

MENTIONS LEGALES

ELAPRASE 2 MG/ML, SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. Dénomination du médicament : Elaprase 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. Composition qualitative et quantitative : Chaque flacon contient 6 mg d'idursulfase. Chaque ml contient 2 mg d'idursulfase. Excipient(s) à effet notoire : Chaque flacon contient 0,482 mmol de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. L'idursulfase est produite par technologie de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire continue humaine.

3. Forme pharmaceutique : Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). Solution incolore, transparente à légèrement opalescente.

4. Données cliniques :

4.1. Indications thérapeutiques : Elaprase est indiqué dans le traitement à long terme de patients atteints du syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II, MPS II). Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les femmes hétérozygotes.

4.2. Posologie et mode d'administration :

Ce traitement doit être supervisé par un médecin ou un autre professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de MPS II ou d'une autre maladie métabolique héréditaire. **Posologie :** Elaprase est administré à une dose de 0,5 mg/kg de poids corporel chaque semaine par perfusion intraveineuse en 3 heures, durée pouvant être progressivement ramenée à 1 heure si aucune réaction associée à la perfusion n'est observée (voir rubrique 4.4). Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6. La perfusion à domicile peut être envisagée chez les patients ayant reçu le traitement en milieu hospitalier depuis plusieurs mois et chez qui une bonne tolérance au traitement a été observée. Les perfusions à domicile seront pratiquées sous la surveillance d'un médecin ou autre professionnel de santé.

Populations particulières : *Sujet âgé :* Il n'y a aucune expérience clinique chez le sujet âgé de plus de 65 ans. *Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique :* Il n'y a aucune expérience clinique chez le patient ayant une insuffisance rénale ou hépatique. Voir rubrique 5.2. *Population pédiatrique :* La dose pour les enfants et adolescents est la même que chez les adultes, 0,5 mg/kg de poids corporel par semaine.

Mode d'administration : Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6

4.3. Contre-indications : Hypersensibilité sévère ou engageant le pronostic vital, au principe actif ou à l'un des excipients, si l'hypersensibilité ne peut être contrôlée.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Réactions liées à la perfusion : Les patients traités par idursulfase sont susceptibles de développer des réactions associées à la perfusion (voir rubrique 4.8). Au cours des études cliniques, les réactions associées à la perfusion les plus fréquemment observées comprenaient : réactions cutanées (éruption, prurit, urticaire), fièvre, céphalées, hypertension et bouffées vasomotrices. Les réactions associées à la perfusion ont été traitées ou améliorées grâce à une vitesse de perfusion plus lente, l'arrêt de la perfusion ou l'administration de médicaments tels que des antihistaminiques, des antipyrétiques, des corticostéroïdes à faible dose (prednisone et méthylprednisolone) ou des bêta-agonistes en nébulisation. Au cours des études cliniques, aucun patient n'a dû interrompre le traitement à cause d'une réaction associée à la perfusion. Une attention particulière doit être accordée lors de l'administration de la perfusion à des patients atteints d'affections des voies respiratoires sous-jacentes sévères. Ces patients devront être étroitement surveillés et perfusés dans un cadre médical approprié. Une attention particulière doit être portée à la prise en charge et au traitement de ce type de patients en limitant ou en surveillant étroitement l'administration d'antihistaminiques et autres substances pharmaceutiques sédatives. La mise en place d'une

