et 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Réactions d'hypersensibilité incluant les réactions anaphylactiques

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées chez les patients traités par Nexviadyme (voir section 4.8).

Des mesures d'assistance médicale appropriées, y compris des équipements de réanimation cardio-pulmonaire, en particulier pour les patients souffrant d'hypertrophie cardiaque et les patients dont la fonction respiratoire est fortement compromise, doivent être facilement disponibles lorsque Nexviadyme est administré.

En cas d'hypersensibilité sévère ou d'anaphylaxie, il convient de cesser immédiatement l'administration de Nexviadyme et de mettre en place un traitement médical approprié. Les risques et les bénéfices d'une réadministration de Nexviadyme après une réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité sévère doivent être pris en compte. Certains patients ont repris le traitement par Nexviadyme en utilisant des débits de perfusion plus lents et à une dose inférieure à celle recommandée. Chez les patients présentant une hypersensibilité sévère, une procédure de désensibilisation à Nexviadyme peut être envisagée. Si la décision est prise de réadministrer le produit, il convient de faire preuve d'une extrême prudence, en prévoyant des mesures de réanimation appropriées. Lorsque la perfusion est bien tolérée, la dose peut être augmentée pour atteindre la dose recommandée.

En cas de réactions d'hypersensibilité légères ou modérées, la vitesse de perfusion peut être ralentie ou temporairement arrêtée

Réactions associées à la perfusion (RAP)

Dans les études cliniques, il a été signalé que les RAP pouvaient apparaître à tout moment pendant et/ou dans les quelques heures suivant la perfusion de Nexviadyme et étaient plus fréquentes avec des débits de perfusion plus élevés (voir section 4.8).

Les patients souffrant d'une maladie sous-jacente aiguë au moment de la perfusion de Nexviadyme semblent être plus à risque de présenter une RAP. Les patients atteints de la maladie de Pompe à un stade avancé peuvent présenter des atteintes de la fonction cardiaque et respiratoire, ce qui peut les prédisposer à un risque plus élevé de complications sévères dues aux RAP. Des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes peuvent être administrés pour prévenir ou réduire les RAP. Cependant, les RAP peuvent toujours survenir chez les patients ayant auparavant reçu une prémédication.

En cas de RAP sévères, il convient d'envisager l'arrêt immédiat de l'administration de Nexviadyme et de mettre en place un traitement médical approprié. Les bénéfices et les risques de la réadministration de Nexviadyme après des RAP sévères doivent être pris en compte. Certains patients ont repris le traitement en utilisant des débits de perfusion plus lents à une dose inférieure à la dose recommandée. Lorsque la perfusion est bien tolérée, la dose peut être augmentée pour atteindre la dose recommandée. Si une RAP légère ou modérée se produit malgré une prémédication, la diminution du débit de perfusion ou l'arrêt temporaire de la perfusion peuvent améliorer les symptômes (voir rubrique 4.8).

Immunogénicité

Une apparition d'anticorps anti-avalglucosidase alfa (ADA) au cours du traitement a été signalée chez des patients naïfs (95 %) et des patients ayant déjà reçu auparavant un autre traitement (49 %) (voir rubrique 4.8).

Les RAP et les réactions d'hypersensibilité peuvent survenir indépendamment de l'apparition des ADA. La majorité des RAP et des réactions d'hypersensibilité étaient légères ou modérées et ont été gérées selon les pratiques cliniques courantes. Dans les études cliniques, le développement d'ADA n'a pas eu d'incidence sur l'efficacité clinique (voir rubrique 4.8).

Le dosage des ADA peut être envisagé si les patients ne répondent pas au traitement. Les tests immunologiques entrepris à la suite d'événements indésirables, y compris les tests ADA des IgG et des IgE, peuvent être envisagés pour les patients qui présentent un risque de réaction allergique ou une réaction anaphylactique antérieure avec l'avalglucosidase alfa.

Risque d'insuffisance cardio-respiratoire aiguë

La prudence s'impose lors de l'administration de Nexviadyme aux patients susceptibles de présenter une surcharge liquidienne ou aux patients souffrant d'une maladie respiratoire aiguë sous-jacente ou ayant une fonction cardiaque et/ou respiratoire compromise pour lesquels une restriction de surcharge liquidienne est indiquée. Ces patients peuvent être exposés à un risque d'exacerbation grave de leur état cardiaque ou respiratoire pendant la perfusion. Un soutien médical approprié et des mesures de surveillance doivent être facilement disponibles pendant la perfusion de Nexviadyme, et certains patients peuvent avoir besoin de périodes d'observation prolongées en fonction de leurs besoins individuels.

