

# MONOGRAPHIE

Pr **ELELYSO**<sup>MD</sup>

Taliglucérase alpha pour injection  
(analogue de la glucocérébrosidase humaine)

Poudre lyophilisée  
200 unités/fiole

Enzymothérapie substitutive

Pfizer Canada inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec)  
H9J 2M5

Date de révision :  
18 août 2017  
Niveau 3 : 14 juin 2018

M.D. de Pfizer Inc.  
Pfizer Canada inc., licencié  
© Pfizer Canada inc., 2017

Numéro de contrôle : (198020)

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	18
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>20</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	20
ESSAIS CLINIQUES .....	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
TOXICOLOGIE .....	28
BIBLIOGRAPHIE .....	30
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>31</b>

# Pr **ELELYSO**<sup>MD</sup>

Taliglucérase alpha pour injection

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Excipients d'importance clinique</b>
Perfusion intraveineuse (i.v.)	Poudre lyophilisée pour reconstitution, pour perfusion intraveineuse 200 unités	Aucun excipient d'importance clinique  <i>Voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

La dose d'ELELYSO est exprimée en unités. Une unité enzymatique est définie par la quantité d'enzyme nécessaire pour catalyser l'hydrolyse d'une micromole d'un substrat synthétique, le para-nitrophényl- $\beta$ -D-glucopyranoside (pNP-Glc), par minute à 37 °C.

### **DESCRIPTION**

La taliglucérase alpha est une forme recombinante de glucocérébrosidase humaine exprimée dans des cellules de carottes génétiquement modifiées, qui catalyse la dégradation du glucocérébroside (un glycolipide) et réduit son accumulation dans les organes et les tissus.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ELELYSO (taliglucérase alpha pour injection) est indiqué pour le traitement enzymatique substitutif de longue durée chez les adultes ayant reçu un diagnostic formel de maladie de Gaucher de type 1.

ELELYSO peut aussi être utilisé chez les enfants ayant reçu un diagnostic formel de maladie de Gaucher de type 1, de même que pour le traitement des manifestations hématologiques chez les enfants ayant reçu un diagnostic formel de la maladie de Gaucher de type 3. On dispose de peu de données cliniques en ce qui concerne les enfants de 2 à 17 ans (*voir* ESSAIS CLINIQUES).

## CONTRE-INDICATIONS

Graves réactions allergiques à la taliglucérase alpha ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Le traitement par ELELYSO doit être abordé avec circonspection chez les patients qui ont déjà présenté des réactions d'hypersensibilité à l'ingrédient actif, aux excipients du produit ou à d'autres préparations de glucocérébrosidase (*voir* Système immunitaire *ci-après et* EFFETS INDÉSIRABLES).

Comme des étourdissements ont été signalés durant les essais cliniques sur la taliglucérase alpha, les patients devraient être informés des effets que pourrait entraîner la prise d'ELELYSO avant de conduire ou d'utiliser des machines (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

### Excipients

La préparation renferme du citrate de sodium et doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Il est important d'en tenir compte lors de l'administration à des patients soumis à un régime hyposodé.

### Système immunitaire

#### Production d'anticorps :

Comme c'est le cas avec toutes les protéines administrées à des fins thérapeutiques, des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre la taliglucérase alpha se sont formés chez certains patients dans le cadre des études sur la maladie de Gaucher. Le lien entre les anticorps anti-taliglucérase alpha et les effets indésirables demeure incertain, compte tenu du petit nombre de

patients évalués jusqu'à présent dans le cadre du programme clinique. Toutefois, l'analyse de la présence de tels anticorps et d'événements indésirables pouvant relever de l'hypersensibilité (réactions aiguës) a montré que les cas d'hypersensibilité présumée étaient plus fréquents chez les patients qui avaient des AAM dirigés contre la taliglucérase alpha que chez ceux qui n'en avaient pas. Au cours des études cliniques, les AAM détectés n'étaient pas tous neutralisants (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES *et* ESSAIS CLINIQUES).

Les patients qui présentent des réactions liées à la perfusion ou des réactions immunitaires durant le traitement par la taliglucérase alpha doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler la présence d'anticorps anti-taliglucérase alpha, tout comme les patients qui ont eu des réactions immunitaires lors d'une autre enzymothérapie substitutive et qui passent à un traitement par la taliglucérase alpha.

#### Réactions liées à la perfusion et hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, sont survenues chez certains patients traités par ELELYSO. Il est donc important de pouvoir disposer rapidement de matériel de soutien lors de l'administration de taliglucérase alpha. Des réactions liées à la perfusion (définies comme étant apparues durant la perfusion ou dans les 24 heures qui ont suivi) et des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients traités par la taliglucérase alpha. Advenant une réaction allergique grave, il est recommandé de mettre fin immédiatement à la perfusion de taliglucérase alpha. Les réactions liées à la perfusion ou les réactions d'hypersensibilité peuvent toutefois être maîtrisées; on peut poursuivre le traitement en ralentissant le débit de perfusion, administrer des médicaments tels que des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes, et/ou interrompre le traitement pour le reprendre à débit plus faible. Un traitement préalable par des antihistaminiques ou des corticostéroïdes, ou les deux, peut prévenir la survenue subséquente de telles réactions (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas d'anaphylaxie, il faut cesser immédiatement d'administrer ELELYSO et instaurer un traitement médical approprié.

#### Allergie aux carottes

On ignore à l'heure actuelle si des réactions allergiques sont susceptibles de se produire chez les personnes ayant une allergie connue aux carottes; comme le phénomène n'a pas été étudié dans le cadre des essais cliniques, la prudence s'impose. En présence de réactions liées à la perfusion ou de réactions d'hypersensibilité, procéder à la prise en charge décrite ci-dessus.

#### Carcinogénèse et mutagénèse

Voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, TOXICOLOGIE.

#### Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune étude n'a été effectuée chez des sujets présentant un dysfonctionnement hépatique.

#### Fonction rénale

Aucune étude n'a été effectuée chez des sujets présentant un dysfonctionnement rénal.

## **Fonction sexuelle/reproduction**

### Grossesse

Des études sur l'effet de la taliglucérase alpha sur la reproduction chez des rates et des lapines gravides ont été réalisées; malgré l'administration de doses pouvant atteindre 5 fois la dose recommandée pour l'humain de 60 unités/kg en fonction de la surface corporelle, on n'a pas relevé de signe d'altération de la fertilité ni de lésion chez le fœtus. Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a toutefois été menée auprès des femmes enceintes. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire les effets chez l'humain, ELELYSO ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue (*voir TOXICOLOGIE*).

### Fertilité

Au cours des études menées auprès d'animaux, la taliglucérase alpha n'a pas eu d'incidence sur la fertilité, la capacité de reproduction ou les caractéristiques des spermatozoïdes (*voir TOXICOLOGIE*).

## **Populations particulières**

### Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été effectuée auprès de femmes enceintes. On ne sait pas si ELELYSO peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut porter atteinte au pouvoir de reproduction (*voir TOXICOLOGIE*).

### Femmes qui allaitent

On ne dispose d'aucune donnée provenant d'études cliniques menées chez des femmes qui allaitent. On ignore si la taliglucérase alpha passe dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsque la taliglucérase alpha est administrée à une femme qui allaite.

### Enfants (de 2 à 17 ans)

ELELYSO a été administré à un nombre restreint d'enfants de 2 à 17 ans au cours d'essais cliniques. Les études réalisées à ce jour ont produit des résultats comparables à ceux obtenus chez les adultes pour ce qui est de l'efficacité du traitement ainsi que du type et de la fréquence des effets indésirables. Les vomissements et les douleurs abdominales sont toutefois survenus plus souvent chez les enfants. Il est difficile de comparer les effets indésirables fréquents entre ces deux groupes compte tenu du faible nombre de patients soumis au traitement (*voir EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES*).

### Personnes âgées

En tout, 8 personnes âgées ( $\geq 65$  ans) ont été recrutées pour le programme clinique. La taille de l'échantillon est restreinte, mais il ne semble pas y avoir de différence majeure entre ces sujets et ceux de 18 à 64 ans quant à la fréquence ou à la gravité des effets indésirables.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

Au total, 132 adultes et enfants ont reçu de la taliglucérase alpha durant les essais cliniques. Les patients, âgés de 2 à 85 ans au moment de leur premier traitement par la taliglucérase alpha, n'avaient jamais reçu de traitement auparavant ou avaient reçu antérieurement de l'imiglucérase.

Groupe	Nombre de sujets	Exposition accumulée à ELELYSO en mois-patients	Schéma posologique d'ELELYSO
Adultes	116	3 121 mois	30 unités/kg ou 60 unités/kg
Enfants	16	519,8 mois	30 unités/kg ou 60 unités/kg

Les effets indésirables les plus graves survenus durant les études cliniques comparatives ont été des réactions d'hypersensibilité de type 1 à médiation immunitaire.