pression positive des voies aériennes pourra être nécessaire dans certains cas. Il convient de reporter la perfusion chez les patients présentant une détresse respiratoire aiguë associée à de la fièvre. Les patients sous oxygénothérapie doivent avoir facilement accès à ce traitement lors de la perfusion dans l'éventualité d'une réaction associée à la perfusion. **Réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques** : Des réactions anaphylactoïdes/ anaphylactiques susceptibles d'engager le pronostic vital ont été observées chez certains patients traités par l'idursulfase, parfois plusieurs années après l'instauration du traitement. Des signes et symptômes tardifs de réactions anaphylactoïdes/ anaphylactiques liées à la perfusion ont été observés jusqu'à 24 heures suite à la réaction initiale. En cas de réaction anaphylactoïde/anaphylactique, il est impératif d'interrompre la perfusion immédiatement et d'instaurer un traitement médical approprié avec surveillance du patient. Les normes médicales actuelles relatives au traitement d'urgence devront être respectées. Les patients présentant des réactions anaphylactoïdes/ anaphylactiques sévères ou réfractaires sont susceptibles de nécessiter d'une surveillance clinique prolongée. Les patients ayant souffert de réactions anaphylactoïdes/ anaphylactiques doivent être traités avec précaution lors de la ré-administration d'idursulfase. . Du personnel ayant reçu une formation appropriée et un équipement de réanimation d'urgence (incluant de l'adrénaline) doivent être disponibles pendant les perfusions. L'hypersensibilité sévère ou engageant le pronostic vital est une contre-indication à la réintroduction du médicament si l'hypersensibilité ne peut être contrôlée (voir rubrique 4.3). **Patients dont le génotype comporte une délétion totale/un grand réarrangement** : Les patients pédiatriques dont le génotype comporte une délétion totale/un grand réarrangement ont une forte probabilité de développer des anticorps, y compris des anticorps neutralisants, suite à une exposition à Elaprase. Comparés aux patients présentant une mutation faux-sens, les patients ayant un tel profil génotypique ont une probabilité de réactions liées à la perfusion plus élevée et une tendance à présenter une réponse atténuée, telle qu'évaluée par une diminution des glycosaminoglycanes urinaires et des volumes hépatique et splénique. La prise en charge des patients doit être décidée au cas par cas (voir rubrique 4.8). **Sodium** : Ce médicament contient 0,482 mmol (ou 11,1 mg) de sodium par flacon. À prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle n'a été réalisée avec Elaprase. Compte tenu de son métabolisme dans les lysosomes cellulaires, il est peu probable que l'idursulfase présente une interaction médiée par le cytochrome P450. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** : **Grossesse** : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'idursulfase chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'idursulfase pendant la grossesse. **Allaitement** : On ne sait pas si l'idursulfase est excrétée dans le lait maternel. Les données disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'idursulfase dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'idursulfase en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. **Fertilité** : Aucun effet sur la fertilité masculine n'a été observé au cours des études animales menées sur la reproduction du rat mâle. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : L'idursulfase n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **4.8. Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : Les effets indésirables rapportés chez 32 patients traités par 0,5 mg/kg d'idursulfase par semaine au cours de l'étude TKT024 de phase II/III contrôlée contre placebo de 52 semaines étaient presque tous de sévérité légère à modérée. Les plus fréquents étaient des réactions associées à la perfusion : 202 ont été rapportées chez 22 des 32 patients suite à l'administration du produit sur un total de

1 580 perfusions. Dans le groupe sous placebo, 128 réactions associées à la perfusion ont été rapportées chez 21 des 32 patients suite à l'administration du produit sur un total de 1 612 perfusions. Sachant que plusieurs réactions associées à la perfusion peuvent survenir au cours d'une perfusion unique, les chiffres mentionnés ci-dessus sont susceptibles de surestimer la véritable incidence des réactions associées à la perfusion. Les réactions associées à la perfusion ayant eu lieu dans le groupe sous placebo étaient de nature et de sévérité similaires à celles observées dans le groupe traité. Les réactions associées à la perfusion les plus fréquentes comprenaient : réactions cutanées (éruption, prurit, urticaire et érythème), fièvre, bouffée congestive, sibilances, dyspnée, céphalées, vomissement, douleurs abdominales, nausées et douleurs thoraciques. La fréquence de ces réactions associées à la perfusion a diminué au cours du temps avec la poursuite du traitement. Liste tabulée des effets indésirables : Les effets indésirables du produit sont recensés dans le tableau 1 et présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence est définie selon le classement suivant : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ou peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$). La survenue d'un effet indésirable chez un seul patient a été considérée comme un événement fréquent étant donné le nombre de patients traités. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables rapportés uniquement au cours de la période post-AMM sont également présentés dans le tableau suivant, sous la catégorie « fréquence indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et après la commercialisation chez les patients traités par Elaprase.

