



De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Myozyme. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Myozyme te waarborgen (RMA versie 06/2025).

Myozyme

(alglucosidase alfa)

VEILIGHEIDSINFORMATIEPAKKET VOOR ZORGVERLENERS

**Richtlijnen voor gezondheidszorgbeoefenaars over de risico's die
samengaan met de toediening van Myozyme, het klinisch
risicomanagement en immunologische testen**

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SKP vooraleer Myozyme voor te schrijven (en/of te gebruiken). De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "Zoek informatie over een vergund geneesmiddel".

VV-PV-0584911

sanofi

INHOUD

AFKORTINGEN	3
INDICATIE	5
SAMENVATTING	5
BELANGRIJKE CONTACTGEGEVENS	6
A. Beschrijving van de risico's die samengaan met Myozyme	7
A.1. Infusiegerelateerde reacties waaronder overgevoeligheidsreacties en anafylactische reacties met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen.....	7
A.2. Immuungemedieerde reacties	9
A.3. Immunogeniciteit die leidt tot verlies van respons (hoog aanhoudende IgG- antilichaamtiter en/of neutraliserende antilichamen)	10
B. Klinische behandeling van de vastgestelde risico's (1,2,10–19).....	11
B.1. Infusiegerelateerde reacties, waaronder overgevoeligheid en anafylactische reacties met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen.....	11
B.1.1. Post-infusie observatie	12
B.1.2 Karakterisering van de IAR.....	12
B.1.2.a. Immunologietesten voor matige/ernstige infusiegerelateerde reacties: IgG, IgE, complementactivatie en serumtryptasetest	12
B.1.2.b. Huidtesten	12
B.2. Immuungemedieerde reacties.....	13
B.3. Immunogeniciteit die leidt tot verlies van respons (high sustained IgG antilichaamtiter en/of neutraliserende antilichamen)	13
B.3.1. Immunomodulatie bij patiënten	13
B.3.2. Aanbevelingen voor IgG-opvolging voor IOPD- en LOPD-patiënten	14
C. Immunologische testen	15
D. Rapportering van bijwerkingen	17
E. Zwangerschap en borstvoeding	17
F. Referenties	19

AFKORTINGEN

ADA	Anti-Drug Antibody [Antilichamen tegen het geneesmiddel]
AE	Adverse Event [Bijwerking]
CIC	Circulating-immune complex
CRIM	Cross Reactive Immunologic Material [Kruisreactief immunologisch materiaal]
ERT	Enzyme Replacement Therapy [Enzymvervangings therapie]
FAGG	Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
GAA	Acid α -glucosidase [Zure alfa-glucosidase]
HCP	Health care professional [Gezondheidszorgbeoefenaar]
HSAT	High sustained antibody titers (hoog aanhoudende antilichaamtiter)
IAR	Infusion-Associated Reaction [Infusiegerelateerde reactie]
IgE	Immunoglobulin E
IgG	Immunoglobulin G
IOPD	Infantile-Onset Pompe Disease [Infantiel-verworven ziekte van Pompe]
ITI	Immuuntolerantie-inductie
IV	Intraveneus
LOPD	Late-Onset Pompe Disease [laat-verworven ziekte van Pompe]
RDSTP	Rare Disease Specialty Testing Program [Gespecialiseerd testprogramma voor Zeldzame Aandoeningen]
rhGAA	recombinant human Acid Alfa-Glucosidase [Recombinant humaan zure alfa-glucosidase]

SIP Safety Information Packet [Veiligheidsinformatiepakket]
SKP Samenvatting van de Kenmerken van het Product

INDICATIE

Myozyme is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangingstherapie (ERT = Enzyme Replacement Therapy) bij patiënten met een bevestigde diagnose van de ziekte van Pompe (zure α -glucosidase-deficiëntie).

Myozyme is geïndiceerd voor volwassen en pediatrie patiënten van alle leeftijden.