Les effets indésirables les plus fréquents survenus durant les études cliniques comparatives ont été les réactions liées à la perfusion qui se sont produites dans les 24 heures suivant la perfusion. Les réactions liées à la perfusion se sont manifestées le plus souvent par les symptômes suivants : arthralgie, céphalées, réaction liée à la perfusion, vomissements, hypersensibilité, bouffées vasomotrices, prurit, douleur aux extrémités et hypertension pulmonaire. Les autres réactions liées à la perfusion incluaient les suivantes : diarrhée, malaise thoracique, sensation de chaleur, spasmes musculaires, tremblements, irritation de la gorge, érythème, éruption cutanée et douleur au point de perfusion.

L'innocuité de la taliglucérase alpha a été établie chez les enfants de 2 à 17 ans. Durant les études cliniques menées auprès d'enfants, un effet indésirable grave associé au traitement a été signalé : un enfant de 8 ans a subi une gastroentérite. La fréquence des effets indésirables ne semble pas très différente chez les enfants et les adultes, à l'exception des vomissements et des douleurs abdominales, qui sont survenus plus souvent chez les enfants.

### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont 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 qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Les effets indésirables observés sont énumérés au **tableau 1**. L'information est présentée en fonction des systèmes ou organes touchés et par fréquence (très fréquents  $\geq 10\%$ ; fréquents  $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ; fréquence déterminée par le nombre d'effets toutes causes confondues signalés

pour chacun des effets indésirables). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont décrits au moyen des termes privilégiés et présentés par ordre de gravité décroissante.

**Tableau 1. Effets indésirables signalés durant le traitement par ELELYSO chez des patients atteints de la maladie de Gaucher**

Système, appareil ou organe Groupe de fréquence	Effet indésirable (terme privilégié)
<b>Troubles du système immunitaire</b>	
Fréquent	Hypersensibilité
<b>Troubles du système nerveux</b>	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Étourdissements
<b>Troubles vasculaires</b>	
Fréquent	Bouffées vasomotrices
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	
Fréquent	Irritation de la gorge
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Très fréquent	Vomissements, douleur abdominale <sup>#</sup>
Fréquent	Nausée
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>	
Très fréquent	Prurit*
Fréquent	Érythème, éruption
<b>Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs</b>	
Très fréquent	Douleur aux extrémités, arthralgie, dorsalgie
Fréquent	Douleur osseuse
<b>Effets généraux ou réaction au point d'administration</b>	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Douleur au point de perfusion, œdème périphérique
<b>Lésion, intoxication et complications liées à une intervention</b>	
Fréquent	Réaction liée à la perfusion
<b>Mesures diverses</b>	
Fréquent	Gain pondéral

<sup>#</sup> Comprend la douleur dans la partie supérieure ou inférieure de l'abdomen; \* Y compris le prurit généralisé

Les données présentées rendent compte de l'exposition de 132 adultes et enfants atteints de la maladie de Gaucher à ELELYSO, à des doses allant de 9 à 78 unités/kg toutes les deux semaines pendant des périodes pouvant atteindre 60 mois au cours de sept études cliniques. Au total, 50 patients n'avaient jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive, et 82 patients avaient passé de l'imiglucérase à ELELYSO. Au moment du premier traitement par ELELYSO, les patients (73 de sexe masculin et 59 de sexe féminin) étaient âgés de 2 à 85 ans.

Dans le cadre du programme clinique, des réactions d'hypersensibilité se sont parfois produites dès la première perfusion.

Les effets indésirables jugés liés à ELELYSO sont présentés au **tableau 2** (la fréquence a été déterminée par le nombre d'effets toutes causes confondues pour chacun des effets indésirables).

**Tableau 2. Effets indésirables survenus au cours des essais cliniques chez des patients atteints de la maladie de Gaucher traités par ELELYSO**

<b>Système, appareil ou organe</b> Terme privilégié	<b>Aucun traitement antérieur par ELELYSO</b> n = 50 (%)	<b>Remplacement de l'imiglucérase par ELELYSO</b> n = 82 (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Vomissements	8 (16)	7 (9)
Douleur abdominale	12 (24)	6 (7)
Nausée	3 (6)	2 (2)
<b>Effets généraux ou réaction au point d'administration</b>		
Fatigue	5 (10)	11 (13)
Douleur au point de perfusion	2 (4)	2 (2)
Œdème périphérique	2 (4)	8 (10)
<b>Troubles du système immunitaire</b>		
Hypersensibilité	4 (8)	1 (1)
<b>Lésion, intoxication et complications liées à une intervention</b>		
Réaction liée à la perfusion	2 (4)	7 (9)
<b>Mesures diverses</b>		
Gain pondéral	0	3 (4)
<b>Atteintes des tissus ostéomusculaires ou conjonctifs</b>		
Arthralgie	15 (30)	18 (22)
Dorsalgie	7 (14)	9 (11)
Douleur osseuse	3 (6)	5 (6)
Douleur aux extrémités	13 (26)	11 (13)

<b>Troubles du système nerveux</b>		
Étourdissements	8 (16)	3 (4)
Céphalées	15 (30)	19 (23)
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Irritation de la gorge	2 (4)	2 (2)
<b>Troubles cutanés et sous-cutanés</b>		
Érythème	3 (6)	3 (4)
Prurit	4 (8)	9 (11)
Éruption	3 (6)	5 (6)
<b>Troubles vasculaires</b>		
Bouffées vasomotrices	2 (4)	3 (4)

#### Adultes n'ayant jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive

L'innocuité d'ELELYSO à des doses de 30 ou de 60 unités/kg a été évaluée pendant 60 mois chez 39 adultes atteints de la maladie de Gaucher et n'ayant jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive. Les effets indésirables signalés chez  $\geq 10\%$  des patients étaient les suivants : arthralgie (n = 14; 36 %), céphalées (n = 12; 31 %), douleur aux extrémités (n = 8; 21 %), douleur abdominale (n = 7; 18 %), dorsalgie (n = 7; 18 %), étourdissements (n = 6; 15 %), fatigue (n = 5; 13 %), hypersensibilité (n = 4; 10 %) et prurit (n = 4; 10 %).

#### Enfants n'ayant jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive

L'innocuité d'ELELYSO à des doses de 30 ou de 60 unités/kg a été évaluée pendant 36 mois chez 11 enfants atteints de la maladie de Gaucher et n'ayant jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive. Les effets indésirables signalés chez  $\geq 10\%$  des patients étaient les suivants : vomissements (n = 5; 45 %), douleur abdominale (n = 5; 45 %), douleur aux extrémités (n = 5; 45 %), céphalées (n = 3; 27 %), étourdissements (n = 2; 18 %) et éruption cutanée (n = 2; 18 %).

#### Patients ayant déjà fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive

L'innocuité d'ELELYSO à des doses de 30 ou de 60 unités/kg a été évaluée pendant 36 mois chez 82 patients (77 adultes et 5 enfants) atteints de la maladie de Gaucher et ayant déjà fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive. Les effets indésirables signalés chez  $\geq 10\%$  des patients étaient les suivants : céphalées (n = 19; 23 %), arthralgie (n = 18; 22 %), fatigue (n = 11; 13 %), douleur aux extrémités (n = 11; 13 %), dorsalgie (n = 9; 11 %), prurit (n = 9; 11 %) et œdème périphérique (n = 8; 10 %).

## Immunogénicité

Comme c'est le cas avec toutes les protéines administrées à des fins thérapeutiques, des anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre ELELYSO peuvent se former.

Au cours d'études cliniques menées auprès d'adultes n'ayant jamais reçu d'enzymothérapie substitutive, 17 (53 %) des 32 patients sont devenus porteurs d'AAM durant le traitement par ELELYSO, et 2 autres (6 %) l'étaient déjà avant le traitement par ELELYSO. Parmi les 17 patients devenus porteurs d'AAM pendant le traitement par ELELYSO, 6 (35 %) ont manifesté des réactions d'hypersensibilité, et ces réactions répondaient aux critères d'anaphylaxie dans 2 cas. Deux des patients devenus porteurs d'AAM pendant le traitement par ELELYSO ont abandonné le traitement à cause de réactions d'hypersensibilité, et ces réactions répondaient aux critères d'anaphylaxie dans 1 cas. Sur les 2 patients qui avaient déjà des AAM avant le traitement par ELELYSO, 1 patient a manifesté une réaction d'hypersensibilité au cours de la première perfusion d'ELELYSO et s'est retiré de l'étude. L'autre patient n'a pas manifesté de réaction d'hypersensibilité.