Classe de système d'organe	Effet indésirable (terme préférentiel)			
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Indéterminé
	Affections du système immunitaire			
				Réaction anaphylactoïde/anaphylactique
	Affections du système nerveux			
	Céphalées	Sensation vertigineuse, tremblements		
	Affections cardiaques			
		Cyanose, arythmie, tachycardie		
	Affections vasculaires			
	Bouffée congestive	Hypertension, hypotension		
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
	Sibilances, dyspnée	Hypoxie, bronchospasme, toux	Tachypnée	
	Affections gastro-intestinales			
	Douleurs abdominales, nausées, diarrhée, vomissement	Langue gonflée, dyspepsie		
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané			

	Urticaire, rash, , prurit, érythème			
Affections musculo-squelettiques et systémiques				
		Arthralgie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
	Fièvre, douleurs thoraciques,	Gonflement au site de perfusion, oedème de la face, oedème périphérique		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
	Réaction en relation avec la perfusion			

Description de certains effets indésirables : Au cours des différentes études cliniques, des effets indésirables graves ont été rapportés chez un total de 5 patients ayant reçu 0,5 mg/kg par semaine ou tous les 15 jours. Quatre patients ont souffert d'un épisode hypoxique au cours d'une ou plusieurs perfusions, nécessitant une oxygénothérapie chez 3 patients atteints de broncho-pneumopathie obstructive sous-jacente sévère (2 avec trachéotomie préexistante). L'épisode le plus sévère est survenu au cours de la perfusion chez un patient atteint d'un syndrome de détresse respiratoire fébrile avec hypoxie et a donné lieu à une crise de courte durée. Chez le quatrième patient, atteint d'une affection sous-jacente moins sévère, une résolution spontanée a été observée peu de temps après l'arrêt de la perfusion. Ces événements ne se sont pas reproduits au cours des perfusions suivantes grâce à la mise en place d'une vitesse de perfusion plus lente et d'un prétraitement avant la perfusion (en général, stéroïdes à faible dose, antihistaminiques et bêta-agonistes en nébulisation). Chez le cinquième patient, atteint d'une cardiopathie préexistante, on a diagnostiqué des extrasystoles ventriculaires et une embolie pulmonaire au cours de l'étude. Des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques associées à Elaprase ont été rapportées après sa mise sur le marché. (voir rubrique 4.4). Les patients présentant une délétion totale/un grand réarrangement du génotype ont une probabilité plus élevée de présenter des effets indésirables liés à la perfusion (voir rubrique 4.4). *Immunogénicité :* Dans 4 études cliniques (TKT008, TKT018, TKT024 et TKT024EXT), 53/107 patients (50 %) ont développé des anticorps IgG anti-idursulfase à un certain moment. Le taux global des anticorps neutralisants était de 26/107 patients (24 %). Une analyse post-hoc évaluant les données d'immunogénicité des études TKT024/024EXT a montré que 51 % (32/63) des patients traités par une dose hebdomadaire d'idursulfase de 0,5 mg/kg avaient présenté un résultat positif en anticorps anti-idursulfase sur au moins un échantillon de sang et que 37 % (23/63) continuaient à présenter des anticorps anti-médicament pendant au moins 3 visites d'étude consécutives. Vingt-et-un pour cent (13/63) des patients ont présenté au moins un résultat positif en anticorps neutralisants et 13 % (8/63) ont continué à présenter des anticorps neutralisants pendant au moins 3 visites d'étude consécutives. L'étude clinique HGT-ELA-038 a évalué le profil d'immunogénicité du produit chez des enfants âgés de 16 mois à 7,5 ans. Au cours de cette étude de 53 semaines, 67,9 % des patients (19 sur 28) ont été testés positifs en anticorps anti-idursulfase sur au moins un échantillon et 57,1 % (16 sur 28) ont été testés positifs en anticorps au cours d'au moins trois visites consécutives. Cinquante-quatre pour cent des patients ont été testés positifs en anticorps neutralisants sur au moins un échantillon et la moitié ont été testés positifs en anticorps neutralisants au cours d'au moins trois visites consécutives. Les patients dont le génotype