SAMENVATTING

Doel van het veiligheidsinformatiepakket

Het Myozyme (α -glucosidase-alfa) veiligheidsinformatiepakket (SIP) is aanvullend educatief materiaal dat wordt verstrekt aan artsen die betrokken zijn bij de opvolging van patiënten met de ziekte van Pompe die met Myozyme worden behandeld. Behandelende artsen kunnen dit materiaal, indien nodig, beschikbaar stellen voor andere gezondheidszorgbeoefenaars (HCPs) die betrokken zijn bij de controle van de ziekte (apothekers, niet-gespecialiseerde artsen, allergologen, verpleegkundigen). Het hoofddoel van het SIP is:

1. Voorlichting geven over de gekende risico's, geassocieerd met een behandeling met Myozyme om deze, indien mogelijk, te minimaliseren (sectie A).
2. de HCPs te begeleiden bij de klinische controle van deze risico's (sectie B).
3. de HCPs te begeleiden bij het uitvoeren van immunologische testen die zullen helpen om het mogelijke mechanisme van infusiegerelateerde reacties (IARs) en overgevoeligheidsreacties verder te omschrijven (sectie C).

Het SIP biedt ook informatie over het gratis Gespecialiseerd testprogramma voor Zeldzame Aandoeningen (RDSTP), ondersteund door Sanofi, meer bepaald in verband met de immunologische testen.

Neem contact op met uw lokale Sanofi-contactpersoon (zie BELANGRIJKE CONTACTGEGEVENS) of met Sanofi EU Medical Services (EUMedicalServices@sanofi.com) voor informatie over hoe u toegang krijgt tot de RDSTP van Sanofi of als u andere testgerelateerde vragen over Myozyme heeft.

De in dit document gepresenteerde processen dienen als algemene richtlijnen, maar zijn onderworpen aan de lokale medische praktijk en nationale wet- en regelgeving.

Myozyme en de ziekte van Pompe

De ziekte van Pompe is een lysosomale stapelingsziekte die wordt veroorzaakt door een tekort aan zure α -glucosidase (GAA), een enzym dat lysosomaal glycogeen afbreekt tot glucose. GAA-deficiëntie leidt tot een accumulatie van glycogeen en eventueel tot ruptuur van lysosomen, wat resulteert in een cellulaire disfunctie in vele lichaamsweefsels, in het bijzonder in spierweefsel.

Myozyme bevat het actieve bestanddeel recombinant humaan zure α -glucosidase (rhGAA). Myozyme is geïndiceerd voor langdurige enzymvervangingstherapie (ERT) voor volwassen en pediatrie patiënten van alle leeftijden met een bevestigde diagnose

van de ziekte van Pompe. Het geneesmiddel is geïndiceerd bij volwassenen en pediatrische patiënten van alle leeftijden. De aanbevolen dosis Myozyme is 20 mg/kg lichaamsgewicht toegediend eenmaal om de 2 weken.

BELANGRIJKE CONTACTGEGEVENS

- **Om bijwerking(en) en/of een zwangerschap te melden tijdens het gebruik van Myozyme:**

Gelieve contact op te nemen met de dienst Geneesmiddelenbewaking van Sanofi Belgium:

Telefoon: + (32)2 710 54 00

E-mail naar pharmacovigilance.belgium@sanofi.com

Bovendien:

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van Myozyme te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de “papieren meldingsfiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde papieren meldingsfiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03– 1210 Brussel of per mail naar: adr@fagg.be

- **Voor informatie over hoe u gebruik kunt maken van het Gespecialiseerd testprogramma voor Zeldzame Aandoeningen ondersteund door Sanofi, of voor andere testgerelateerde vragen over Myozyme:**

Gelieve contact op te nemen met de afdeling medische dienstverlening van Sanofi:

E-mail: EUMedicalServices@sanofi.com

- **Voor medische informatie over de ziekte van Pompe of Myozyme:**

Gelieve contact op te nemen met de afdeling medische informatie van Sanofi Belgium:

Telefoon: + (32)2 710 54 00

E-mail: Medical_Info.Belgium@sanofi.com

A. Beschrijving van de risico's die samengaan met Myozyme

De vastgestelde veiligheidsrisico's van een Myozyme (alglucosidase-alfa) behandeling omvatten:

1. infusiegerelateerde reacties (IAR's), waaronder overgevoeligheid en anafylactische reacties, met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen;
2. immuungemedieerde reacties;
3. immunogeniciteit die leidt tot verlies van respons (hoog aanhoudende IgG-antilichaamtiter en/of neutraliserende antilichamen).

Raadpleeg de rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1 van de SKP van Myozyme.