Arrythmie cardiaque 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 d'une anesthésie générale pour la mise en place d'un cathéter veineux central ou pour d'autres procédures chirurgicales chez les patients IOPD avec hypertrophie cardiaque.

L'arythmie cardiaque, y compris la fibrillation ventriculaire, la tachycardie ventriculaire et la bradycardie, entraînant l'arrêt cardiaque ou la mort, ou nécessitant une réanimation ou une défibrillation cardiaque, ont été associées à l'utilisation de l'anesthésie générale chez les patients IOPD avec hypertrophie cardiaque.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Comme il s'agit d'une protéine humaine recombinante, l'avalglucosidase alfa est un candidat peu probable pour les interactions médicamenteuses médiées par le cytochrome P450.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données disponibles sur l'utilisation de Nexviadyme chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet nocif direct concernant la toxicité pour la reproduction. Des effets indirects fœtaux chez la souris ont été considérés comme liés à une réponse anaphylactique à l'avalglucosidase alfa (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Aucune conclusion ne peut être tirée quant à la sécurité de l'utilisation de Nexviadyme pendant la grossesse.

Nexviadyme ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques potentiels, y compris ceux pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données disponibles sur le passage d'avalglucosidase alfa dans le lait maternel ou concernant les effets de Nexviadyme sur la production de lait ou sur le nourrisson allaité. Aucune conclusion ne peut être tirée quant à la sécurité de l'utilisation de Nexviadyme pendant l'allaitement. Nexviadyme ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques potentiels, y compris ceux pour l'enfant allaité (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'effet de Nexviadyme sur la fertilité chez l'homme. Des études animales chez la souris n'ont montré aucune altération de la fertilité chez le mâle ou la femelle (voir rubrique 5.3).

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

Nexviadyme peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Des réactions à la perfusion à type de sensations vertigineuses, hypotension et somnolence ayant été rapportées, il est possible que l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines soit affectée le jour de la perfusion (voir rubrique 4.4).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves rapportés chez les patients traités étaient les frissons chez 1.4% des patients, et des céphalées, dyspnée, détresse respiratoire, nausées, décoloration de la peau, gêne thoracique, fièvre, augmentation de la pression sanguine, augmentation de la température corporelle, augmentation du rythme cardiaque et diminution de la saturation en oxygène chez 0.7% des patients .

Au total, 2.9% des patients recevant avalglucosidase alfa dans le cadre des études cliniques ont définitivement arrêté le traitement, dont 0.7% en raison d'un effet indésirable grave relié au traitement tel que détresse respiratoire, gêne thoracique, malaise, toux, nausée, rash, hyperhémie oculaire, rash érythémateux.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 5 %) étaient : prurit (9%), rash (8%), céphalées (7.2%), urticaire (6.5%), fatigue (6.5%), nausées (5.8%) et frissons (5.1%).

L'analyse des effets indésirables des 4 études cliniques (EFC14028/COMET, ACT14132/mini-COMET, TDR12857/NEO et LTS13769/NEO-EXT) comprenait un total de 138 patients (118 adultes et 20 patients pédiatriques) traités. Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par avalglucosidase alfa dans l'analyse regroupée des études sont listés dans le Tableau 1.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables (rapportés chez au moins 3 patients) sont présentés par Classe de Systèmes d'Organes, et par catégorie de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

En raison du faible nombre de patients, un effet indésirable rapporté chez 2 patients est classé comme fréquent. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 – Effets indésirables rapportés dans l'analyse regroupée des études cliniques

| Classe de Systèmes d'Organes | Fréquence | Termes préférentiels |
|-------------------------------------|--|---|
| Infections | Rare | Conjonctivite |
| Affections du système immunitaire | Très fréquent Fréquent | Hypersensitivité Anaphylaxie |
| Affections du système nerveux | Fréquent Fréquent Fréquent Rare | Céphalées Vertiges Tremblement Paresthésies |
| Affections oculaires | Fréquent Rare Rare Rare | Hyperhémie oculaire Hyperhémie conjonctivale Prurit oculaire Larmolement |
| Affections cardiaques | Rare Rare | Tachycardie Extrasystoles ventriculaires |