comportait une délétion totale/un grand réarrangement ont tous développé des anticorps et la majorité d'entre eux (7/8) ont été testés positifs en anticorps neutralisants sur au moins 3 analyses consécutives. Les patients dont le génotype comportait un décalage du cadre de lecture/une mutation d'un site d'épissage ont tous développé des anticorps, et 4 patients sur 6 ont également été testés positifs en anticorps neutralisants au cours d'au moins 3 visites consécutives. Les patients testés négatifs en anticorps appartenaient exclusivement au groupe dont le génotype comportait une mutation faux-sens (voir rubriques 4.4 et 5.1). *Population pédiatrique* : Les effets indésirables observés dans la population pédiatrique étaient généralement similaires à ceux rapportés chez l'adulte. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. **4.9. Surdosage** : Il n'y a aucune expérience de surdosage avec Elaprased. **5. Propriétés pharmacologiques** : **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Autres produits à visée digestive et métabolique – enzymes, code ATC : A16AB09. Mécanisme d'action : Le syndrome de Hunter est une affection liée au chromosome X due à un déficit en iduronate-2-sulfatase (enzyme lysosomale). L'iduronate-2-sulfatase joue un rôle dans le catabolisme du dermatane sulfate et de l'héparane sulfate (glycosaminoglycanes – GAG) en clivant les portions sulfate liées à l'oligosaccharide. Du fait de l'absence ou du déficit de l'iduronate-2-sulfatase chez les patients atteints du syndrome de Hunter, les glycosaminoglycanes s'accumulent progressivement dans les cellules, conduisant à un engorgement cellulaire, une organomégalie, une destruction des tissus et un dysfonctionnement des fonctions organiques. L'idursulfase est une forme purifiée de l'enzyme lysosomale iduronate-2-sulfatase. Elle est produite à partir d'une lignée cellulaire humaine lui conférant un profil de glycosylation humaine analogue à celui de l'enzyme produite naturellement. L'idursulfase est sécrétée sous la forme d'une glycoprotéine de 525 acides aminés contenant 8 sites de glycosylation N-liés occupés par des chaînes d'oligosaccharides de type complexe, hybride et riche en mannose. L'idursulfase a un poids moléculaire d'environ 76 kD. Le traitement par l'idursulfase par voie intraveineuse des patients atteints du syndrome de Hunter permet la capture de l'enzyme exogène dans les lysosomes cellulaires. Les résidus mannose-6-phosphate (M6P) des chaînes d'oligosaccharides permettent une liaison spécifique de l'enzyme aux récepteurs du M6P de la surface cellulaire, entraînant une internalisation cellulaire de l'enzyme, un ciblage vers les lysosomes intracellulaires et le catabolisme ultérieur des GAG accumulés. Efficacité et sécurité clinique : Le profil de sécurité et d'efficacité d'Elaprased a été établi au cours de trois études cliniques : deux études cliniques randomisées contrôlées contre placebo (TKT008 et TKT024) incluant des sujets adultes et pédiatriques de plus de 5 ans et une étude de tolérance ouverte (HGT-ELA-038) incluant des sujets pédiatriques âgés de 16 mois à 7,5 ans. Au total, 108 patients de sexe masculin atteints du syndrome de Hunter et présentant un large spectre de symptômes ont été inclus dans les deux études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo. Cent-six (106) patients ont poursuivi le traitement au cours de deux études d'extension en ouvert. *Étude TKT024* : Au cours d'une étude clinique randomisée de 52 semaines, en double aveugle, contrôlée contre placebo, 96 patients âgés de 5 à 31 ans ont reçu soit 0,5 mg/kg d'Elaprased chaque semaine (n=32) ou 0,5 mg/kg d'Elaprased tous les 15 jours (n=32), soit le placebo (n=32). L'étude incluait des patients en déficit d'activité enzymatique iduronate-2-sulfatase documenté, avec un pourcentage de CVF prédite <80% et présentant un large spectre de degrés de sévérité de l'affection. Le critère primaire d'efficacité était un score polyvalent à deux composantes basé sur la somme des rangs des variations observées entre la baseline et la fin de l'étude dans la distance parcourue à pied pendant six minutes (test de

