

安全性信息包

美而赞® (注射用阿糖苷酶 α)

美而赞® 给药、临床风险管理和免疫学试验医疗保健专业人员指南

我们鼓励您通过国家报告系统报告任何可疑不良反应,并鼓励所有庞贝病患者进行注册登记。

版本 CH V1.1 – 2017 年 4 月 (EU V8.2 - 2014 年 12 月)

目录

缩略语	1
概述.....	2
1 与美而赞有关的风险描述.....	5
1.1 包括超敏反应和速发过敏反应在内的输注相关反应.....	5
1.2 免疫介导反应	6
1.3 免疫原性	7
1.3.1 抗 rhGAA IgG 抗体，包括抑制性抗体。	7
1.3.2 抗-rhGAA IgE 抗体	8
1.4 与合用免疫调节剂有关的风险.....	8
1.5 体液过多相关性急性心肺衰竭.....	8
2 已识别风险的临床管理 (2,8-14)	9
2.1 预输液阶段.....	9
2.2 美而赞输液阶段.....	9
2.2.1 推荐输注速率.....	9
2.2.2 轻度或中度反应 (2,8,9).....	9
2.2.3 重度反应：超敏反应/速发过敏反应，包括速发过敏反应性休克和 IgE 介导的超敏反应(9,10,14)	11
2.3 输液后观察	13
3 检验.....	14
3.1 描述(表 4)。	14
3.1.1 免疫监视项目：IgG 抗体检测，包括抑制性抗体。	14
3.1.2 输液反应的免疫学检测：IgE，补体激活和血清纤维蛋白溶酶检测	14
3.1.3 皮肤试验(11,12)	15
3.1.4 循环免疫复合物检测.....	15
3.2 检验程序	16
4 报告的可疑反应.....	18
5 妊娠期&哺乳期.....	18
6 庞贝病登记.....	18
7 参考文献	18
8 附录	21
附录 1：美而赞输液的制备	21
附录 2：美而赞给药.....	23
附录 3：美而赞的储存	24

缩略语

CRIM	交叉反应免疫物质
ERT	酶替代疗法
GAA	酸性 α 葡萄糖苷酶
HCP	医疗保健专业人员
IAR	输注相关反应
IM	肌肉注射
IV	静脉注射
rhGAA	重组人酸性 α -葡萄糖苷酶
SIP	安全性信息包

安全性信息包的目的

美而赞(注射用阿糖苷酶 α , 英文名 Myozyme)安全性信息包(Safety Information Packet, SIP)是提供给参与管理使用美而赞治疗庞贝病患者的医生的辅助教材。必要时治疗医生可将这份材料提供给其他参与疾病管理的医疗保健专业人员(Health care professional, HCP)(药剂师, 非专科医师, 过敏症专科医师, 护士)。SIP 的主要目的是:

1. 尽量减少与美而赞治疗相关的已知风险。
2. 就这些风险的临床管理为 HCP 提供指导。
3. 指导 HCP 进行免疫学检测, 这将有助于进一步描述输液相关反应(Infusion related reaction, IAR)和超敏反应的可能机制。

该 SIP 还就免疫学检测样本的采集, 处理和运输提供建议和说明。

美而赞和庞贝病

庞贝病是一种由于酸性 α 葡萄糖苷酶(Acid α -glucosidase, GAA)缺乏导致的溶酶体贮积症, GAA 能够降解溶酶体糖原生成葡萄糖。GAA 缺乏导致糖原贮积, 进而使溶酶体破裂, 最终导致多种身体组织尤其是肌纤维出现细胞功能障碍。

美而赞含有活性成分阿糖苷酶 α (重组人酸性 α -葡萄糖苷酶[Recombinant human acid alfa-glucosidase, rhGAA])。美而赞适用于确诊庞贝病(酸性 α -葡萄糖苷酶缺乏症)患者进行长期酶替代疗法(Enzyme Replacement Therapy, ERT)。美而赞适用于成人和所有年龄段的儿童患者。美而赞的推荐剂量为 20 mg/kg 体重, 每两周给药一次。

已识别的风险描述

已识别出下列与美而赞给药有关的风险(参见第 1 节):



该 SIP 提供了一份有关美而赞输液相关已识别风险的完整描述, 还提供了不良反应临床管理指南(参见第 2 节)。

免疫学检测

赛诺菲公司建立了一个美而赞上市后免疫监测项目, 以确定美而赞的抗体形成程度及其可能有的临床影响(参见第 3.1 节)。

- 积极鼓励患者第一次输注前进行基线血清样本采集。
- 建议患者定期监测 IgG 抗体(关于 IgG 监测，更多信息请参阅产品说明书)。
- 对提示过敏反应的中度至重度或复发 IAR 患者，强烈建议治疗医生采集样本进行 IgE、补体激活和纤维蛋白溶酶检测。