| | | |
|---|--|--|
| Affections vasculaires | Fréquent Rare Rare | Hypertension Flushing Hypotension |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent Fréquent Rare Rare Rare Rare | Toux Dyspnée Tachypnée Oedeme laryngé Détrese respiratoire Irritation pharyngée |
| Affections gastro-intestinales | Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Rare | Nausée Diarrhée Vomissement Gonflement des lèvres Gonflement de la langue Douleur abdominale |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Rare Rare | Prurit Rash Urticaire Erythème Erythème palmaire Angioedeme Hyperhydrose |
| Affections musculosquelettiques et systémiques | Fréquent Fréquent | Spasmes musculaires Myalgie |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Rare Rare Rare Rare Rare Rare Rare Rare Rare Rare Rare | Fatigue Frissons Gêne thoracique Douleur Syndrome grippal Douleur au site d'administration Douleur du visage Hyperthermie Extravasation au site d'administration Douleur articulaire au site d'administration Rash au site d'administration Reaction au site d'administration Urticaire au site d'administration Œdème localisé Œdème périphérique Fièvre |

Dans l'étude comparative EFC14028/COMET, 100 patients LOPD âgés de 16 à 78 ans n'ayant jamais reçu d'enzymothérapie substitutive ont été traités soit avec 20 mg/kg d'avalglucosidase alfa (n=51) soit avec 20 mg/kg d'alglucosidase alfa (n=49). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 2 % des patients traités avec avalglucosidase alfa et 6,1 % de ceux traités avec l'alglucosidase alfa. Au total, 4 patients recevant de l'alglucosidase alfa dans le cadre de l'étude ont arrêté définitivement le traitement en raison d'effets indésirables et aucun des patients du groupe avalglucosidase alfa. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés (> 5 %) étaient : céphalées, nausées, prurit, urticaire et fatigue.

Description des certains effets indésirables

Hypersensibilité (y compris anaphylaxie)

Dans une analyse groupée, 60/138 (43,5 %) patients ont présenté des réactions d'hypersensibilité, dont 6/138 (4,3 %) ont présenté des réactions d'hypersensibilité sévères et 2/138 (1,4 %) une anaphylaxie. Certaines de ces réactions d'hypersensibilité étaient médiées par les IgE. Les symptômes de l'anaphylaxie comprenaient détresse respiratoire, pression thoracique, bouffées vasomotrices généralisées, toux, vertiges, nausées, rougeurs sur les paumes, gonflement de la lèvre inférieure, diminution des bruits respiratoires, rougeurs des pieds, gonflement de la langue, démangeaisons, des paumes de main et des pieds, et désaturation en oxygène. Les symptômes des réactions d'hypersensibilité graves comprenaient une insuffisance respiratoire, une détresse respiratoire et une éruption cutanée.

Réactions associées à la perfusion (RAP)

Dans une analyse groupée, des réactions associées à la perfusion ont été signalées chez environ 42/138 (30,4 %) des patients traités par l'avalglucosidase alfa dans les études cliniques. Des effets indésirables

graves ont été signalés chez 3/138 (2,2 %) des patients, notamment des symptômes de gêne thoracique, des nausées et une augmentation de la pression artérielle. Les RAP rapportées chez plus d'un patient comprenaient des frissons, une toux, une diarrhée, un érythème, une fatigue, des céphalées, un syndrome pseudo-grippal, des nausées, hyperémie oculaire, douleur des extrémités, prurit, éruption cutanée, éruption érythémateuse, tachycardie, urticaire, vomissements, gêne thoracique, étourdissements, hyperhidrose, gonflement des lèvres, diminution de la saturation en oxygène, douleur, érythème palmaire, gonflement de la langue et tremblements. La majorité des RAP ont été évalués comme légères à modérées.

Dans l'étude comparative EFC14028/COMET, 13/51 [25,5%] des patients dans le bras avalglucosidase alfa ont rapporté au moins une RAP par rapport à 16/49 [32,7%] dans le bras alglucosidase alfa. Aucune RAP sévère n'a pas été rapportée chez les patients du groupe avalglucosidase alfa et 2 patients du bras alglucosidase alfa ont présenté une RAP sévère (vertiges, troubles visuels, hypotension, dyspnée, sueurs froides et frissons).