marche de 6 minutes, également connu sous le nom de 6MWT) comme mesure de l'endurance et dans le pourcentage (%) de la capacité vitale forcée (CVF) prédite comme mesure de la fonction pulmonaire. Ce critère d'évaluation a montré une différence significative entre les patients sous placebo et les patients traités chaque semaine ($p=0,0049$). Des analyses supplémentaires du bénéfice clinique ont été menées sur chacune des composantes du critère principal d'évaluation polyvalent, sur les variations absolues en CVF, sur les variations des taux urinaires en GAG, sur les volumes du foie et de la rate, sur la mesure du volume expiratoire forcé sur 1 seconde (FEV1) et sur les variations de la masse ventriculaire gauche (MVG). Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Résultats de l'étude clinique pivot menée avec la dose de 0,5 mg/kg par semaine (étude TKT024).

Critère d'évaluation	52 semaines de traitement 0,5 mg/kg par semaine			
	Pondération marginale (marge observée) Moyenne (erreur-type)		Différence moyenne entre les sujets sous traitement et les sujets sous placebo (erreur-type)	Valeur <i>P</i> (par rapport au Placebo)
	Idursulfase	Placebo		
Polyvalent (6MWT et CVF en %)	74,5 (4,5)	55,5 (4,5)	19,0 (6,5)	0,0049
6MWT (m)	43,3 (9,6)	8,2 (9,6)	35,1 (13,7)	0,0131
CVF prédite (%)	4,2 (1,6)	-0,04,(1,6)	4,3 (2,3)	0,0650
CVF volume absolu (L)	0,23 (0,04)	0,05 (0,04)	0,19 (0,06)	0,0011
Concentrations urinaires en GAG (μg GAG/mg de créatinine)	-223,3 (20,7)	52,23 (20,7)	-275,5 (30,1)	<0,0001
Variation du volume hépatique (%)	-25,7 (1,5)	-0,5 (1,6)	-25,2 (2,2)	<0,0001
Variation du volume de la rate (%)	-25,5 (3,3)	7,7 (3,4)	-33,2 (4,8)	<0,0001

Un total de 11 patients sur les 31 patients (36 %) appartenant au groupe sous traitement hebdomadaire contre 5 patients sur les 31 patients (16 %) appartenant au groupe sous placebo ont montré une augmentation du FEV1 d'au moins 0,02 l avant ou au terme de l'étude. Ce résultat indique une amélioration dose-dépendante de l'obstruction des voies respiratoires. Les patients appartenant au groupe sous traitement hebdomadaire ont montré une amélioration moyenne cliniquement significative de 15 % du FEV1 au terme de l'étude. Les concentrations urinaires en GAG ont été normalisées en dessous de la limite supérieure à la normale (définie comme étant tant de 126,6 μg de GAG/mg de créatinine) chez 50 % des patients recevant le traitement de manière hebdomadaire. Sur les 25 patients présentant un foie anormalement volumineux à la baseline dans le groupe sous traitement hebdomadaire, 80 % d'entre eux (20 patients) ont montré une réduction de leur volume hépatique jusqu'à des valeurs normales au terme de l'étude. Sur les 9 patients inclus dans le groupe sous traitement hebdomadaire et présentant une rate anormalement volumineuse à la baseline, 3 ont montré