Au cours d'une étude clinique menée auprès d'enfants qui n'avaient jamais reçu d'enzymothérapie substitutive, 2 (22 %) des 9 patients sont devenus porteurs d'AAM pendant le traitement par ELELYSO, et 1 des 9 enfants avait des AAM avant le traitement par ELELYSO. Deux de ces 3 patients ont manifesté des réactions d'hypersensibilité et ont poursuivi leur traitement par ELELYSO (1 patient était devenu porteur d'AAM durant le traitement et était devenu séronégatif à l'égard des AAM après la 12<sup>e</sup> semaine, l'autre avait déjà des AAM au début de l'étude et est devenu séronégatif à l'égard des AAM après la 8<sup>e</sup> semaine). Le troisième patient, qui était devenu porteur d'AAM au cours du traitement et qui est resté séropositif à l'égard des AAM jusqu'à la fin de l'étude (semaine 52), n'a pas manifesté de réaction d'hypersensibilité.

Au cours d'études cliniques qui réunissaient 31 patients (26 adultes et 5 enfants) passés de l'imiglucérase à ELELYSO, 5 adultes (16 % des patients) sont devenus porteurs d'AAM pendant le traitement par ELELYSO. Quatre autres patients (13 %, 2 adultes et 2 enfants) avaient des AAM au début de l'étude, mais sont devenus séronégatifs à l'égard des AAM après le passage à ELELYSO; l'un des adultes de ce groupe est par la suite devenu porteur d'AAM dirigés contre ELELYSO. Deux adultes (1 patient qui était devenu porteur d'AAM après le changement de traitement et 1 patient qui avait des AAM au début de l'étude) ont manifesté des réactions d'hypersensibilité. Ils ont tous deux poursuivi leur traitement par ELELYSO.

Le lien entre les AAM et les réactions d'hypersensibilité demeure incertain. Il pourrait être utile de surveiller l'apparition d'AAM dirigés contre ELELYSO chez les patients qui ont des AAM ou chez les patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité à ELELYSO ou à d'autres agents d'enzymothérapie substitutive.

Des épreuves de détection d'anticorps neutralisants capables d'inhiber l'activité enzymatique d'ELELYSO ont été réalisées chez 29 des 30 patients (enfants comme adultes) qui avaient des AAM. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 5 (17,2 %) d'entre eux : 3 adultes n'ayant

jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive, 1 enfant n'ayant jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive et 1 adulte passé de l'imaglucérase à ELELYSO. Vu la quantité limitée de données accumulées, il n'est pas possible d'établir de lien entre la présence d'anticorps neutralisants et la réponse au traitement par ELELYSO.

Les résultats des épreuves d'immunogénicité dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité de la méthode choisie, et peuvent être influencés par plusieurs facteurs : méthodologie de l'épreuve, manipulation des échantillons, moment de la collecte des échantillons, prise concomitante d'autres médicaments et présence d'une maladie sous-jacente. C'est pourquoi il est difficile de tirer des conclusions valides en comparant l'incidence d'anticorps dirigés contre ELELYSO à celle d'anticorps dirigés contre d'autres produits.

### **Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques**

On n'a pas observé de signe d'effet indésirable de la taliglucérase alpha sur les résultats d'analyses de laboratoire durant les études cliniques. La majorité des paramètres hématologiques et biochimiques ont gardé des valeurs normales à partir de la période de sélection ou étaient devenus normaux à la fin de l'étude. Les élévations des taux d'ALAT ou d'ASAT observées dans les données actuelles sont légères et pourraient s'expliquer soit par la prise concomitante d'autres médicaments, soit par une comorbidité chez la plupart des personnes atteintes de la maladie de Gaucher. Dans tous les cas où une anomalie de l'exploration fonctionnelle hépatique a été signalée, on a observé soit une amélioration clinique, soit une stabilité clinique durant le traitement par la taliglucérase alpha.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre du PROGRAMME DE PHARMACOVIGILANCE.

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique.

Troubles cutanés et sous-cutanés : urticaire, œdème angio-neurotique.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

**Interactions médicament-médicament** : Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

**Interactions médicament-aliment** : Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

**Interactions médicament-herbe médicinale** : Les interactions avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

**Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire** : Les interactions de cette nature n'ont pas été établies.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Le traitement par ELELYSO doit se faire sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Gaucher. L'administration à domicile supervisée par un professionnel de la santé ne peut être envisagée que pour les patients dont les perfusions antérieures ont été bien tolérées (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Comme la maladie de Gaucher est multisystémique et d'expression clinique extrêmement variable, les réglages posologiques doivent être adaptés à chaque patient. La posologie pourra devoir être diminuée ou augmentée, selon la réponse du patient déterminée par des évaluations approfondies et régulières des manifestations.

Une étude ouverte et multicentrique à un seul groupe a été menée chez des adultes et des enfants atteints d'une forme cliniquement stable de la maladie de Gaucher qui sont passés d'un traitement par l'imiglucérase à un traitement par ELELYSO à la dose utilisée lors du traitement par l'imiglucérase. L'état des patients est resté stable pour ce qui est des principaux paramètres liés à la maladie. Les résultats (*voir* ESSAIS CLINIQUES) doivent être interprétés en tenant compte des limites de la méthodologie de l'étude et des facteurs d'innocuité imposés par cette population cible particulière ainsi que le moment où cette étude a été réalisée. Lorsqu'on envisage le passage au traitement par ELELYSO chez des patients, on doit tenir compte des limites de cette étude unique.

### **Posologie recommandée et réglage posologique**

La dose doit être individualisée pour chaque patient. ELELYSO doit être administré par perfusion intraveineuse d'une à deux heures, toutes les deux semaines. La durée de la perfusion peut être modifiée selon la tolérance du patient. Les doses initiales de taliglucérase alpha varient entre 30 unités/kg et 60 unités/kg de poids corporel, selon l'évaluation clinique du médecin traitant. Dans les études cliniques, la gamme posologique allait de 9 à 67 unités/kg toutes les deux semaines.

Selon une analyse a posteriori, après 9 et 12 mois de traitement par la taliglucérase alpha, une dose de 60 unités/kg entraînait une réponse statistiquement supérieure à celle obtenue avec une dose de 30 unités/kg sur les plans du volume de la rate et de la numération plaquettaire dans les cas de maladie de Gaucher. Aucun écart semblable d'effet entre les doses n'a été observé pour ce qui est du volume du foie, de l'hémoglobémie ou de l'activité de la chitotriosidase. Il est possible que la réponse notée pour certains paramètres s'explique par l'hétérogénéité des critères de sélection. Les sujets recrutés pour l'étude PB-06-001 présentaient une splénomégalie (volume de la rate > 8 fois la normale) et une thrombocytopenie (numération plaquettaire

< 120 000/mm<sup>3</sup>), mais ni l'hépatomégalie ni l'anémie ne figuraient parmi les critères de sélection.

Si l'on se fie au volume de la rate et à la numération plaquettaire, la dose de 60 unités/kg de taliglucérase alpha procure une meilleure réponse clinique que la dose de 30 unités/kg.

*Dysfonctionnement rénal ou hépatique :*

Aucune étude n'a été réalisée sur l'administration de taliglucérase alpha à des personnes atteintes de la maladie de Gaucher et présentant un dysfonctionnement rénal ou hépatique.

*Personnes âgées (≥ 65 ans) :*

Au cours des études cliniques, 8 patients de 65 ans ou plus ont reçu ELELYSO. À la lumière des données obtenues dans cette population restreinte, il ne semble pas nécessaire de modifier la posologie pour les gens de cette tranche d'âge.

*Enfants :*

L'innocuité et l'efficacité d'ELELYSO ont été établies chez des enfants de 2 à 17 ans au cours des essais cliniques. Les études menées à ce jour ont révélé que les résultats obtenus étaient comparables à ceux observés chez les adultes pour ce qui est de l'efficacité du traitement ainsi que de la nature et de la fréquence des effets indésirables. Les vomissements et les douleurs abdominales sont toutefois survenus plus souvent chez les enfants.

*Maladie de Gaucher neuropathique :*

Les patients présentant des symptômes neurologiques importants autres que l'apraxie oculomotrice de longue date étaient exclus des études cliniques. Deux enfants ont reçu un diagnostic de maladie de Gaucher neuropathique, et un autre présentait un génotype caractéristique de la maladie de Gaucher de type 3.

## **Administration**

### **Reconstitution :**

Le contenu de chaque fiole doit être reconstitué avec 5,1 mL d'eau pour injection. Les étapes de reconstitution et de dilution doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie. Ne pas chauffer la fiole ni l'exposer aux micro-ondes. Il faut ajouter l'eau pour injection lentement, en dirigeant le jet sur la paroi de la fiole, pour bien mélanger le produit. Après reconstitution, on obtient 5,3 mL de solution. Agiter doucement la fiole. Ne pas la secouer. La solution est un liquide clair et incolore. Ne pas l'utiliser si elle a changé de couleur ou si elle contient des particules étrangères. ELELYSO ne contenant pas d'agents de conservation, il est recommandé d'utiliser le produit dès sa reconstitution. Dans le cas où la solution reconstituée ne peut être utilisée immédiatement, elle peut rester stable si elle est laissée jusqu'à 12 heures durant à la température ambiante OU pendant un maximum de 24 heures à une température de 2 à 8 °C. Ne pas congeler. Conserver à l'abri de la lumière et jeter toute solution inutilisée.