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés (>2 patients) dans le groupe avalglucosidase alfa étaient le prurit (7,8%) et l'urticaire (5,9%) et dans le groupe alglucosidase alfa les nausées (8,2%), prurit (8,2 %) et bouffées vasomotrices (6,1 %). La majorité des effets indésirables signalés chez les 7 patients (13,7%) du bras avalglucosidase alfa et des 10 patients [20,4 %] dans le bras alglucosidase alfa étaient d'intensité légère.

Immunogénicité

L'incidence de la réponse des ADA anti-avalglucosidase alfa chez les patients atteints de la maladie de Pompe traités par avalglucosidase alfa est indiquée dans le tableau 2. Le temps médian avant la séroconversion était de 8,3 semaines.

Chez les patients adultes n'ayant jamais été traités, la survenue de RAP a été observée à la fois chez les patients ADA-positifs et ADA-négatifs. Une augmentation de la survenue de RAP et de l'hypersensibilité a été observée avec des titres en IgG ADA plus élevés. Chez les patients naïfs de traitement, une tendance à l'augmentation de l'incidence des RAP a été observée avec l'augmentation des titres d'ADA, l'incidence la plus élevée des RAP (61,5 %) ayant été observée dans la fourchette de titres élevés d'ADA $\geq 12\ 800$, par rapport à une incidence de 17,2 % chez les patients présentant un titre ADA intermédiaire 1 600-6 400, une incidence de 7,1 % chez ceux ayant un faible titre d'ADA (100-800) et une incidence de 33,3 % chez ceux qui étaient ADA négatif.

Dans le cas des patients adultes ayant déjà reçu un traitement enzymatique substitutif (TES), la survenue de RAP et d'hypersensibilité était plus élevée chez les patients qui avaient développé des ADA au cours du traitement que chez les patients qui étaient ADA négatifs. Un patient naïf de traitement et un patient ayant déjà été traité par TES ont développé une anaphylaxie. La survenue de RAP était similaire entre les patients pédiatriques ayant un statut ADA positif et ceux avec un statut ADA négatif. Aucun patient pédiatrique n'a développé de réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude clinique EFC14028/COMET, 2 patients ont présenté des titres d'anticorps élevés et persistants (HSAT) à avalglucosidase alfa mais cela n'a pas été associé à une perte d'efficacité. Les études de réactivité croisée des ADA ont montré que la majorité des patients produisent des anticorps qui présentent une réaction croisée avec l'alglucosidase alfa. À la semaine 49, des anticorps spécifiques anti-avalglucosidase alfa ont été détectés chez 3 (5,9 %) patients. Les ADA 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 ayant un titre élevé (voir rubrique 5.2).

Tableau 2 – Incidence d'apparition des anticorps anti-avalglucosidase alfa au cours du traitement chez les patients LOPD and IOPD

| | AVALGLUCOSIDASE ALFA | | ALGLUCOSIDASE ALFA |
|--|--|---|---|
| | Patients naïfs de traitement ADA anti-avalglucosidase alfa ^a (N=61) | Patients non naïfs de traitement ADA anti-avalglucosidase alfa (N=71) | Sur la période d'analyse primaire – ADA anti-avalglucosidase alfa |

| | Adultes 20 mg/kg/ 2 semaines (N=61) N (%) | Adultes 20 mg/kg/2 semaines (N=55) N (%) | Pédiatriques 20 mg/kg/2 semaines (N=6) N (%) | Pédiatriques 40 mg/kg/2 semaines (N=10) N (%) | Adultes 20 mg/kg/2 semaines (N=48) N (%) | Pédiatriques 20 mg/kg/2 semaines à 40 mg/kg/2 semaines (N=6) N (%) |
|---|---|--|--|--|---|--|
| ADA à l'inclusion | 2 (3,3) | 40 (72,7) | 1 (16,7) | 1 (10) | 2 (4,2) | 3 (50) |
| ADA apparus au cours du traitement ^a | 58 (95,1) | 27 (49,1) | 1(16,6) | 5 (50) | 46 (95,8) | 3 (50) |
| Anticorps neutralisants | | | | | | |
| Les 2 groupes d'anticorps neutralisants à la fois | 13 (21,1) | 2 (3,6) | 0 | 0 | ND ^b | ND ^b |
| Inhibition de l'activité enzymatique, seule | 4 (6,6) | 8 (14,5) | 0 | 0 | 4 (8,3) | 2 (33,3) |
| Inhibition de l'absorption enzymatique, seule | 10 (16,4) | 8 (14,5) | 0 | 0 | 19 (39,6) | 0 |