A.1. Infusiegerelateerde reacties waaronder overgevoeligheidsreacties en anafylactische reacties met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen

Een IAR wordt gedefinieerd als elke bijwerking (AE) die optreedt tijdens het infuus of in de uren na het infuus en die beoordeeld wordt als mogelijk gerelateerd aan de toediening van het product (Myozyme). Gerelateerde voorvallen die optreden na de post-infusie periode, kunnen volgens het oordeel van de melder als IAR worden beschouwd. Het exacte mechanisme van IARs is niet volledig gekend maar de kennis is in de loop der jaren verbeterd(1,2). Tabel 1 geeft een overzicht van de mogelijke mechanismen.

Tabel 1. Mogelijke mechanismen van IARs, waaronder overgevoeligheid en anafylactische reacties

- Immunoglobuline E (IgE) gemedieerd
- Immunoglobuline G (IgG) gemedieerd met complementactivatie
- Cytokine-afgifte met onduidelijk mechanisme
- Directe stimulatie van mastocyten door een geneesmiddel met afgifte van histamine
- Hogere infusiesnelheid

Terwijl de meerderheid van de reacties in klinische onderzoeken en bij commercieel gebruik werden beoordeeld als licht tot matig, waren sommige ernstig. Sommige patiënten hebben tijdens het infuus met Myozyme een anafylactische shock en/of hartstilstand gehad, die levensondersteunende maatregelen vereiste. (3,4,6)

De reacties deden zich over het algemeen voor kort na het opstarten van het infuus. Controleer de volledige beschrijving van bijwerkingen in de SKP. **De algemene beoordeling van de ernst is ter beoordeling van de behandelend arts.**

Tabel 2. Patiënten met een verhoogd risico op complicaties van IARs*

- Patiënten met een acute ziekte (bijv. longontsteking, sepsis, koorts) op het moment van de Myozyme-infusie.
- Patiënten met een gevorderde ziekte van Pompe (dit kan de cardiale en respiratoire functie hebben gecompromitteerd, waardoor ze vatbaar zijn voor een hoger risico op ernstige complicaties van infusiegerelateerde bijwerkingen). Daarom moeten deze patiënten tijdens de toediening van Myozyme nauwlettender worden gecontroleerd.
- Patiënten die IgE-antilichamen tegen Myozyme ontwikkelen (met een hoger risico voor het optreden van anafylaxie en ernstige overgevoeligheidsreacties).
- Patiënten die Myozyme met hogere infuussnelheden toegediend kregen.
- Patiënten die hoge en aanhoudende IgG-antilichaamstiteren ontwikkelden, met name patiënten met de infantiele vorm van de ziekte van Pompe.
- Patiënten die IAR's hebben ervaren (en in het bijzonder anafylactische reacties) moeten met voorzichtigheid worden behandeld bij het opnieuw toedienen van Myozyme.
- Patiënten die de behandeling met Myozyme tijdelijk hebben onderbroken (bijv. tijdens de zwangerschap).

*Houd er rekening mee dat IAR's alle patiënten kunnen treffen

A.2. Immuungemedieerde reacties

Het mogelijke mechanisme voor immuungemedieerde reacties bestaat uit de afzetting van middelmatig grote circulerende immuuncomplexen in weefsels en het vasculaire endotheel, wat leidt tot ontsteking en resulteert in een heterogene reeks van klinische tekenen en symptomen zoals glomerulonefritis, hematurie, proteïnurie, papulaire huiduitslag, purpura-achtige uitbarstingen, artritis, serositis en vasculitis (7, 8).

De reacties zijn zelfbeperkend en ontwikkelen zich gewoonlijk binnen 7 à 10 dagen na het antigeninfuus, te beginnen met een aantal algemene griepachtige symptomen: koorts, spierpijn, gewrichtspijn en huiduitslag. Klinisch herstel treedt meestal op na 7 à 28 dagen.

Ernstige huidreacties, waaronder ulceratieve en necrotiserende huidletsels, mogelijk immuun-gemedieerd, werden gemeld bij Myozyme. Huidbiopsie bij één patiënt toonde afzetting aan van anti-rhGAA antilichamen in de laesie.