Les concentrations finales et les volumes nécessaires à l'administration sont précisés ci-dessous :

	Fliale de 200 unités
Eau stérile pour la reconstitution	5,1 mL
Volume final de solution	5,3 mL
Concentration après la reconstitution	40 unités/mL
Volume à prélever	5,0 mL
Unités d'enzyme dans le volume prélevé	200 unités

### **Dilution :**

Prélever 5,0 mL de solution reconstituée de la fiole. La quantité appropriée d'ELELYSO à administrer à chaque patient doit être diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, jusqu'à l'obtention d'un volume final de 100 à 200 mL. Mélanger doucement. Ne pas secouer. Étant donné qu'il s'agit d'une solution protéinique, il est possible qu'une légère floculation se produise après la dilution. Il faut donc en cours d'administration filtrer la solution diluée au moyen d'un filtre intégré à pores de 0,2 µm compatible avec les protéines.

Il est conseillé d'administrer la solution diluée le plus tôt possible après la dilution. Le produit dilué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection intraveineuse peut être conservé pendant une période maximale de 24 heures à une température de 2 à 8 °C.

### **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage de la taliglucérase alpha n'est survenu. La dose maximale administrée au cours des études cliniques était de 78 unités/kg de poids corporel.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
---

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

La maladie de Gaucher est un trouble génétique rare qui se caractérise par un déficit fonctionnel de la β-glucocérébrosidase. Cette situation découle d'un groupe hétérogène de mutations d'un gène porté par le chromosome 1 (région q21-q31), le gène codant pour la glucocérébrosidase. La classification de la maladie de Gaucher est fondée sur l'absence (forme non neuropathique) ou la présence (forme neuropathique) de symptômes neurologiques complexes. L'enzymothérapie

substitutive vise les manifestations périphériques. La protéine est incapable de traverser la barrière hémato-encéphalique; elle n'est donc d'aucun secours contre les symptômes neurologiques de la forme neuropathique.

La  $\beta$ -glucocérébrosidase est normalement active dans les lysosomes et elle catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside (un glycolipide) en céramide et en glucose; il n'existe aucune autre voie de dégradation de cette molécule. L'accumulation de grandes quantités de glucocérébroside dans les compartiments lysosomaux des cellules dérivées des monocytes ou des macrophages entraîne la formation des cellules de Gaucher typiques. C'est l'accumulation de ces macrophages chargés de lipides qui est à l'origine de l'affection. L'accumulation des cellules de Gaucher cause une hypertrophie du foie et de la rate pouvant être massive. La splénomégalie est associée à la thrombocytopenie. L'atteinte des os entraîne quant à elle un remodelage osseux anormal, un infarctus osseux, une nécrose avasculaire et des douleurs osseuses parfois atroces (les « crises osseuses »).

Au cours des essais cliniques, ELELYSO a permis de réduire le volume de la rate et du foie, ainsi que de maîtriser l'anémie et la thrombocytopenie.

### **Pharmacodynamie**

La taliglucérase alpha est produite dans des cellules de carotte génétiquement modifiées par technique de recombinaison de l'ADN. La glucocérébrosidase qui sert à l'enzymothérapie substitutive doit posséder des mannoses exposés pour gagner son siège d'action : le macrophage. L'expression de la taliglucérase alpha dans la cellule végétale est ciblée vers les vacuoles de stockage au moyen d'un signal de tri C-terminal spécifique à la plante qui régit la formation de la structure souhaitée du mannose in vivo. Ce ciblage vers les vacuoles tire parti du fait que les résidus terminaux des N-glycanes complexes des glycoprotéines vacuolaires sont supprimés, d'où l'obtention de N-glycanes pauvres en mannose constituant un glycane consensuel de type vacuole où le mannose est exposé sur toutes les structures. Ce procédé permet d'exposer le mannose sans remodelage des glycanes.

La taliglucérase alpha et l'imiglucérase ont fait preuve d'une cinétique enzymatique comparable à l'égard d'un analogue fluorescent à courte chaîne du substrat naturel, le glucosylcéramide : *N*-{6-[(7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)amino]hexanoyl}-glucosylsphingosine (C6-NBD-GlcCer). La taliglucérase alpha a été associée à une  $V_{\max}$  de 0,47 mmol de C6-NBD-Cer formé/min/mg et à une  $K_m$  de 20,7 mM.

La taliglucérase alpha a été captée par des macrophages péritonéaux de souris et d'humain et a conservé son activité enzymatique à la suite de l'internalisation. Ce captage a été inhibé par le mannane de levures, ligand spécifique des récepteurs du mannose (Man/GlcNac). Des macrophages de rat, de lapin, d'humain et de singe ont été incubés in vitro en présence de taliglucérase alpha. On a observé un captage de la taliglucérase alpha qui dépendait de la concentration chez toutes les espèces. De plus, le mannane a provoqué une inhibition du captage de l'ordre de 50 à 90 %.

## Pharmacocinétique

### Adultes

On a étudié le comportement pharmacocinétique d'ELELYSO chez 6 volontaires en bonne santé et chez 31 personnes atteintes de la maladie de Gaucher. En tenant compte du fait que les débits de perfusion n'étaient pas les mêmes dans les deux études, l'exposition a semblé plus faible chez les patients atteints de la maladie de Gaucher que chez les sujets en santé.

Chez les patients atteints de la maladie de Gaucher recevant une dose de 30 ou de 60 unités/kg (n = 29), la pharmacocinétique a été déterminée au moment de l'administration de la première dose et après 38 semaines.

La pharmacocinétique de la taliglucérase alpha qui semblait non linéaire présentait une augmentation plus que proportionnelle à la dose des temps d'exposition aux doses de médicament étudiées.

Entre la 1<sup>re</sup> et la 38<sup>e</sup> semaine de l'étude, on n'a observé aucune accumulation importante de la taliglucérase alpha ni aucun changement significatif de ses paramètres pharmacocinétiques au fil du temps, après l'administration répétée des doses de 30 ou de 60 unités/kg.

D'après le peu de données dont on dispose après la tenue de cette étude, on n'a noté aucune différence significative entre les hommes et les femmes au chapitre des paramètres pharmacocinétiques.

### Enfants

On a étudié les paramètres pharmacocinétiques de la taliglucérase alpha chez 9 enfants de 4 à 17 ans atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et traités par ELELYSO pendant 10 à 27 mois. Parmi ces patients, 6 n'avaient jamais fait l'objet d'une enzymothérapie substitutive, et 3 étaient passés de l'imiglucérase à ELELYSO. Que la dose administrée soit de 30 ou de 60 unités/kg, la clairance était comparable chez les enfants et chez les adultes. Les valeurs de l'aire sous la courbe (ASC) étaient moins élevées chez les enfants que chez les adultes, vu que la dose de taliglucérase alpha était établie en fonction du poids et que ce dernier est plus faible chez l'enfant.

**Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques de la taliglucérase alpha après l'administration de doses multiples du produit à des adultes et à des enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 1**

	Enfants (N = 9) Médiane (min.-max.)		Adultes à la semaine 38 (N = 29) Médiane (min.-max.)	
	30 unités/kg n = 5	60 unités/kg n = 4	30 unités/kg n = 14	60 unités/kg n = 15
Âge (ans)	15 (10-17)	11 (4-16)	35 (19-74)	33 (19-58)
Poids (kg)	44,3 (22,8-71,0)	28,6 (16,5-50,4)	72,5 (51,5-99,5)	73,5 (58,5-87,0) <sup>a</sup>

ASC <sub>0-∞</sub> (ng*h/mL) <sup>b</sup>	1 416 (535- 1 969)	2 984 (1 606- 4273)	2 007 (1 007- 10 092)	6 459 (2 548- 21 020) <sup>a</sup>
T <sub>1/2</sub> (min)	37,1 (22,5-56,8)	32,5 (18,0-42,9)	18,9 (9,20-57,9)	28,7 (11,3-104) <sup>a</sup>
CL (L/h)	30,5 (17,4-37,8)	15,8 (11,7-24,9)	30,5 (6,79-68,0)	18,5 (6,20-37,9) <sup>a</sup>
V <sub>éq</sub> (L)	14,9 (10,1-35,6)	8,80 (3,75-21,4)	11,7 (2,3-22,7)	10,7 (1,4-18,5) <sup>a</sup>

a. n = 14

b. Valeurs découlant de concentrations exprimées en ng/mL

T<sub>1/2</sub>: demi-vie d'élimination; CL: clairance; V<sub>éq</sub>: volume de distribution à l'état d'équilibre

## STABILITÉ ET CONSERVATION

### Fiole de lyophilisat :

Conserver les fioles d'ELELYSO à une température de 2 à 8 °C, à l'abri de la lumière.