^a inclu 1 patient pédiatrique

^b Non déterminé

Population pédiatrique

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques dans la population pédiatrique (19 patients pédiatriques IOPD âgés de 1 à 12 ans (âge moyen 6.8) et 1 patient pédiatrique LOPD (âgé de 16 ans) étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté selon les modalités décrites dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune donnée concernant le surdosage d'avalglucosidase alfa. Dans les études cliniques, des patients pédiatriques ont reçu des doses allant jusqu'à 40 mg/kg toutes les 2 semaines et aucun signe ou symptôme spécifique n'a été identifié après l'administration de doses plus élevées. Pour la gestion des effets indésirables, voir les sections 4.4 et 4.8

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

L'avalglucosidase alfa est une α -glucosidase acide recombinante humaine (rhGAA) qui fournit une source exogène de GAA. L'avalglucosidase alfa est le résultat d'une modification de l'αglucosidase alfa dans laquelle environ 7 structures d'hexamannose contenant chacune 2 fractions terminales de mannose-6-phosphate (bis-M6P) sont conjuguées aux résidus d'acide sialique oxydé sur l'αglucosidase alfa. Il a été

démontré que la liaison aux récepteurs M6P à la surface des cellules se fait par l'intermédiaire de groupes glucidiques sur la molécule de GAA, elle est ensuite internalisée et transportée dans les lysosomes, où elle subit un clivage protéolytique qui entraîne une augmentation de l'activité enzymatique.

Essais cliniques chez des patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe (LOPD)

L'étude 1, EFC14028/COMET, était une étude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, visant à comparer l'efficacité et la sécurité d'emploi d'avalglucosidase alfa et de l'alglucosidase alfa chez 100 patients atteints de LOPD naïfs de traitement, âgés de 16 à 78 ans ou plus au début du traitement. Les patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 basé sur la capacité vitale forcée (CVF) à l'inclusion, le sexe, l'âge et le pays pour recevoir 20 mg/kg d'avalglucosidase alfa ou d'alglucosidase alfa une fois toutes les deux semaines pendant 12 mois (49 semaines). L'étude comprenait une phase de suivi en ouvert pouvant aller jusqu'à 5 ans pour tous les patients, dans laquelle les patients du bras alglucosidase alfa ont changé leur traitement par avalglucosidase alfa.

Le critère d'évaluation principal de l'étude 1 était la variation de la CVF (% de la valeur prédite) en position verticale depuis l'inclusion jusqu'à 12 mois (semaine 49). À la semaine 49, la variation moyenne du % de CVF prédite pour les patients traités par avalglucosidase alfa et par l'alglucosidase alfa était respectivement de 2,89 % (0,88) et 0,46 % (0,93). La différence des moyennes en % de la CVF prédite de 2,43 % (IC 95 % : -0,13, 4,99) entre avalglucosidase alfa et alglucosidase alfa a dépassé la marge de non-infériorité prédéfinie de -1,1 et a atteint une non-infériorité statistique ($p = 0,0074$). L'étude n'a pas démontré de significativité statistique de supériorité ($p = 0,0626$).

Les résultats pour le critère d'évaluation principal sont détaillés dans le Tableau 3.

Tableau 3 – Variation moyenne de la CVF entre l'inclusion et la semaine 49 (% de la valeur prédite) en position assise

| | | AVALGLUCOSIDASE ALFA (n = 51) | ALGLUCOSIDASE ALFA (n = 49) |
|---|---|--|------------------------------------|
| Valeur initiale avant traitement | Moyenne (écart-type) | 62,5 (14,4) | 61,6 (12,4) |
| Semaine 49 | Moyenne (écart-type) | 65,49 (17,42) | 61,16 (13,49) |
| Variation estimée entre la visite initiale et la semaine 49 (MMMR) | Moyenne (écart-type) | 2,89* (0,88) | 0,46* (0,93) |
| Différence estimée entre les groupes entre la visite initiale et la semaine 49 (MMMR) | Moyenne (IC95 %) p-valeur ** p-valeur *** | 2,43* (-0,13 ; 4,99) 0,0074 0,0626 | |

MMMR : modèle mixte à mesures répétées.

*Sur la base du modèle MMR, le modèle comprend la CVF à l'inclusion (% de la valeur prédite, en continu), le sexe, l'âge (en années à l'inclusion), le groupe de traitement, la visite, la durée d'interaction entre le groupe de traitement et la visite comme effets fixes.