SIP 就如何获取样本采集箱提供建议和完整说明，以便于血样的采集、处理、包装和运送至赛诺菲临床免疫学部；这项服务是免费的(参见 3.2 节)。

关于美而赞治疗或治疗过程中的检验相关问题，请联系赛诺菲。

联系方式

- 关于报告与使用美而赞有关的不良事件和/或使用过程中发生的妊娠及产品质量问题以及咨询美而赞检验相关问题及有关庞贝病或美而赞的更多医学信息：
请拨打赛诺菲产品服务热线：800(400)-820-8884

1 与美而赞有关的风险描述

已识别的美而赞(注射用阿糖苷酶 α)治疗安全性风险包括输注相关反应(IAR)，包括超敏反应和危及生命的速发过敏反应性休克和/或心脏停搏、由免疫介导的反应、免疫应答和与体液过剩相关的急性心肺衰竭。

1.1 包括超敏反应和速发过敏反应在内的输注相关反应

输注相关反应定义为在输注过程中或是在输注给药后几小时内出现，且评估为与使用药品(美而赞)存在潜在因果关系的任何不良事件。根据报告者意见，在输注给药结束阶段之后出现的相关事件可能被认为是输注相关反应。IAR 的确切机制尚不完全清楚。表 1 列出了一份潜在机制列表(1,2):

表 1. IARs 的潜在机制包括超敏反应和速发过敏反应。

- IgE 介导
- IgG 介导的补体活化作用
- 机制不明的细胞因子释放
- 非特异性免疫原性机制
- 组胺释放药物对肥大细胞的直接刺激作用

在临床试验中，使用美而赞治疗(52 周期间)的婴儿型患者的 IARs 发生率约为 50%，迟发型患者为 28%(18 个月期间)。考虑到重组人体蛋白免疫应答的临床情况，预期可出现 IAR。虽然大部分不良反应被评估为轻度至中度，但其中一些为重度不良反应。在临床试验和商业环境下，有些患者在美而赞输液期间出现需要生命支持治疗的速发过敏反应性休克和/或心脏停搏。不良反应通常在开始输注给药后不久出现。患者主要集中在出现以下体征和症状，主要为呼吸系统反应、心血管系统反应、水肿和/或皮肤反应(表 2)。

表 2. 观察到的超敏反应/速发过敏反应的体征和症状

呼吸系统	心血管系统	皮肤	神经系统	全身性疾病及给药部位各种反应
支气管痉挛	心脏停搏	荨麻疹	头晕	发热
哮鸣	低血压	皮疹	躁动	恶心
呼吸停止	心动过缓	红斑	头痛	外周发冷
呼吸窘迫	心动过速	多汗	感觉错乱	发热感
呼吸暂停	发绀			胸部不适
喘鸣	血管收缩			胸痛
呼吸困难	苍白			面部水肿
血氧饱和度降低	潮红			外周水肿
咽喉紧缩感	高血压			血管性水肿

此外，在一些使用美而赞治疗的患者中观察到输液后经常出现一些反应，通常持续几天，包括流感样疾病或如发热，寒战，肌痛，关节痛，疼痛或疲乏等一系列事件。

发生 IARs(尤其是速发过敏反应)的患者，重新使用美而赞时应慎重。更多信息以及输注给药处理指南，请参见第 2 节。关于美而赞制备、给药和储存的更多信息，请分别参见附录 1, 2 和 3。

表 3 列出了一份 IARs 并发症风险增加的患者列表。

表 3. IARs 相关并发症风险增加的患者。

<ul style="list-style-type: none"> ● 患有急性基础发热性疾病的患者。 ● 重度庞贝病患者(可能存在心功能和呼吸功能障碍，这可能使得患者出现输注相关反应重度并发症的风险更高)。 ● 出现抗美而赞的 IgE 抗体的患者(出现速发过敏反应和重度超敏反应的风险更高)。 ● 接受更快美而赞输注速率给药的患者。 ● 出现 IgG 抗体滴度升高的婴儿型庞贝病患者。 ● 既往出现过 IARs 的患者。 ● 暂时中断美而赞治疗的患者(例如妊娠期间)。

1.2 免疫介导反应

在一些使用美而赞治疗的患者中报告了重度皮肤和全身性免疫介导反应 (<1/100 至 ≥1/1000)。免疫介导反应的潜在机制包括中等大小的循环免疫复合物在组织和血管内皮中沉积，引发炎症反应，从而引起一系列不同临床症状和体征，如肾小球肾炎，血尿，蛋白尿，丘疹样皮疹，紫癜样皮疹，关节炎，浆膜炎和血管炎(3,4)。

反应呈自限性，通常在抗原输注 7-10 天内出现，开始时出现一些流感样症状，例如发热、肌

痛、关节痛和皮疹。7 至 28 天后临床症状恢复通常较明显。

已报告美而赞可引起重度皮肤反应，包括溃疡性和坏死性皮肤病变，可能由免疫介导。1 例患者的皮肤活检结果显示损伤处有抗 rhGAA 抗体沉积。

已观察到美而赞可引起全身性免疫介导反应，包括可能的 III 型免疫复合物介导的反应。这些反应发生在美而赞输注开始数周至 3 年后。

在少数使用美而赞治疗的庞贝病患者中观察到肾病综合征，这些患者具有较高的 IgG 抗体滴度($\geq 102,400$)。在这些患者中，肾脏组织活检显示免疫复合物沉积。中断治疗后，患者病情改善。