Systemische immuungemedieerde reacties, waaronder mogelijke type III Immuuncomplex-gemedieerde reacties, werden waargenomen met Myozyme. Deze reacties begonnen binnen enkele weken tot 3 jaar na de aanvang van de infusies met Myozyme.

Het nefrotisch syndroom werd waargenomen bij enkele patiënten die met Myozyme behandeld werden en die hoge IgG-antilichaamtiters (≥ 102.400) hadden. Bij deze patiënten toonde een nierbiopsie de afzetting van immuuncomplex aan. De patiënten verbeterden na onderbreking van de behandeling.

A.3. Immunogeniciteit die leidt tot verlies van respons (hoog aanhoudende IgG-antilichaamtiter en/of neutraliserende antilichamen)

Het effect van de vorming van IgG-antilichamen op de werkzaamheid van Myozyme is beoordeeld in klinische onderzoeken en gedurende jaren van ervaring na het in de handel brengen. In klinische onderzoeken ontwikkelde de meerderheid van de patiënten IgG-antilichamen tegen Myozyme en seroconversie trad meestal op binnen 3 maanden na de behandeling.

De klinische impact van IgG-antilichamen op de werkzaamheid van Myozyme is multifactorieel, maar de ontwikkeling van hoge en aanhoudende IgG-titers (HSAT) is een bijdragende factor.

1. Met betrekking tot IOPD werd een tendens waargenomen voor patiënten die werden behandeld met een hogere dosis (40 mg/kg) om hogere titers van IgG-antilichamen te ontwikkelen (5). Na 6 maanden behandeling met Myozyme werd HSAT op 2 of meer intervallen die ten minste 12 weken uit elkaar lagen gedefinieerd als titers \geq 51.200. Er is aangetoond dat de ontwikkeling van HSAT bij met Myozyme behandelde patiënten een slecht resultaat heeft. Het risico om HSAT te ontwikkelen is hoger bij CRIM-negatieve versus CRIM-positieve patiënten. Dergelijke langdurige HSAT kan leiden tot suboptimale dosering van het geneesmiddel aan patiënten vanwege de vorming van immuuncomplexen. HSAT is ook opgetreden bij een beperkt aantal CRIM-positieve patiënten (9,10,11).
2. Met betrekking tot LOPD-patiënten vertoonde de meerderheid in de loop van de tijd stabiliserende of afnemende antilichaamtiteren. Aangezien LOPD-patiënten CRIM-positief zijn, lopen ze over het algemeen geen risico op het ontwikkelen van HSAT en slechts weinigen maken hoge ADA-titers aan die na verloop van tijd afnemen. De impact van IgG-antilichamen is dus beperkter voor LOPD-patiënten (2,12,13).
3. Een klein aantal IgG-positieve patiënten die werd behandeld met Myozyme in klinische onderzoeken en/of na het in de handel brengen, werd positief getest op remming van enzymactiviteit en/of opname bij in-vitro testen. De klinische relevantie van in vitro remming is onduidelijk. Patiënten met een positieve opname-remming hadden over het algemeen hogere IgG-antilichaamtiteren dan patiënten die negatief bleven voor opname-remming in onderzoeken met de infantiel-verworven vorm en de laat-verworven vorm. Bij sommige IOPD-patiënten die met Myozyme werden behandeld, hebben zich neutraliserende antilichamen ontwikkeld, met name antilichamen die de cellulaire opname van het geneesmiddel remmen, en deze werden over het algemeen geassocieerd met hoge ADA-titers. CRIM-negatieve IOPD-patiënten lopen risico op het ontwikkelen van HSAT en neutraliserende antilichamen met gedocumenteerd verlies van klinische respons (9,10,11).

B. Klinische behandeling van de vastgestelde risico's (1,2,10–19)

De afname van een serummonster bij baseline voorafgaand aan de eerste infusie wordt sterk aangeraden.