une normalisation du volume de leur rate au terme de l'étude. Approximativement la moitié des patients appartenant au groupe sous traitement hebdomadaire (15 sur 32 ; 47 %) souffrait d'une hypertrophie ventriculaire gauche à la baseline (définie lorsque l'indice de MVG >103 g/m²). Six (6) d'entre eux (40 %) ont montré une normalisation du MVG au terme de l'étude. Au cours de la phase d'extension de cette étude (TKT024EXT), tous les patients ont reçu une dose hebdomadaire d'idursulfase sur une période allant jusqu'à 3,2 ans. Parmi les patients initialement sous idursulfase une fois par semaine au cours de l'étude TKT024, la meilleure distance parcourue au 6MWT moyenne a été observée au Mois 20 et le meilleur pourcentage de la CVF prédite moyenne a été observé au Mois 16. Parmi tous les patients, des augmentations moyennes statistiquement significatives par rapport aux valeurs initiales (phase initiale de l'étude TKT024 pour les patients sous idursulfase et Semaine 53 pour les patients sous placebo) ont été observées pour la distance parcourue au 6MWT pour la majorité des mesures effectuées, avec des augmentations significatives moyennes et en pourcentage comprises entre 13,7 m et 41,5 m (maximum observé au Mois 20) et entre 6,4 % et 13,3 % (maximum observé au Mois 24) respectivement. Pour la plupart des mesures effectuées, les patients de l'étude TKT024 initialement sous traitement hebdomadaire ont davantage amélioré leur distance parcourue que les patients des 2 autres groupes de traitement. Parmi tous les patients, le pourcentage moyen de la CVF prédite a augmenté significativement au Mois 16, bien qu'au Mois 36, il ait été similaire à la valeur initiale. Les patients présentant les plus sévères insuffisances pulmonaires à la phase initiale (mesurées par le % de la CVF prédite) avaient tendance à présenter le moins d'amélioration. Une augmentation statistiquement significative par rapport à la phase initiale du volume absolu de la CVF a été observée au cours de la plupart des visites pour tous les groupes de traitement et pour chacun des groupes de traitement de l'étude TKT024 antérieure. Une évolution moyenne de 0,07 l à 0,31 l et un pourcentage compris entre 6,3 % et 25,5 % (maximum observé au Mois 30) ont été observés. L'évolution des valeurs moyennes et des pourcentages par rapport aux valeurs initiales était plus importante dans le groupe de patients issus de l'étude TKT024 ayant reçu une dose hebdomadaire, et ce, tout au long des mesures effectuées. Au cours de leur visite finale, 21 patients sur les 31 issus du groupe TKT024 sous dose hebdomadaire, 24 sur les 32 issus du groupe TKT024 sous traitement une semaine sur deux et 18 sur les 31 du groupe sous placebo de l'étude TKT024 ont présenté une concentration urinaire finale en GAG normalisée et inférieure à la limite haute de la normale. Une variation des concentrations en GAG urinaires constituait le signe plus précoce d'amélioration clinique par traitement à l'idursulfase et les diminutions les plus fortes de GAG urinaires ont été observées au cours des 4 premiers mois de traitement dans tous les groupes de traitement. L'évolution entre les Mois 4 et 36 était minime. Plus les taux de GAG urinaires étaient élevés à la phase initiale, plus leur diminution était importante avec le traitement par idursulfase. Les diminutions des volumes hépatique et splénique observées à la fin de l'étude TKT024 (Semaine 53) ont été maintenues au cours de la phase d'extension (TKT024EXT) chez tous les patients et ce, quel que soit le traitement précédemment attribué. Le volume hépatique était normalisé avant le Mois 24 pour 73 % des patients (52 sur 71) présentant une hépatomégalie à la phase initiale. En outre, le volume hépatique moyen avait diminué jusqu'à son point quasi-maximum au Mois 8 chez tous les patients préalablement traités, avec une légère augmentation au Mois 36. Les diminutions du volume hépatique moyen ont été observées quels que soient l'âge, la sévérité de la maladie et le statut en anticorps IgG ou en anticorps neutralisants. Le volume splénique était normalisé aux Mois 12 et 24 pour 9,7 % des patients atteints de splénomégalie issus du groupe TKT024 sous traitement hebdomadaire. L'IMVG cardiaque moyen est resté stable au cours des 36 mois de traitement par idursulfase pour chacun des groupes sous traitement de l'étude TKT024. Une analyse post-hoc des données d'immunogénicité des études TKT024 et TKT024EXT (voir rubrique 4.8) a montré que les patients présentaient soit une mutation faux-sens, soit un décalage du cadre de lecture/