### Solution reconstituée et solution diluée pour perfusion :

Procéder à la dilution sans tarder après la reconstitution.

La solution reconstituée peut être conservée pendant une période maximale de 12 heures à la température ambiante OU pendant un maximum de 24 heures à une température de 2 à 8 °C, à l'abri de la lumière. La solution diluée peut être conservée pendant un maximum de 24 heures à une température de 2 à 8 °C, à l'abri de la lumière.

Le produit doit être utilisé immédiatement. Sinon, la période et les conditions de conservation avant l'administration sont la responsabilité de l'utilisateur.

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Chaque fiole d'ELELYSO est à usage unique. ELELYSO doit être perfusé en 1 à 2 heures, selon la tolérance du patient.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) et transporter dans un milieu réfrigéré (entre 2 et 8 °C). Garder à l'abri de la lumière. Garder la fiole dans son emballage en carton.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ELELYSO (taliglucérase alpha) se présente sous forme de lyophilisat stérile et non pyrogène, blanc ou blanc cassé, pour perfusion intraveineuse.

Composition quantitative du lyophilisat :

- Une fiole de 200 unités renferme de la taliglucérase alpha (212 unités, ce qui permet de prélever 200 unités), du mannitol (206,7 mg), du citrate de sodium (30,4 mg) et du polysorbate 80 (0,56 mg). Elle contient aussi de l'acide citrique anhydre pour

l'ajustement du pH.

ELELYSO est présenté en fioles de verre de type 1 emballées dans des boîtes contenant une fiole.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : taliglucérase alpha

Nom chimique :  $\beta$ -glucocérébrosidase humaine recombinante

Formule moléculaire :  $C_{2742}H_{4184}N_{684}O_{852}S_{16}$

Masse moléculaire (isoforme principale) : 60 876,2 Da (masse déterminée par spectrométrie de masse avec ionisation par électronébulisation)

Formule développée : La taliglucérase alpha est un analogue d'une enzyme humaine connue, la  $\beta$ -glucocérébrosidase, dans lequel l'arginine est remplacée par l'histidine en position 495 de la séquence humaine (position 497 pour la taliglucérase alpha). La séquence d'acides aminés présumée de la taliglucérase alpha est présentée ci-après. Elle diffère de celle de la glucocérébrosidase par la présence d'acides aminés supplémentaires en positions N-terminale et C-terminale consécutive à l'introduction de la cassette d'expression végétale. C'est ainsi qu'il est présumé que la séquence complète de la taliglucérase alpha comporte deux acides aminés de plus en position N-terminale (E et F) et au maximum sept de plus en position C-terminale (DLLVDTM) (ajouts représentés en caractères gras ci-dessous).

#### Séquence d'acides aminés présumée de la taliglucérase alpha :

	1	11	21	31	41	51
1	<b>E</b> FARPCIPKS	FGYSSVVCVC	NATYCDSFDP	PTFPALGTFS	RYESTRSGRR	MELSMGPIQA
61	NHTGTG <del>L</del> L <del>L</del> L <del>L</del> T	LQPEQKFQKV	KGFGGAMTDA	AALNILALSP	PAQNLLKSY	FSEEGIGYNI
121	IRVPMAS <del>C</del> D <del>F</del>	SIRTYTYADT	PDDFQLHNFS	LPEEDTKLKI	PLIHRALQLA	QRPVSLASP
181	WTSPTWLKTN	GAVNGKGS <del>L</del> K	GQPGDIYHQT	WARYFVKFLD	AYA <del>E</del> HKLQFW	AVTAENEPSA
241	GLLSGY <del>P</del> F <del>Q</del> C	LGFTPEHQ <del>R</del> D	FIARDLGPTL	ANSTHHNVRL	LMLDDQ <del>R</del> LLL	PHWAKVVLTD
301	PEAAKYVHGI	AVHWYLD <del>F</del> LA	PAKATLGETH	RLFPNTMLFA	SEACVGS <del>K</del> FW	EQSVRLGSWD
361	RGMQYSHSII	TNLLYHVV <del>G</del> W	TDWNLALNPE	GGPNWVRNFV	DSPIIVDITK	DTFYKQPMFY
421	HLGHFSK <del>F</del> IP	EGSQRV <del>G</del> LVA	SQKNDLDAVA	LMHPDGSAVV	VVLNRSSKDV	PLTIKDPAVG
481	FLETISPGYS	IHTYLWHRQ <del>D</del>	<b>LLVDTM</b>			

Solubilité :

Solubilité (dans l'eau) > 10 mg/mL

Caractéristiques du produit :

La préparation de glucocérébrosidase humaine recombinante se présente sous forme de lyophilisat stérile et non pyrogène blanc ou blanc cassé. Le lyophilisat, susceptible de s'agglomérer, est additionné d'eau pour injection, puis dilué dans une solution saline aux fins de perfusion intraveineuse.

La taliglucérase alpha est produite dans des cellules de carotte modifiées génétiquement par technique de recombinaison de l'ADN et dans un système contrôlé. La charge microbienne du système est évaluée. La présence d'agents adventices n'est pas pertinente pour les lignées cellulaires végétales, puisque les virus mammaliens ne se reproduisent pas dans les cellules végétales et qu'il est par ailleurs bien établi que l'homme ne peut être infecté par des phytovirus.

## ESSAIS CLINIQUES

### Données démographiques et modalités de l'essai

**Tableau 4. Résumé des données démographiques des essais cliniques menés sur des indications précises**

N° de l'essai	Modèle de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche) ans	Sexe
<b>PB-06-001</b> Essai déterminant	Essai multicentrique de phase III mené à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, avec détermination de la dose	30 unités/kg toutes les 2 semaines, 60 unités/kg toutes les 2 semaines Perfusion i.v. 38 semaines	16 (30 unités/kg) 16 (60 unités/kg)	36,2 (19-74) ans	Masculin et féminin
<b>PB-06-002</b>	Essai multicentrique de phase III en mode ouvert	Dose équivalente à la dose d'imiglucérase reçue auparavant, toutes les 2 semaines Perfusion i.v. 38 semaines	31	41,6 (6-66) ans	Masculin et féminin
<b>PB-06-003</b> Prolongation des essais PB-06-001 et PB-06-002	PB-06-001 : Essai multicentrique mené à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, avec détermination de la dose PB-06-002 : Essai multicentrique en mode ouvert	Même dose que celle administrée durant l'étude principale (PB-06-001 et PB-06-002) Perfusion i.v. De 15 à 30 mois	44 12 de l'essai PB-06-001 (30 unités/kg) 14 de l'essai PB-06-001 (60 unités/kg) 18 de l'essai PB-06-002 (même dose qu'à la fin de l'essai PB-06-002)	38,9 (24-74) ans 35,6 (19-58) ans 45,4 (18-66) ans	Masculin et féminin

<b>PB-06-005</b>	Essai multicentrique de phase III mené à double insu avec répartition aléatoire	30 unités/kg toutes les 2 semaines	6	9,5 (3-14) ans	Masculin et féminin
		60 unités/kg toutes les 2 semaines Perfusion i.v. 12 mois	5	6,6 (2-10) ans	
<b>PB-06-006</b>	Prolongation de l'étude de l'innocuité et de l'efficacité chez les enfants qui ont participé jusqu'à la fin aux études PB-06-005 ou PB-06-002	Répartition aléatoire des sujets de l'étude PB-06-005 : 30 ou 60 U/kg toutes les 2 semaines  Dose de l'étude PB-06-002 maintenue toutes les 2 semaines  24 mois	15 (10 de l'étude PB-06-005 et 5 de l'étude PB-06-002)	5 (3-11) ans 5 (3-11) ans 5 (6-16) ans	Masculin et féminin
<b>PB-06-007</b>	Prolongation de l'étude de l'innocuité et de l'efficacité chez les adultes qui n'avaient jamais reçu d'enzymothérapie substitutive et qui ont participé jusqu'à la fin aux études PB-06-001 et PB-06-003	Répartition aléatoire des sujets des études PB-06-001 et PB-06-003 : 30 ou 60 U/kg toutes les 2 semaines  21 mois	19	8 (36-77) ans 9 (23-57) ans 2 (38-39) ans	Masculin et féminin

La PB-06-004 est une étude avec accès étendu en mode ouvert sur la taliglucérase alpha réalisée chez des patients atteints de la maladie de Gaucher.