B.1. Infusiegerelateerde reacties, waaronder overgevoeligheid en anafylactische reacties met of zonder ontwikkeling van IgG- en IgE-antilichamen

- Voorafgaand aan de toediening van Myozyme dient de klinische toestand van de patiënt zorgvuldig beoordeeld te worden.
- Profylactische behandeling met antihistaminica voorafgaand aan de infusies wordt aanbevolen om de frequentie en/of ernst van IAR's te verminderen.
- Sommige patiënten kregen een voorbehandeling met antihistaminica, antipyretica en/of steroïden als gevolg van IAR's.
- IAR's kunnen optreden bij patiënten na voorbehandeling met antipyretica, antihistaminica of steroïden.
- Als een IAR optreedt, ongeacht voorbehandeling, kan het verlagen van de infusiesnelheid, het tijdelijk stoppen van de infusie en/of toediening van antihistaminica en/of antipyretica de symptomen verlichten.
- Om complicaties te voorkomen, moet onmiddellijke stopzetting van de toediening van Myozyme worden overwogen wanneer **ernstige infusiereacties optreden**, en moet een passende medische behandeling worden gestart. Vanwege de mogelijkheid van ernstige overgevoeligheidsreacties **moeten geschikte medische ondersteuningsmaatregelen, waaronder cardiopulmonale reanimatieapparatuur, direct beschikbaar zijn wanneer Myozyme wordt toegediend.**
- Patiënten die IAR's hebben ervaren (en in het bijzonder anafylactische reacties) moeten met voorzichtigheid worden behandeld bij het opnieuw toedienen van Myozyme.
- Patiënten met matige tot ernstige en terugkerende IAR's moeten worden beoordeeld op specifieke IgE ADA-antilichamen, en huidtesten worden aanbevolen voor patiënten die significante overgevoeligheidsreacties hebben ervaren.
- Bij patiënten die risico lopen op een allergische reactie moeten door bijwerkingen gestuurde immunologische testen, waaronder IgG en IgE ADA's, worden overwogen.
- Patiënten die overgevoeligheidsreacties ervaren, kunnen ook worden gescreend op andere mediators van anafylaxie.
- Sommige IgE-positieve patiënten werden met succes opnieuw behandeld met alglucosidase alfa met behulp van een lagere infusiesnelheid bij lagere initiële doses (of desensibilisatieprocedures) en bleven alglucosidase alfa ontvangen onder nauwlettend klinisch toezicht. (16,17)

Raadpleeg Tabel 2 voor een volledige lijst van patiënten met een verhoogd risico, maar houd er rekening mee dat IAR's alle patiënten kunnen treffen.

B.1.1. Post-infusie observatie

Het wordt aanbevolen dat patiënten voor de veiligheid worden geobserveerd, zowel tijdens als na de voltooiing van elk intraveneus infuus met Myozyme, door medisch personeel dat bekend is met de ziekte van Pompe en de mogelijke reacties op Myozyme. Bij klinische onderzoeken werden de patiënten opgevolgd gedurende 2 uur na het einde van het Myozyme-infuus. De geschikte duur van de post-infuus observatie wordt bepaald door de behandelend arts op basis van de klinische toestand en de infuusgeschiedenis van de individuele patiënt.

B.1.2 Karakterisering van de IAR

B.1.2.a. Immunologietesten voor matige/ernstige infusiegerelateerde reacties: IgG, IgE, complementactivatie en serumtryptasetest

Om het mogelijke mechanisme van IAR's van patiënten die matige tot ernstige of terugkerende IAR's ervaren die wijzen op overgevoeligheidsreacties verder te karakteriseren, neemt u monsters af voor testen op:

- IgG-antilichamen
- IgE-antilichamen
- Complementactivatie
- Tryptase

Raadpleeg sectie C voor diensten die door Sanofi worden geleverd.

B.1.2.b. Huidtesten

Huidtesten kunnen worden uitgevoerd naar goedgevoelen van de behandelend arts bij patiënten die een IAR ervaren die aan de volgende criteria voldoet:

- IAR wijst op een IgE-gemedieerde reactie, met aanhoudende symptomen zoals bronchospasme, hypotensie en/of urticaria waarvoor interventie nodig is OF andere tekenen of symptomen die de behandelend arts relevant acht.
- Huidtesten kunnen een andere voorspeller zijn van IgE-gemedieerde reacties en kunnen worden voorgesteld ter bevestiging van de IgE-resultaten.

Als de beslissing om huidtesten uit te voeren wordt genomen, volg dan de lokale richtlijnen/richtlijnen van uw instelling.

B.2. Immuungemedieerde reacties.