une mutation non-sens. Après 105 semaines d'exposition à l'idursulfase, ni le statut en anticorps, ni le génotype n'ont eu d'influence sur les réductions des volumes hépatiques et spléniques ni sur les résultats du test de marche de 6 minutes ou sur la mesure de la capacité vitale forcée. La diminution de l'excrétion urinaire des GAG était inférieure chez les patients testés positifs en anticorps par rapport aux patients testés négatifs. Les effets à plus long terme de la production d'anticorps sur les résultats cliniques n'ont pas été établis. *Étude HGT-ELA-038* : C'était une étude multicentrique, à bras unique, en ouvert, de l'idursulfase en perfusion chez des patients de sexe masculin atteints du syndrome de Hunter âgés de 16 mois à 7,5 ans. Le traitement par l'idursulfase a entraîné une diminution allant jusqu'à 60 % des glycosaminoglycanes urinaires et des volumes hépatique et splénique (résultats comparables à ceux obtenus au cours de l'étude TKT024). Les diminutions observées ont été décrites à partir de la semaine 18 et ont pu être observées jusqu'à la semaine 53. Les patients ayant développé un titre en anticorps élevé ont moins bien répondu à l'idursulfase, tel qu'attesté par les glycosaminoglycanes urinaires et les volumes hépatique et splénique. *Analyses génotypiques des patients dans l'étude HGT-ELA-038* : Les patients ont été répartis en trois groupes : mutations faux-sens (13), délétion totale/grand réarrangement (8) et décalage du cadre de lecture/mutation d'un site d'épissage (5). Un patient est resté non classé/sans classification possible. Les patients du groupe délétion totale/grand réarrangement ont présenté plus fréquemment un titre élevé en anticorps et en anticorps neutralisants dirigés contre l'idursulfase et présentaient plus volontiers une réponse atténuée à au médicament. Il n'a pas été possible, toutefois, d'anticiper un résultat clinique individuel précis sur la seule base de la réponse en anticorps ou du génotype des patients. Il n'existe aucune donnée clinique montrant un bénéfice en termes de manifestations neurologiques de la maladie. Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques : L'idursulfase est impliquée dans des mécanismes mettant en jeu des récepteurs sélectifs impliquant la liaison aux récepteurs du mannose 6-phosphate. Lors de son internalisation dans les cellules, l'idursulfase se localise dans les lysosomes cellulaires, entraînant une distribution limitée de la protéine. La dégradation de l'idursulfase est obtenue par des mécanismes d'hydrolyse protéique généralement bien connus et entraîne la production de petits peptides et d'acides aminés. De ce fait, il est improbable qu'une insuffisance rénale ou hépatique ait une incidence sur la pharmacocinétique de l'idursulfase. Les paramètres de pharmacocinétique mesurés au cours de la première perfusion à la Semaine 1 des études TKT024 (bras dose hebdomadaire de 0,5 mg/kg) et HGT-ELA-038 sont présentés dans les tableaux suivants en fonction de l'âge et du poids corporel.

Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques à la Semaine 1 des études TKT024 et HGT-ELA-038 en fonction de l'âge

	Etude			
	HGT-ELA-038	TKT024		
Âge (années)	1,4 à 7,5 (n=27)	5 à 11 (n=11)	12 à 18 (n=8)	> 18 (n=9)
C _{max} (µg/mL) Moyenne ± σ	1,3 ± 0,8	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,9 ± 0,5
ASC _{0-∞} (min*µg/mL) Moyenne ± σ	224,3 ± 76,9	238 ± 103,7	196 ± 40,5	262 ± 74,5

CL (ml/min/kg) Moyenne ± σ	2,4 ± 0,7	2,7 ± 1,3	2,8 ± 0,7	2,2 ± 0,7
V _{ss} (ml/kg) Moyenne ± σ	394 ± 423	217 ± 109	184 ± 38	169 ± 32

Les patients des études TKT024 et HGT-ELA-038 ont également été répartis en cinq groupes en fonction du poids corporel, comme le montre le tableau suivant :

Tableau 4. Paramètres pharmacocinétiques à la Semaine 1 des études TKT024 et HGT-ELA-038 en fonction du poids corporel