## **Études cliniques**

### **Études cliniques sur l'administration d'ELELYSO comme traitement initial**

#### *Étude clinique portant sur des patients de 19 ans ou plus*

L'innocuité et l'efficacité d'ELELYSO ont été évaluées chez 31 adultes atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et qui, de ce fait, présentaient une augmentation de volume de la rate (> 8 fois la normale) et une thrombocytopénie (< 120 000 plaquettes/mm<sup>3</sup>). L'étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire a duré 9 mois. Au début de l'étude, 16 patients présentaient une hypertrophie du foie et 10 patients étaient anémiques. Aucun patient n'avait déjà été soumis à une enzymothérapie substitutive. Les patients présentant des symptômes neurologiques importants étaient exclus de l'étude. Les patients étaient âgés de 19 à 74 ans (moyenne : 36 ans), et 48 % d'entre eux étaient de sexe masculin. Après répartition aléatoire, ils ont reçu ELELYSO à la dose de 30 unités/kg (n = 15) ou de 60 unités/kg (n = 16) toutes les 2 semaines. La posologie recommandée chez les adultes n'ayant jamais suivi d'enzymothérapie substitutive est de 60 unités/kg toutes les 2 semaines. L'administration d'une dose de 30 unités/kg toutes les

2 semaines ne constitue pas la posologie recommandée (*voir* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Le tableau 5 présente la valeur initiale et la variation moyenne (écart type) des paramètres cliniques étudiés (volume de la rate, volume du foie, numération plaquettaire et hémoglobinémie), après 9 mois de traitement par ELELYSO. Pour toutes les études cliniques, les volumes du foie et de la rate ont été mesurés au moyen d'un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) et sont exprimés sous forme de pourcentage du poids corporel (% PC) et de multiples de la normale (MN). La variation du paramètre principal entre le début et la fin de l'étude – la réduction du volume de la rate – qui a été observée a été jugée importante sur le plan clinique, compte tenu de l'évolution naturelle de la maladie de Gaucher en l'absence de traitement.

**Tableau 5. Variation moyenne (ÉT\*\*) des paramètres cliniques entre le début et le 9<sup>e</sup> mois de l'étude chez des adultes atteints de la maladie de Gaucher qui n'avaient jamais été soumis à une enzymothérapie substitutive et qui ont entrepris un traitement par ELELYSO (N = 31)**

	Paramètre clinique	30 unités/kg* (n = 15) Moyenne (ÉT)	60 unités/kg (n = 16) Moyenne (ÉT)
Volume de la rate (% PC <sup>†</sup> )	Valeur initiale	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	Après 9 mois	2,2 (1,3)	2,1 (1,9)
	Variation	-0,9 (0,4)	-1,3 (1,1)
Volume de la rate (MN <sup>‡</sup> )	Valeur initiale	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	Après 9 mois	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Variation	-4,5 (2,1)	-6,6 (5,4)
Volume du foie (% PC)	Valeur initiale	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	Après 9 mois	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Variation	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Volume du foie (MN)	Valeur initiale	1,7 (0,4)	1,5 (0,4)
	Après 9 mois	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)
	Variation	-0,2 (0,2)	-0,3 (0,2)
Numération plaquettaire (/mm <sup>3</sup> )	Valeur initiale	75 320 (40 861)	65 038 (28 668)
	Après 9 mois	86 747 (50 989)	106 531 (53 212)
	Variation	11 427 (20 214)	41 494 (47 063)
Hémoglobininémie (g/dL)	Valeur initiale	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	Après 9 mois	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Variation	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

\* La posologie d'ELELYSO recommandée pour les adultes n'ayant jamais été soumis à une enzymothérapie substitutive est de 60 unités/kg toutes les deux semaines. L'administration de 30 unités/kg d'ELELYSO toutes les deux semaines n'est pas une posologie recommandée (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

\*\* ÉT = écart type

† % PC = pourcentage de poids corporel

‡ MN = multiples de la normale

En tout, 26 des 31 sujets de cette étude clinique de 9 mois ont continué à recevoir ELELYSO à l'insu au cours d'une étude de prolongation, ce qui portait la durée totale du traitement à 24 mois. Les données qui suivent représentent la variation des paramètres cliniques entre le début et le 24<sup>e</sup> mois de l'étude pour les groupes traités aux doses de 30 unités/kg (n = 12) et de 60 unités/kg (n = 14), respectivement : diminution moyenne (ÉT) du volume de la rate (% PC) de 1,4 (0,6) et de 2,0 (2,0), ainsi que de 6,8 (3,0) et de 10,2 (9,8) en MN; augmentation de l'hémoglobininémie de 1,3 (1,7) g/dL et de 2,4 (2,3) g/dL; diminution du volume du foie de 1,1 (0,5) et de 1,0 (0,7) (en % PC) ainsi que de 0,4 (0,2) et de 0,4 (0,3) en MN; augmentation de la numération plaquettaire de 28 433 (31 996)/mm<sup>3</sup> et de 72 029 (68 157)/mm<sup>3</sup>. Ces paramètres cliniques sont restés stables chez 23 des 26 patients qui ont poursuivi le traitement sans insu par ELELYSO pendant 12 autres mois.

### *Étude clinique chez des patients de 16 ans ou moins*

L'innocuité et l'efficacité d'ELELYSO ont été évaluées chez 9 enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 1. L'étude, menée auprès de patients n'ayant jamais subi d'enzymothérapie substitutive, était multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et d'une durée de 12 mois. Les patients étaient âgés de 2 à 13 ans (moyenne : 8,1 ans), et 67 % d'entre eux étaient de sexe masculin. Après répartition aléatoire, ils ont reçu ELELYSO à la dose de 30 unités/kg (n = 4) ou de 60 unités/kg (n = 5) toutes les deux semaines. La posologie d'ELELYSO recommandée pour les enfants n'ayant jamais été soumis à une enzymothérapie substitutive est de 60 unités/kg toutes les deux semaines. L'administration de 30 unités/kg d'ELELYSO toutes les deux semaines n'est pas une posologie recommandée (*voir* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Les données qui suivent représentent la variation [médiane (1<sup>er</sup> quartile, 3<sup>e</sup> quartile)] des paramètres cliniques entre le début et le 12<sup>e</sup> mois de l'étude pour le groupe traité à la dose de 60 unités/kg (n = 5) : diminution du volume de la rate de 18,4 (14,2, 35,1) en MN à 11,0 (8,3, 14,5) en MN; augmentation de l'hémoglobémie de 11,1 (9,2, 11,3) g/dL à 11,7 (11,5, 12,9) g/dL; diminution du volume du foie de 2,1 (2,0, 2,3) en MN à 1,6 (1,5, 1,9) en MN; augmentation de la numération plaquettaire de 80 000 (79 000, 87 000)/mm<sup>3</sup> à 131 000 (119 000, 215 000)/mm<sup>3</sup>.

En tout, 9 enfants ayant participé à l'étude clinique de 12 mois ont continué à recevoir ELELYSO à l'insu au cours d'une étude de prolongation, ce qui portait la durée totale du traitement à 24 mois. Les données qui suivent représentent la variation [médiane (1<sup>er</sup> quartile, 3<sup>e</sup> quartile)] des paramètres cliniques entre le début et le 24<sup>e</sup> mois de l'étude pour le groupe traité à la dose de 60 unités/kg (n = 5) : diminution du volume de la rate de 19,0 (8,3, 41,2) en MN; augmentation de l'hémoglobémie de 2,5 (1,9, 3,0) g/dL; diminution du volume du foie de 0,8 (0,6, 1,1) en MN; et augmentation de la numération plaquettaire de 76 000 (67 000, 100 000)/mm<sup>3</sup>.

Outre les patients atteints de la maladie de Gaucher de type 1, deux enfants ont reçu un diagnostic de maladie neuropathique et un autre présentait un génotype caractéristique de la maladie de Gaucher de type 3.

### **Étude clinique portant sur des patients pour qui l'imiglucérase a été remplacée par ELELYSO**

L'innocuité et l'efficacité d'ELELYSO ont été évaluées chez 31 patients (26 adultes et 5 enfants) atteints de la maladie de Gaucher de type 1 pour qui l'imiglucérase a été remplacée par ELELYSO. L'étude, multicentrique, sans insu, à un seul groupe de traitement et d'une durée de 9 mois, réunissait des patients qui avaient reçu de l'imiglucérase à des doses allant de 9,5 à 60 unités/kg toutes les deux semaines pendant au moins 2 ans. Les patients devaient présenter un tableau clinique stable et avoir pris une dose stable d'imiglucérase toutes les deux semaines pendant au moins 6 mois avant la sélection. Les patients étaient âgés de 6 à 66 ans (moyenne : 42 ans, enfants compris), et 55 % d'entre eux étaient de sexe masculin. Après l'arrêt du traitement par l'imiglucérase, le traitement par ELELYSO était administré toutes les deux semaines selon un nombre d'unités égal à la dose antérieure d'imiglucérase. Au besoin, un

réglage posologique était permis au cours de l'étude pour assurer la stabilité des paramètres cliniques (c'est-à-dire le volume de la rate, le volume du foie, la numération plaquettaire et l'hémoglobémie).