- **Als immuungemedieerde reacties optreden, moet stopzetting van de toediening van Myozyme worden overwogen en moet een passende medische behandeling worden gestart.**
- Patiënten moeten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van systemische immuungemedieerde reacties waarbij de huid en andere organen betrokken zijn tijdens de toediening van Myozyme.
- Het wordt aanbevolen om periodiek urineonderzoek uit te voeren bij patiënten met hoge IgG-antilichaamtiter om te controleren op proteïnurie.

De risico's en voordelen van het opnieuw toedienen van Myozyme na een immuungemedieerde reactie moeten worden overwogen. Sommige patiënten werden met succes opnieuw behandeld en bleven onder behandeling met Myozyme onder nauwlettend klinisch toezicht.

B.3. Immunogeniciteit die leidt tot verlies van respons (high sustained IgG antilichaamtiter en/of neutraliserende antilichamen)

B.3.1. Immunomodulatie bij patiënten

Profylactische behandeling voor inductie van immuuntolerantie moet sterk worden overwogen bij IOPD-patiënten, met name bij patiënten die CRIM-negatief zijn. De beoordeling van de CRIM-status mag de start van de behandeling niet vertragen.

Voor LOPD-patiënten met HSAT en met verminderde respons op Myozyme kan behandeling voor de inductie van tolerantie worden overwogen.

ITI-regimes moeten mogelijk worden afgestemd op de behoeften van individuele patiënten. Er is geen consensus over gepersonaliseerde ITI-regimes. (18,19) Gepubliceerde literatuur beschrijft verschillende behandelingsregimes met rituximab, methotrexaat en intraveneuze immunoglobulinen, en bij patiënten met stabiele ADA's de toevoeging van bortezomib. Raadpleeg aub de meest recente gepubliceerde literatuur over deze kwestie.

Patiënten met de ziekte van Pompe lopen risico op luchtweginfecties vanwege de progressieve effecten van de ziekte op de ademhalingspijpen. **Patiënten met de ziekte van Pompe die worden behandeld met immunosuppressiva, lopen mogelijk een verder verhoogd risico op het ontwikkelen van ernstige infecties en waakzaamheid wordt aanbevolen. Bij sommige van deze patiënten zijn fatale en levensbedreigende luchtweginfecties waargenomen.**

B.3.2. Aanbevelingen voor IgG-opvolging voor IOPD- en LOPD-patiënten

Aanbeveling voor frequentie IgG-opvolging

IgG-antilichaamtiteren moeten periodiek worden gecontroleerd op basis van klinisch fenotype:

1. Verzamelen van serummonster bij de baseline voorafgaand aan de eerste infusie.
2. Voor IOPD-patiënten wordt tijdens het eerste jaar van de behandeling (voorbeeld: elke 3 maanden) regelmatige monitoring voorgesteld. Daaropvolgende monitoring is afhankelijk van klinische resultaten en antilichaamtitersniveau.
3. Voor LOPD-patiënten moet binnen 6 maanden na het begin van de behandeling de ontwikkeling van antilichamen worden beoordeeld. Daaropvolgende monitoring vindt plaats indien dit klinisch gerechtvaardigd is op basis van werkzaamheidsoverwegingen.
4. Voor beide fenotypen: Het testen van IgG-antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA) moet worden overwogen als patiënten niet reageren op de behandeling; behandelde patiënten kunnen worden getest op remmende antilichamen als ze een afname van het klinisch voordeel ervaren ondanks voortgezette behandeling met Myozyme.

C. Immunologische testen

- Als onderdeel van het algemeen veiligheidstoezicht na goedkeuring heeft Sanofi een IgG immunosurveillanceprogramma voor Myozyme opgestart, om de mate van antilichaamvorming tegen Myozyme te bepalen en zo de eventuele klinische impact te begrijpen. Er zijn momenteel geen testen op de markt voor antilichamen tegen Myozyme. Wel wordt er een gratis testdienst aangeboden door Sanofi. Neem contact op met uw lokaal Sanofi-contact of met Sanofi-Medical Services via e-mail op EUMedicalServices@sanofi.com voor informatie over hoe u toegang kunt krijgen tot de RDSTP van Sanofi.
- Sanofi biedt ook diensten aan om IAR's verder te karakteriseren.

Tabel 3 beschrijft de diensten die worden aangeboden voor IgG-immunosurveillance en voor de karakterisering van IAR's en afbeelding 1 beschrijft de procedure.

