Alpha alglucosidase PHARMACOCINÉTIQUE

Forme infantile de la maladie de Pompe

Dans un essai pivot incluant 18 patients, la pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a été évaluée chez 15 patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (tous âgés de moins de 6 mois au début du traitement) qui ont reçu des doses de 20 mg/kg ou de 40 mg/kg d'alpha alglucosidase en perfusion de respectivement 4 à 6,5 heures. Les propriétés pharmacocinétiques ont été proportionnelles à la dose et n'ont pas varié dans le temps. Après la première et la sixième perfusion de Alpha alglucosidase, les concentrations plasmatiques maximales moyennes (Cmax) ont été comprises entre 178,2 et 263,7 µg/ml pour les deux posologies, respectivement de 20 mg/kg et de 40 mg/kg. L'aire moyenne sous la courbe concentration plasmatique-temps (AUCinfini) a été comprise entre 977,5 et 1 872,5 µg.h/ml pour les posologies de 20 mg/kg et de 40 mg/kg. La clairance plasmatique moyenne (CL) a été de 21,4 ml/h/kg et le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre (Vss) a été de 66,2 ml/kg pour les deux posologies avec une faible variabilité entre sujets, respectivement 15 % et 11 %. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne (t1/2) a été de 2,75 heures pour les deux groupes posologiques.
La pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a aussi été évaluée dans un essai distinct sur 21 patients atteints de la forme infantile de la maladie de Pompe (tous âgés de 6 mois à 3,5 ans au début du traitement) qui ont reçu des doses de 20 mg/kg d'alpha alglucosidase. Chez 12 patients dont les données sont disponibles, les valeurs AUCinfini et Cmax ont été environ équivalentes à celles observées pour le groupe posologique à 20 mg/kg de l'essai pivot. La t1/2 d'approximativement 2 à 3 heures a aussi été similaire dans ce groupe de patients.

Forme tardive de la maladie de Pompe

La pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a été évaluée dans un essai chez 5 patients atteints de la maladie de Pompe d'apparition tardive âgés de 6 à 15 ans qui ont reçu 20 mg/kg d'alpha alglucosidase une fois toutes les 2 semaines. Il n'y a pas eu de différence dans le profil pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase chez ces jeunes patients atteints de la forme tardive de la maladie comparée à celui de patients atteints de la forme infantile de la maladie.
La pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase a été étudiée dans le cadre d'une analyse de population de 32 patients atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, âgés de 21 à 70 ans, participant à l'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée versus placebo, et ayant reçu 20 mg/kg de Alpha alglucosidase une fois toutes les deux semaines. Les valeurs AUC et Cmax étaient similaires aux visites des semaines 0, 12 et 52, indiquant que la pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase n'était pas tempsdépendant (Tableau 5).
Tableau 5 : Pharmacocinétique de l'alpha alglucosidase après administration d'une dose unique et après 12 et 52 semaines de traitement

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Paramètre  | Semaine 0  | Semaine 12  | Semaine 52  |
| Cmax (µg/ml)  | 385 ± 106  | 349 ± 79  | 370 ± 88  |
| AUCinfini (µg.h/ml)  | 2672 ± 1140  | 2387 ± 555  | 2700 ± 1000  |
| CL (ml/h/kg)  | 8,1 ± 1,8  | 8,9 ± 2,3  | 8,2 ± 2,4  |
| Vss (ml/kg)  | 904 ± 1158  | 919 ± 1154  | 896 ± 1154  |
| Demi-vie (h)  | 2,4 ± 0,4  | 2,4 ± 0,3  | 2,5 ± 0,4  |

Rien ne permet d'affirmer que les anticorps IgG anti-alpha alglucosidase ont affecté la pharmacocinétique. Une clairance moyenne supérieure, une AUC moyenne inférieure et une Cmax moyenne inférieure ont été observées chez 5 patients testés positifs à l'inhibition de l'absorption cellulaire de l'enzyme. Toutefois, il n'existe aucun rapport apparent entre l'inhibition de l'absorption et les critères co-primaires d'efficacité (cf "[Mises en garde, Précautions d'emploi](#d34889e117)").