** Marge de non-infériorité de -1,1 %

*** Supériorité non atteinte

Dans l'étude en ouvert et non contrôlée menée chez des patients LOPD, la CVF (% de la valeur prédite) et le test de marche de 6 minutes se sont maintenus pendant le traitement à long terme avec 20 mg/kg d'avalglucosidase alfa toutes les deux semaines pendant une période allant jusqu'à 6 ans.

Essais cliniques chez des patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (IOPD)

L'étude 2, ACT14132/mini-COMET, était une étude de phase 2 en ouvert, multicentrique, internationale, de cohortes à doses croissantes répétées d'avalglucosidase alfa chez des patients IOPD qui présentaient soit un déclin clinique, soit une réponse clinique sous-optimale avec le traitement par l'alglucosidase alfa. L'étude a inclus un total de 22 patients; la cohorte 1 comptant 6 patients en déclin clinique a reçu 20 mg/kg toutes les deux semaines pendant 25 semaines, la cohorte 2 comptant 5 patients présentant un déclin clinique a reçu 40 mg/kg toutes les deux semaines pendant 25 semaines, et la cohorte 3 comptant 11 patients présentant une réponse sous-optimale a reçu soit 40 mg/kg d'avalglucosidase alfa toutes les deux semaines pendant 25 semaines (5 patients), soit de l'alglucosidase alfa à une dose stable avant l'étude (comprise entre 20 mg/kg toutes les deux semaines et 40 mg/kg par semaine) pendant 25 semaines (6 patients).

Le critère d'évaluation principal de l'étude 2 était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance de l'administration d'avalglucosidase alfa. Le critère d'évaluation secondaire était de déterminer l'efficacité d'avalglucosidase alfa. Les données d'efficacité ont indiqué une stabilisation ou une amélioration des résultats du GMFM-88, du QMFT, du Pompe-PEDI, du Z-score MVG et des mesures de position des paupières chez les patients précédemment en déclin ou insuffisamment répondeurs avec un traitement par l'alglucosidase alfa. L'effet du traitement était plus marqué avec 40 mg/kg toutes les deux semaines qu'avec 20 mg/kg toutes les deux semaines. Deux patients sur six traités par avalglucosidase alfa à 20 mg/kg toutes les deux semaines (cohorte 1), ont présenté une aggravation clinique supplémentaire et ont reçu une augmentation de la dose, passant respectivement de 20 à 40 mg/kg toutes les deux semaines aux semaines 55 et à 61. Tous les patients ayant reçu 40 mg/kg toutes les deux semaines ont maintenu cette dose pendant le déroulement de l'étude.

Population pédiatrique

Dix-neuf patients IOPD âgés de 1 à 12 ans, précédemment traités par alglucosidase alfa, ont été traités par Nexviadyne (voir rubriques 4.2 et 4.8) et un patient pédiatrique âgé de 16 ans LOPD a été traité.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe (LOPD)

La pharmacocinétique d'avalglucosidase alfa a été évaluée dans une analyse de 75 patients LOPD âgés de 16 à 78 ans qui ont reçu 5 à 20 mg/kg d'avalglucosidase alfa toutes les deux semaines.

Patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (IOPD)

La pharmacocinétique d'avalglucosidase alfa a été évaluée chez 16 patients âgés de 1 à 12 ans traités par avalglucosidase alfa, dont 6 traités par des doses de 20 mg/kg et 10 traités par des doses de 40 mg/kg toutes les deux semaines pendant une période allant jusqu'à 25 semaines.

Absorption

Chez les patients LOPD, pour une perfusion IV de 4 heures de 20 mg/kg toutes les deux semaines, la concentration plasmatique moyenne maximale (C_{max}) et l'aire moyenne sous la courbe concentration plasmatique-temps (AUC) sur 2 semaines étaient respectivement de 273 µg/ml (24 %) et de 1220 µg.h/ml (29 %).

Chez les patients IOPD, pour une perfusion IV de 4 heures de 20 mg/kg toutes les deux semaines et une perfusion IV de 7 heures pour 40 mg/kg toutes les deux semaines, la C_{max} moyenne allait de 175 à 189 µg/ml pour la dose de 20 mg/kg et de 205 à 403 µg/ml pour la dose de 40 mg/kg. L'AUC moyenne sur 2 semaines allait de 805 à 923 µg.h/ml pour la dose de 20 mg/kg et de 1 720 à 2 630 µg.h/ml pour la dose de 40 mg/kg.