Poids (kg)	<20 (n=17)	≥20 et >30 (n=18)	≥30 et >40 (n=9)	≥40 et >50 (n=5)	≥50 (n=6)
C _{max} (µg/mL) Moyenne ± σ	1,2 ± 0,3	1,5 ± 1,0	1,7 ± 0,4	3 1,7 ± 0,7	1,7 ± 0,7
ASC _{0-∞} (min*µg/mL)	206,2 ± 33,9	234,3 ± 103,0	231,1 ± 681,0	260,2 ± 113,8	251,3 ± 86,2
CL (ml/min/kg) Moyenne ± σ	2,5 ± 0,5	2,6 ± 1,1	2,4 ± 0,6	2,4 ± 1,0	2,4 ± 1,1
V _{ss} (ml/kg)	321 ± 105	397 ± 528	171 ± 52	160 ± 59	181 ± 34

Un volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) plus élevé a été observé dans les groupes de poids les plus faibles. Globalement, aucune relation apparente entre l'exposition systémique ou la clairance de l'idursulfase et l'âge ou le poids corporel n'a été mise en évidence. **5.3. Données de sécurité préclinique :** Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie à dose unique, toxicologie en administration répétée, des fonctions de reproduction et de développement et de la fertilité mâle n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal. Les études chez l'animal ont mis en évidence une excrétion de l'idursulfase dans le lait maternel. **6. Données pharmaceutiques :** **6.1. Liste des excipients :** Polysorbate 20, chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, phosphate monosodique monohydraté, eau pour préparations injectables. **6.2. Incompatibilités :** Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. **6.3. Durée de conservation :** 3 ans. On a montré que la stabilité chimique et physique du produit dilué est de 8 heures à 25°C. **Après dilution :** Du point de vue de la sécurité microbiologique, le produit dilué doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, l'utilisateur devient responsable de l'estimation de la durée et des conditions de conservation du produit. Sa conservation ne devra cependant pas excéder les 24 heures entre 2 et 8°C. **6.4. Précautions particulières de conservation :** À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) Ne pas congeler. Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Flacon de 5 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc butyle recouvert de résine fluorée) scellé par un opercule muni d'une capsule bleue de type flip-off. Chaque flacon contient 3 ml de solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 flacon. **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Chaque flacon d'Elaprase est destiné à une administration unique et contient 6 mg d'idursulfase dans 3 ml de solution. Elaprase s'utilise en perfusion intraveineuse : il doit être dilué dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) avant emploi. Il est recommandé d'administrer le volume total de la perfusion en utilisant un filtre en ligne de 0,2 µm. Elaprase ne doit pas être administré avec d'autres médicaments dans la

même tubulure de perfusion. - Le nombre de flacons à diluer doit être déterminé en fonction du poids du patient et de la dose recommandée de 0,5 mg/kg. - La solution dans les flacons ne doit pas être utilisée en cas de décoloration ou de présence de particules. Ne pas agiter la solution - Le volume d'Elaprase calculé doit être prélevé à partir du nombre approprié de flacons. - Le volume total nécessaire d'Elaprase doit être dilué dans 100 ml d'une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 9 mg/ml (0,9 %). Il est impératif de s'assurer de la stérilité des solutions reconstituées car Elaprase ne contient ni conservateur ni agent bactériostatique. Respecter les conditions d'asepsie. Après dilution, mélanger doucement la solution. Ne pas agiter. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Shire Human Genetic Therapies AB, Vasagatan 7, 111 20 Stockholm, Suède. **8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :** 34009 570 563 3 9 – Elaprase 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion; flacon en verre de 3 ml. **9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation :** 10/01/2007 –09/09/2016. **10. Date de mise à jour du texte :** Juin 2018. **Conditions de prescriptions et de délivrance :** Liste I. Réservé à l'usage hospitalier. Inscrit sur la liste T2A hors GHS. - Agrément collectivités • **PFHT (Juillet2016) :** 2705,625 €. **Exploitant :** SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris.

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr. Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en oeuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en oeuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique. Elaprase -ML020818 – EXA/FR//1138