Les valeurs moyennes (écart type) du volume des organes et des paramètres hématologiques sont demeurées stables pendant 9 mois de traitement par ELELYSO. Au début de l'étude, le volume de la rate était de 5,2 (4,5) MN, le volume du foie était de 1,0 (0,3) MN, la numération plaquettaire était à 161 137 (73 387)/mm<sup>3</sup>, et l'hémoglobémie se chiffrait à 13,5 (1,4) g/dL. Après 9 mois de traitement par ELELYSO, le volume de la rate était de 4,8 (4,6) MN, le volume du foie était de 1,0 (0,2) MN, la numération plaquettaire était à 161 167 (80 820)/mm<sup>3</sup>, et l'hémoglobémie se chiffrait à 13,4 (1,5) g/dL. La dose d'ELELYSO n'a pas été modifiée chez 30 des 31 patients. La dose d'un patient a dû être augmentée à la semaine 24 (passant de 9,5 à 19 unités/kg) en raison d'une numération plaquettaire de 92 000/mm<sup>3</sup> à la semaine 22; ce paramètre avait augmenté à 170 000 cellules/mm<sup>3</sup> après 9 mois.

Au total, 18 des 26 adultes qui avaient participé à l'étude pendant les 9 mois ont poursuivi leur traitement par ELELYSO pendant 27 autres mois (d'où un total de 36 mois de traitement) dans le cadre d'une étude de prolongation sans insu. Les paramètres cliniques (volume de la rate, volume du foie, numération plaquettaire et hémoglobémie) sont restés stables; cependant, seuls 10 des 18 adultes ont reçu le traitement par ELELYSO pendant 27 mois lors de l'étude de prolongation, et le volume de la rate et du foie a été évalué après 36 mois chez 7 patients seulement.

Ces paramètres cliniques sont restés stables chez 5 enfants qui avaient participé à l'étude clinique de 9 mois et ont poursuivi leur traitement en mode ouvert par ELELYSO durant 24 autres mois.

### **Personnes âgées**

En raison du nombre insuffisant de sujets âgés de 65 ans ou plus ayant participé aux études cliniques sur la taliglucérase alpha, il est impossible de dire s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes.

### **Études comparatives de biodisponibilité**

La taliglucérase alpha s'administre par perfusion intraveineuse; conséquemment, elle se retrouve immédiatement en totalité dans la circulation, et les études de biodisponibilité sont sans objet pour ce médicament.

### **Anticorps dirigés contre le médicament et efficacité**

Des analyses sur la formation d'anticorps anti-taliglucérase alpha et sur ses répercussions cliniques éventuelles ont été effectuées à partir de la base de données du programme de développement clinique. On n'a pas mis en évidence de corrélation entre l'état sérologique du sujet et les paramètres pharmacocinétiques du produit. L'effet de la présence d'anticorps dirigés contre le médicament sur la réponse au traitement demeure obscur, car on n'a pu dégager de relation constante entre les quatre paramètres cliniques principaux et l'état sérologique des sujets; de fait, que les sujets soient porteurs ou non de tels anticorps, on a constaté une amélioration des paramètres cliniques. Bien qu'il ait été possible d'en maîtriser les

manifestations cliniques, les réactions d'hypersensibilité (réunies, toutes causes confondues, de type 1 et à médiation immunitaire) ont été plus fréquentes chez les sujets porteurs d'anticorps anti-taliglucérase alpha produits en cours de traitement. Toutefois, faute d'une base de données plus vaste, il n'a pas été possible d'établir d'association claire entre l'état sérologique et le risque de réaction d'hypersensibilité.

### **Évaluation de l'incidence des anticorps neutralisants sur l'efficacité**

Une activité neutralisante a été mise en évidence chez 5 sujets (3 adultes n'ayant jamais reçu d'enzymothérapie substitutive, 1 adulte passé d'une enzymothérapie substitutive à une autre et 1 enfant n'ayant jamais reçu d'enzymothérapie substitutive) au moyen d'une épreuve in vitro mesurant l'inhibition enzymatique, mais le résultat a été négatif lors d'une épreuve cellulaire. La signification de ces observations est encore inconnue.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

La taliglucérase alpha est une forme active d'origine recombinante d'une enzyme lysosomale humaine, la  $\beta$ -glucocérébrosidase, qui catalyse l'hydrolyse du glucocérébroside (un glycolipide) en glucose et en céramide.

Le programme pharmacologique se composait d'une série d'études in vitro qui ont servi à évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques primaires de la taliglucérase alpha. L'activité de cette dernière a été comparée à celle de l'imiglucérase (Cerezyme), un produit homologué, au cours de certaines de ces études. On a de plus évalué le captage de la taliglucérase alpha par les macrophages du rat, du lapin, de l'homme et du singe. On a évalué les effets indésirables possibles sur le système nerveux central ainsi que sur les appareils respiratoire et cardiovasculaire par surveillance de signes cliniques et réalisation d'électrocardiographies dans le cadre d'études de toxicité comportant l'administration de doses uniques ou multiples. La taliglucérase alpha et l'imiglucérase ont fait preuve d'une cinétique enzymatique comparable à l'égard d'un analogue fluorescent à courte chaîne du substrat naturel. Les deux substances ont été captées par les macrophages péritonéaux de souris et d'humains et ont conservé leur activité enzymatique à la suite de l'internalisation. Le captage de la taliglucérase alpha avait tendance à être supérieur à celui de l'imiglucérase. Le captage des deux agents a été inhibé par le mannane de levures, ligand spécifique des récepteurs du mannose (Man/GlcNac).

Des macrophages de rat, de lapin, d'humain et de singe ont été incubés en présence de taliglucérase alpha in vitro. On a observé un captage de la taliglucérase alpha qui dépendait de la concentration chez toutes les espèces. De plus, le mannane a provoqué une inhibition du captage de l'ordre de 50 à 90 %. Ces résultats ont confirmé que les espèces étudiées dans le programme de toxicologie non clinique (souris, rats, singes et lapins) étaient pertinentes; les données d'innocuité peuvent donc être considérées comme appropriées pour l'évaluation du risque d'effets indésirables possibles chez l'humain.

## TOXICOLOGIE

Les données non cliniques révèlent que l'homme n'est pas exposé à un risque particulier, d'après les études pharmacologiques d'innocuité, des études de toxicité comportant des doses uniques ou multiples et des études de toxicité pour la reproduction et le développement. L'incidence de la taliglucérase alpha sur le développement prénatal et postnatal n'a pas fait l'objet d'études.

Les études toxicologiques non cliniques visant à établir l'innocuité de la taliglucérase alpha comprenaient des études de toxicité de doses uniques chez la souris et le singe, des études de toxicité de doses multiples chez le moustiquet et le macaque de Buffon, ainsi que des études de reproduction chez le rat et le lapin. Dans tous les cas, la taliglucérase alpha a été administrée par voie intraveineuse, soit celle qui devait être employée en pratique clinique.

### *Toxicité d'une dose unique*

L'injection intraveineuse d'un bolus unique de 1,8, 9 ou 18 mg/kg de taliglucérase alpha à des souris (mâles et femelles) n'a entraîné ni mortalité ni apparition de signes cliniques dus au produit à l'étude. On n'a relevé aucun effet sur le poids corporel. Un examen nécropsique macroscopique n'a pas révélé d'anomalie particulière. L'absence de toxicité systémique de la dose de 18 mg/kg a été confirmée lors d'une deuxième étude (qui ne respectait pas les bonnes pratiques de laboratoire) chez la souris, comme en ont témoigné les évaluations d'anatomopathologie clinique et d'histopathologie du foie, des reins et de la rate.

### *Toxicité de doses multiples*

Les études comportant l'administration de doses multiples, réalisées chez le singe, supposaient l'injection de doses pouvant atteindre 5 fois la dose clinique maximale de taliglucérase alpha (60 unités/kg) en mg/m<sup>2</sup>, et ce, durant 39 semaines ou moins à raison de deux fois par mois. Ce dernier schéma reproduisait le schéma thérapeutique clinique proposé et prenait en compte la prise chronique. Les études de toxicité de doses multiples de taliglucérase alpha n'ont mis en évidence aucun signe d'atteinte des organes cibles susceptibles d'être touchés lors du développement. Ces études prévoyaient également des évaluations de la tolérance locale et de l'immunogénicité.

### *Cancérogenèse et mutagenèse*

Selon la ligne directrice ICH S6, des études de cancérogenèse et de mutagenèse ne s'imposaient pas pour la taliglucérase alpha. De plus, compte tenu de la nature protéinique du produit, de son action pharmacologique bien connue, des résultats de l'étude de toxicité de 39 semaines et des résultats cliniques obtenus à ce jour avec l'enzymothérapie substitutive dans le traitement de la maladie de Gaucher, il n'y avait pas lieu de craindre la cancérogenèse.