Distribution

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

Chez les patients IOPD traités par avalglucosidase alfa 20 mg/kg et 40 mg/kg toutes les deux semaines, le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre était compris entre 3,5 et 5,4 L.

Élimination

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

Chez les patients IOPD traités par des doses de 20 mg/kg et 40 mg/kg d'avalglucosidase alfa toutes les deux semaines, la clairance plasmatique moyenne allait de 0,53 à 0,70 L/h, et la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de 0,60 à 1,19 heure.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition à avalglucosidase alfa a augmenté proportionnellement à la dose entre 5 à 20 mg/kg chez les patients LOPD et entre 20 et 40 mg/kg chez les patients IOPD. Aucune accumulation n'a été observée après une administration toutes les deux semaines.

Immunogénicité

Dans l'étude 1, EFC14028/COMET, 96,1 % (49 patients sur 51) recevant avalglucosidase alfa ont développé des ADA (*Anti-Drug Antibodies* : anticorps anti-traitement) apparus sous traitement.

Populations particulières

Les analyses pharmacocinétiques de population chez les patients LOPD ont montré que le poids, l'âge et le sexe n'influençaient pas significativement la pharmacocinétique d'avalglucosidase alfa.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique d'avalglucosidase alfa n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle sur l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'avalglucosidase alfa n'a été réalisée. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique des données issues de 75 patients LOPD recevant 20 mg/kg, dont 6 patients souffrant d'une légère atteinte de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire : 60 à 89 ml/min ; à la visite initiale), aucun effet pertinent de l'atteinte de la fonction rénale sur l'exposition à avalglucosidase alfa n'a été observé.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour les humains d'après les études conventionnelles sur la sécurité d'emploi pharmacologique, la toxicité de doses répétées, la toxicité pour le développement et la reproduction. Une prémédication à la diphénhydramine (DPH) a été administrée dans toutes les études sur avalglucosidase alfa n'a entraîné aucun effet indésirable lors d'une étude combinée sur la fertilité chez des souris mâles et femelles, jusqu'à 50 mg/kg par voie IV tous les deux jours (voir rubrique 4.6).

Dans une étude sur la toxicité embryo-fœtale chez la souris, l'administration d'avalglucosidase alfa du 6^{ème} au 15^{ème} jour de gestation a produit une toxicité maternelle liée à la réponse immunologique (y compris une réponse anaphylactoïde) à la dose la plus élevée de 50 mg/kg/jour. Cette dose a également entraîné une augmentation de la perte d'embryons après l'implantation et un nombre moyen de résorptions tardives. avalglucosidase alfa ne traverse pas le placenta chez la souris, ce qui suggère que les effets embryo-fœtaux étaient liés à la toxicité maternelle de la réponse immunologique. Aucune malformation ni variation du développement n'a été observée. La DSENO pour le développement chez la souris était de 20 mg/kg/jour (voir rubrique 4.6).

Aucun effet indésirable n'a été observé dans une étude de toxicité embryo-fœtale chez des lapines ayant reçu de l'avalglucosidase alfa du jour 6 à 19 de la gestation, à une dose allant jusqu'à 100 mg/kg/jour par voie IV (voir rubrique 4.6).

Aucun effet indésirable n'a été observé dans une étude de toxicité sur le développement pré-et postnatal chez la souris après l'administration d'avalglucosidase alfa une fois tous les deux jours le Jour 6 de gestation jusqu'au Jour 20 post-partum. La DSENO pour la reproduction chez les mères et pour la viabilité et la croissance de la progéniture était de 50 mg/kg/jour par voie IV.

Les jeunes souris ont généralement bien toléré avalglucosidase alfa après administration pendant 9 semaines à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg toutes les deux semaines par voie IV, la dose la plus élevée administrée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

L-Histidine

Chlorhydrate de L-Histidine monohydraté
Glycine
Mannitol
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

Flacons non ouverts

48 mois

La solution reconstituée :

Après reconstitution, la stabilité physico-chimique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C.

La solution diluée :

Après dilution, la stabilité physico-chimique et microbiologique en cours d'utilisation a été démontrée entre 0,5 mg/ml et 4 mg/ml pendant 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C suivi par 9 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C) incluant le temps de perfusion et à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, suivi de 9 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C) incluant le temps de perfusion et à l'abri de la lumière.