Tabel 3: Beschrijving van diensten die door Sanofi worden aangeboden

Test ^a	Indicatie voor testen	Monstertype	Frequentie	Aanbevolen afhaaltijd ^{b,c}
IgG ^d	Routinematige monitoring	Serum- Bevroren volbloed (ontvangen binnen 24 uur na afname)	Routinematige monitoring	Pre-infusie of ten minste ≥3 dagen na infusie
IgG/neutraliserend antilichaam	Verminderde respons op de behandeling of gebrek aan effect		Ad hoc (indien nodig)	
IgG/IgE-antilichaam	Matige/ernstige of terugkerende IAR's die wijzen op overgevoelighedsreacties, anafylactische reacties	Serum- Bevroren		
Serumtryptase		EDTA Plasma bevroren		
Complement-activering				

a. Sanofi's programma voor gespecialiseerde testen op zeldzame ziekten, via een externe dienstverlener, biedt een gratis dienst aan voor het verzamelen, verpakken en verzenden van bloedmonsters naar het centraal laboratorium van de dienstverlener. Deze dienst is van toepassing op testen die worden uitgevoerd als onderdeel van een IAR-onderzoek (inclusief IgG-antilichamen, IgE-antilichamen, IgG-neutraliserend antilichaam, complementactivatie en serumtryptase) of verminderde respons (IgG/neutraliserende antilichamen) en op alle klinische monsters voor routinematige IgG-monitoring. **b.** Noteer de tijd en datum waarop het monster werd afgenomen. **c.** De gegeven ophaaltijden zijn de aanbevelingen van de externe dienstverlener en zijn alleen informatief. Raadpleeg de lokale richtlijnen/richtlijnen van uw instelling. **d.** Als de resultaten hoge IgG-antilichaamtiteren aantonen, wordt periodieke urineanalyse aanbevolen.

Afbeelding 1. Procedure voor het testen

INSTRUCTIES IN 5 STAPPEN VOOR ARTSEN DIE GESPECIALISEERDE DIAGNOSTISCHE TESTDIENSTEN AANVRAGEN

Sanofi coördineert en ondersteunt dit gespecialiseerde testprogramma voor zeldzame ziekten en is anderszins niet betrokken bij de diagnostische tests.



Gelieve contact op te nemen met de afdeling medische dienstverlening van Sanofi EU Medical Services voor de afname, de verwerking, de verpakking en de verzending van bloedmonsters. Contactgegevens zijn te vinden in **BELANGRIJKE CONTACTGEGEVENS**.

D. Rapportering van bijwerkingen

Het is belangrijk om na vergunning van het geneesmiddel de vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zo kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden opgevolgd. Gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht om alle vermoedelijke bijwerkingen te rapporteren aan de afdeling Patiëntveiligheid en Geneesmiddelenbewaking van Sanofi Belgium of via het nationale meldsysteem. Voor contactgegevens voor het melden van bijwerkingen, zie **BELANGRIJKE CONTACTGEGEVENS**.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van Myozyme te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via www.eenbijwerkingmelden.be of anders via de "papieren meldingsfiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde papieren meldingsfiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galilleelaan 5/03– 1210 Brussel of per mail naar: adr@fagg.be

Medicatiefouten en bijwerkingen kunnen ook gemeld worden aan de afdeling Geneesmiddelenbewaking van Sanofi Belgium:
Tel. + 32 2 710 54 00 (24/24 uur) of pharmacovigilance.belgium@sanofi.com

E. Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Myozyme bij zwangere vrouwen. Onderzoeken bij dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (SKP rubriek 5.3). Myozyme mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met Myozyme vereist (SKP rubriek 4.6).

Beperkte gegevens suggereren dat Myozyme in zeer lage concentraties in moedermelk wordt uitgescheiden. Er wordt geen klinisch effect verwacht bij een baby die borstvoeding krijgt vanwege lage overdracht van moedermelk en slechte biologische beschikbaarheid. Borstvoeding tijdens de behandeling met Myozyme kan daarom worden overwogen. Als voorzorgsmaatregel kan onderbreking van de borstvoeding gedurende de eerste 24 uur na de behandeling worden overwogen.