### *Toxicité pour la reproduction et le développement*

Afin de déterminer si la taliglucérase alpha risquait d'avoir des effets néfastes sur la reproduction et le développement, on a entrepris une étude de la fertilité et du développement embryonnaire précoce chez le rat de même que des études du développement embryofœtal chez le rat et le lapin.

Au cours de l'étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, les mâles comme les femelles ont reçu des bolus de 11 ou de 55 mg/kg de taliglucérase alpha en injection lente tous les 3 ou 4 jours. La taliglucérase alpha n'a pas affecté la fécondité ni la capacité reproductrice. La seule observation notable a été l'œdème des membres/pattes et/ou de la face ou du museau à la dose de 55 mg/kg, au cours de l'examen réalisé de 30 à 90 minutes après l'administration.

La dose sans effet indésirable observable (DSEIO) a été établie à 55 mg/kg pour la reproduction et à 11 mg/kg pour la toxicité chez les parents.

Des études visant à évaluer les effets sur le développement embryofœtal ont été menées chez le rat et le lapin. Des rates gravides ont reçu des bolus de 11 et de 55 mg/kg de taliglucérase alpha en injection lente. La DSEIO a été établie à au moins 55 mg/kg pour le développement et à 11 mg/kg pour la toxicité maternelle. Des lapines gravides ont reçu des bolus de 5,6 et de 27,8 mg/kg de taliglucérase alpha en injection lente. Chez le rat, les effets sur la mère se limitaient à des signes cliniques (œdème des membres/pattes et/ou de la face ou du museau qui se résorbait entre les administrations) qui se manifestaient principalement les jours de l'injection, à la dose de 55 mg/kg. Aucun effet maternel en lien avec le produit à l'étude n'a été enregistré chez le lapin. La DSEIO s'établissait à au moins 27,8 mg/kg tant pour les effets sur le développement que pour la toxicité maternelle chez les lapines gravides.

Les DSEIO dans les deux études précitées sur le développement embryofœtal correspondent à 5 fois la dose maximale recommandée pour l'humain, soit 66 mg/m<sup>2</sup> (l'équivalent de 60 unités/kg).

#### *Tolérance locale*

Des modifications locales du point d'injection ont été observées au cours des études comportant l'administration de doses multiples. Parmi les changements microscopiques observés au point d'injection, on comptait surtout l'hémorragie et l'inflammation.

#### *Autres études de toxicité*

Afin d'évaluer les effets immunitaires possibles, on a étudié les anticorps produits dans une étude de 4 semaines chez le ouistiti, une étude de 4 semaines chez le macaque de Buffon et une étude de 39 semaines chez le macaque de Buffon. Aucun des anticorps décelés, toutes études confondues, n'était neutralisant. Le type de réaction des anticorps observé lors des études de toxicité comportant l'administration de doses multiples révèle que la taliglucérase alpha est peu susceptible d'être immunogène. Aucune tendance constante n'a été relevée quant à la dose, au sexe et au délai de réponse au traitement.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Charrow J. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9(1):121-31.
2. Hollak CEM, Maas M, Aerts JM. Clinically relevant therapeutic endpoints in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis* 2001;24 Suppl 2:97-105.
3. Hollak CE, Maas M, *et al.* Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27(6):1005-12.
4. Maas M, Hollak CE, Akkerman EM, *et al.* Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179(4):961-5.
5. Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002;75 Suppl 1:A13-24.
6. Sato Y, Beutler E. Binding, internalization, and degradation of mannose-terminated glucocerebrosidase by macrophages. *J Clin Invest* 1993;91(5):1909-1917.
7. Shaaltiel, Y, D. Bartfeld, *et al.* Production of glucocerebrosidase with terminal mannose glycans for enzyme replacement therapy of Gaucher's disease using a plant cell system. *Plant Biotechnol J* 2007;5(5):579-590.
8. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, *et al.* Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 2009;32(5):660-4.
9. van Dussen L, Zimran A, Akkerman EM, Aerts JM, Petakov M, Elstein D, Rosenbaum H, Aviezer D, Brill-Almon E, Chertkoff R, Maas M, Hollak CE. Taliglucérase alpha leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2013 Mar;50(3):206-11.
10. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Muñoz ET, Solorio-Meza SE, Amato D, Duran G, Giona F, Heitner R, Rosenbaum H, Giraldo P, Mehta A, Park G, Phillips M, Elstein D, Altarescu G, Szleifer M, Hashmueli S, Aviezer D. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucérase alpha, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 2011 Nov 24;118(22):5767-73.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### Pr ELELYSO<sup>MD</sup> Taliglucérase alpha

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation d'ELELYSO pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ELELYSO. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

ELELYSO sert à remplacer une enzyme manquante chez les enfants et les adultes atteints de la maladie de Gaucher.

##### Les effets de ce médicament :

La maladie de Gaucher est un trouble génétique causé par l'absence ou le fonctionnement anormal d'une enzyme appelée *glucocérébrosidase*. Dans ces cas, une substance appelée *glucocérébroside* s'accumule dans les cellules du corps. L'accumulation de cette substance provoque les signes et les symptômes de la maladie de Gaucher.

Les signes de la maladie comprennent les suivants :

- augmentation de volume de la rate ou du foie;
- faible quantité de globules rouges dans le sang (anémie);
- tendance à saigner facilement à cause d'un nombre insuffisant de plaquettes dans le sang;
- atteinte des os.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas ELELYSO si vous présentez une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

##### L'ingrédient médicamenteux :

Taliglucérase alpha

##### Les ingrédients non médicinaux importants :

Acide citrique anhydre, mannitol, polysorbate 80 et citrate de sodium.

##### La présentation :

ELELYSO à 200 unités se présente sous forme de poudre à dissoudre aux fins de perfusion. ELELYSO est offert en fioles de 13,5 mL.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ELELYSO si :

- vous avez déjà subi une réaction liée à la perfusion ou une réaction allergique lors d'une autre enzymothérapie substitutive contre la maladie de Gaucher;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition ou dans celle de son contenant, ou si vous êtes allergique aux carottes;
- vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou vous allaitez.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions possibles entre la taliglucérase alpha et d'autres substances n'ont fait l'objet d'aucune étude. Si vous prenez tout autre produit médicamenteux, veuillez en informer votre médecin.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

##### Posologie habituelle :

La dose est individualisée pour chaque patient. ELELYSO doit être utilisé seulement sous la surveillance d'un professionnel de la santé. Si vous tolérez bien vos perfusions en clinique, votre médecin pourrait suggérer que les perfusions vous soient données à domicile par un professionnel de la santé.

Les doses initiales d'ELELYSO vont de 30 unités/kg à 60 unités/kg de poids corporel.

ELELYSO est administré toutes les deux semaines.

##### Surdose :

On n'a signalé aucun cas de surdosage avec des doses de taliglucérase alpha de plus de 78 unités/kg.

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, l'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

##### Dose oubliée :

Si vous avez sauté une perfusion d'ELELYSO, veuillez communiquer avec votre médecin.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, ELELYSO peut produire des effets secondaires chez certains patients.

La plupart des effets secondaires sont légers ou modérés et sont généralement associés à la perfusion, mais certains peuvent être graves et demander un traitement.

Effets secondaires très fréquents (susceptibles de toucher plus de 10 personnes sur 100) :

- Maux de tête
- Douleur abdominale
- Douleur aux extrémités ou aux articulations
- Fatigue
- Vomissements
- Maux de dos
- Démangeaison

Effets secondaires fréquents (susceptibles de toucher de 1 à 10 personnes sur 100) :

- Réactions allergiques
- Étourdissements
- Bouffées de chaleur
- Irritation de la gorge
- Nausée
- Rougeur
- Éruption cutanée
- Douleur aux os
- Réaction liée à la perfusion
- Douleur au point de perfusion
- Enflure
- Prise de poids

Si vous éprouvez l'un de ces symptômes, il faut en aviser votre médecin sans tarder.

Les réactions indésirables les plus graves qui ont été observées sont des réactions allergiques. Si vous avez une réaction allergique après avoir reçu ELELYSO, communiquez immédiatement avec votre médecin. Si une réaction allergique grave survient, il faut arrêter immédiatement le traitement par ELELYSO.

En cas de réaction allergique, le médecin ou l'infirmière pourrait poursuivre le traitement en ralentissant le débit de perfusion et/ou en vous administrant des médicaments comme des antihistaminiques, des antipyrétiques ou des corticostéroïdes. Un traitement préalable par des antihistaminiques et/ou des corticostéroïdes peut prévenir la survenue subséquente de telles réactions.

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Gardez la fiole non entamée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Gardez la fiole dans son emballage en carton afin de la protéger de la lumière. N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration inscrite sur l'étiquette.

## DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir

- par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
- par la poste au :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.pfizer.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada inc., au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : (18 août 2017) Niveau 3 : 14 juin 2018