La dilution doit être effectuée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Pour les conditions de conservation après reconstitution et dilution voir la section 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre pour solution à diluer pour perfusion dans un flacon en verre (type I) fermé par un bouchon (en caoutchouc en élastomère), avec sertissage en aluminium et capuchon amovible.
Boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les flacons sont à usage unique exclusivement.

Reconstitution :

Utiliser une technique aseptique pendant la reconstitution

1. Déterminez le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids de chaque patient et de la dose recommandée de 20 mg/kg ou 40 mg/kg.

Poids du patient (kg) x dose (mg/kg) = dose du patient (en mg).

Dose du patient (en mg) divisée par 100 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons comprend une fraction, arrondir au nombre entier supérieur.

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

Exemple b) : Poids du patient (16 kg) x dose (40 mg/kg) = dose du patient (640 mg).
640 mg divisés par 100 mg/flacon = 6,4 flacons ; il faut donc reconstituer 7 flacons.

2. Sortez du réfrigérateur le nombre de flacons nécessaires à la perfusion et mettez-les de côté pendant environ 30 minutes pour leur permettre d'atteindre la température ambiante.
3. Reconstituez chaque flacon en injectant lentement 10 ml d'eau pour préparations injectables (ppi) précisément dans chaque flacon. Chaque flacon permet d'obtenir 100 mg/10 ml (10 mg/ml). Évitez tout impact violent de l'eau ppi sur la poudre et évitez la formation de mousse. Pour ce faire, l'eau ppi est ajoutée lentement, goutte à goutte, contre la paroi de verre du flacon et non directement sur la poudre lyophilisée. Inclinez et roulez doucement chaque flacon. Ne pas retourner, tourbillonner ou agiter.
4. Effectuez immédiatement un examen visuel des flacons reconstitués pour détecter des particules et une coloration anormale. Si, lors de l'inspection immédiate, des particules opaques sont observées ou si la solution a une coloration anormale, ne pas utiliser.
Laissez la solution se dissoudre.

Dilution :

5. La solution reconstituée doit être diluée dans une solution de glucose à 5% jusqu'à une concentration finale de 0,5 à 4 mg/ml. Voir le tableau 1 pour le volume total de perfusion recommandé en fonction du poids du patient.
6. Prélevez lentement le volume de solution reconstituée de chaque flacon (calculé en fonction du poids du patient).
7. Ajoutez la solution reconstituée lentement et directement dans la solution de glucose à 5%. Évitez de faire mousser ou d'agiter la poche de perfusion. Évitez l'introduction d'air dans la poche de perfusion.
8. Retournez ou massez doucement la poche de perfusion pour la mélanger. Ne pas agiter. En cas de conservation de la solution de perfusion avant son administration, celle-ci doit être protégée de la lumière.
9. Pour éviter l'administration de particules introduites par inadvertance pendant la préparation de la dose IV, il est recommandé d'utiliser un filtre en ligne à faible liaison protéique 0,2 µm pour administrer NEXVIADYME. Une fois la perfusion terminée, rincer la tubulure de perfusion avec une solution de glucose à 5% en conservant le même débit de perfusion.
10. Ne pas perfuser NEXVIADYME dans la même ligne de perfusion avec d'autres produits.

Tableau 6 : Volume total de perfusion recommandé pour l'administration de NEXVIADYME selon le poids du patient à une posologie de 20 mg/kg ou de 40 mg/kg

| Poids du patient (kg) | Volume total de perfusion (en ml) pour 20 mg/kg | Volume total de perfusion (en ml) pour 40 mg/kg |
|-----------------------|---|---|
| 1,25 à 5 | 50 | 50 |
| 5,1 à 10 | 50 | 100 |
| 10,1 à 20 | 100 | 200 |
| 20,1 à 30 | 150 | 300 |
| 30,1 à 35 | 200 | 400 |
| 35,1 à 50 | 250 | 500 |
| 50,1 à 60 | 300 | 600 |
| 60,1 à 100 | 500 | 1000 |
| 100,1 à 120 | 600 | 1200 |
| 120,1 à 140 | 700 | 1400 |
| 140,1 à 160 | 800 | 1600 |
| 160,1 à 180 | 900 | 1800 |
| 180,1 à 200 | 1000 | 2000 |

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

SANOFI-AVENTIS FRANCE

82, AVENUE RASPAIL
94250 GENTILLY
FRANCE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

- 34009 589 032 1 2 : Un flacon en verre de poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.