Het rapporteren van informatie over de blootstelling aan het geneesmiddel tijdens de zwangerschap aan de afdeling Patiëntveiligheid en geneesmiddelenbewaking van Sanofi is noodzakelijk om stoffen die schadelijk zijn voor de ontwikkeling van de foetus, te identificeren. Omgekeerd kunnen gegevens over de blootstelling tijdens de zwangerschap ook bepalen dat de foetale toxiciteit van een product beperkt is. Met het oog op het verzamelen, het beoordelen en het delen van informatie over de veiligheid bij de zwangerschap, zal Sanofi alle gerapporteerde zwangerschapsgevallen opvolgen om over meer accurate informatie te kunnen beschikken. Sanofi moedigt artsen en andere gezondheidszorgbeoefenaars aan om alle zwangerschappen en

zwangerschapsresultaten bij patiënten die aan Myozyme werden blootgesteld te rapporteren, ongeacht het feit of dergelijke blootstelling is gekoppeld aan een bijwerking of niet. Voor de volledige contactgegevens voor het melden van zwangerschappen, zie **BELANGRIJKE CONTACTGEGEVENS**.

F. Referenties

1. Cardona V *et al.* Richtlijnen voor anafylaxie van de wereldwijde allergieorganisatie 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.
2. Thong BY *et al.* Preventie van overgevoelighedsreacties op het geneesmiddel: Prescreening en premedicatie. *J Allergie Clin Immunol Pract.* 2021; 9(8):2958-2966.
3. Van der Ploeg AT *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-1406.
4. Van der Ploeg AT *et al.* Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):456-461.
5. Kishnani PS *et al.* Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(2):99-109.
6. Nicolino M *et al.* Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11(3):210-9.
7. Crespo MS. Immuuncomplexverwerking: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy.* Karger Uitgevers; 2005;32(6):355-62.
8. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6(1):20-4.
9. Berrier KL *et al.* CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in *Genet Med.* 2015;17(7):596. Rosenberg, Amy S [corrected to Rosenberg, Amy S]]. *Genet Med.* 2015;17(11):912-918.
10. Banugaria SG *et al.* Algorithm for the Early Diagnosis and Treatment of Patients with Cross Reactive Immunologic Material-Negative Classic Infantile Pompe Disease: A Step towards Improving the Efficacy of ERT. *PLOS ONE.* 2013;8(6): e67052.
11. Kazi ZB *et al.* Aanhoudende immuuntolerantie-inductie bij met enzymvervangingstherapie behandelde CRIM-negatieve patiënten met infantiele ziekte van Pompe. *JCI-inzicht.* 2017; 2(16):94328
12. De Vries JM *et al.* Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2017;19(1):90-97.
13. Ditters IAM *et al.* Zijn anti-rhGAA-antilichamen een bepalende factor voor het behandelresultaat bij volwassenen met laat optredende ziekte van Pompe? A Systematic Review. *Biomolecules.* 2023; 13(9):1414.
14. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S100-6.
15. Muraro A *et al.* European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI-richtlijnen: Anafylaxie (update 2021). *Allergie.* 2022; 77(2):357-377.
16. Ertoy Karagol HI *et al.* Langetermijnervaring met anafylaxie en desensibilisatie voor alglucosidase alfa bij de ziekte van Pompe 2023. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;1-6.
17. Gallay L *et al.* ZWOORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):801-804.
18. Al-Hassnan Z *et al.* Consensus van de expertgroep over vroege diagnose en behandeling van infantiel-verworven pompeziekte in de Golfregio Orphanet *J Rare Dis.* 2022;17(1):388.

19. Chen HA *et al.* Optimaliseren van behandelresultaten: immuuntolerantie-inductie bij patiënten met de ziekte van Pompe die enzymvervangings therapie ondergaan. Voorzijde immunologisch. 2024;15:1336599.

U kan dit Veiligheidsinformatiepakket zelf downloaden via de website van het FAGG: www.fagg.be → Zoek informatie over een vergund geneesmiddel → Myozyme

Mocht u echter nog bijkomende gedrukte exemplaren van dit Veiligheidsinformatiepakket wensen, gelieve dan contact op te nemen met de Dienst Medische Informatie van Sanofi Belgium: Telefoon: + (32)2 710 54 00 – E-mail: Medical_Info.Belgium@sanofi.com