建议： 建议高水平 IgG 抗体滴度患者定期接受尿液分析检查。

应监测患者全身性免疫介导反应的进展情况。如果出现免疫介导反应，则应考虑中止美而赞给药，并启动适当的医疗措施。应当谨慎考虑患者出现免疫介导反应后再次给予美而赞的风险和益处。一些患者成功接受再次给药，并且在密切临床监测下继续接受美而赞治疗。

1.3 免疫原性

作为一种治疗蛋白，美而赞具有诱发免疫应答的可能性，包括生成抗重组人酸性 α -葡萄糖苷酶抗体(抗 rhGAA IgG 抗体和抗 rhGAA IgE 抗体)(5)。

1.3.1 抗 rhGAA IgG 抗体，包括抑制性抗体。

在临床研究中，大部分婴儿型和晚发型庞贝病患者通常在开始治疗 3 个月内形成抗阿糖苷酶 α 的 IgG 抗体 (6,7)。在商业环境中，接受治疗出现抗-rhGAA IgG 抗体的患者比例相似。观察到婴儿型患者使用高剂量(40 mg/kg) 美而赞治疗时倾向于形成更高的 IgG 抗体滴度，并更可能发生 IAR。

建议： 定期监测患者的 IgG 抗体生成情况。

我们观察到，一些 IgG 抗体滴度高并维持高滴度的患者，包括交叉反应免疫物质(Cross Reactive Immunologic Material, CRIM)阴性患者(蛋白印迹分析未检测到内源性 GAA 蛋白的患者)，可能出现美而赞临床治疗疗效降低。这些患者的较差临床反应可能是由多种原因造成的。

在临床试验和/或上市后背景下，一些使用美而赞治疗的患者的酶活性抑制和/或摄取试验呈阳性。其在体外抑制中的临床相关性尚不明确。摄取抑制作用阳性患者的 IgG 抗体浓度水平高于婴儿型和晚发型患者研究中的摄取抑制作用阴性的患者浓度水平。截至目前，尚未建立抑制作用情况和不良事件之间的关系。抑制性抗体的生成对美而赞的长期安全性和有效性的影响尚不完全清楚。

有关 IgG 和抑制性抗体检测请参阅第 3.1.1 节。

1.3.2 抗-rhGAA IgE 抗体

在临床试验中和上市后背景下对一些接受美而赞治疗的患者进行评估，检测到其 α -葡萄糖苷酶特异性 IgE 抗体呈阳性，其中一些患者出现了速发过敏反应。

通常对提示存在超敏反应的中度或重度或复发性输注相关反应进行试验。一些患者也接受了皮肤试验检测，该方法检测 IgE 抗体更为敏感。所有患者均从过敏反应中完全康复。一些患者成功接受再次给药并继续使用美而赞，但初始剂量较低且输注给药的速率较慢(依据脱敏指南)，并在密切临床监测下继续接受治疗。出现抗 α -葡萄糖苷酶 IgE 抗体的患者发生 IAR 和/或速发过敏反应的风险更高。

建议：对形成 IgE 抗体的患者，应在美而赞给药期间进行更密切的监测，因为此类患者发生 IAR 和/或速发过敏反应的风险较高。

1.4 与合用免疫调节剂有关的风险

由于疾病对呼吸肌的渐进影响，庞贝病患者有呼吸道感染风险。在实验背景下给予少数患者免疫抑制剂，以试图减少或阻止抗 α -葡萄糖苷酶抗体生成。观察到其中一些患者出现致死性和危及生命的呼吸道感染。因此，庞贝病治疗患者同时使用免疫抑制剂可能会进一步增加严重呼吸道感染的风险，建议用药应谨慎。

1.5 体液过多相关性急性心肺衰竭

原患心脏肥大的婴儿型患者存在该风险。原患急性疾病患者在接受美而赞输注给药时出现急性心肺衰竭的风险更高。收到一些体液过多的报告。

在一些原患心脏肥大的婴儿型患者中，观察到其在接受美而赞治疗后直至 72 小时出现需进行插管及正性肌力支持治疗的急性心肺衰竭，其可能与美而赞静脉输注所致体液过剩有关。

要点

- 输液期间或输液后几小时内可能发生 IARs。已有超敏反应/速发过敏反应的报道，其中一些由 IgE 介导，通常于美而赞输液期间或输液后不久发生。
- 一些病例报告了免疫介导反应，包括重度皮肤和全身反应。
- 由于美而赞为一种治疗蛋白，因此存在免疫应答可能性。抗 α -葡萄糖苷酶 IgG 抗体通常在治疗开始后 3 个月内形成。
- 建议定期监测患者的 IgG 抗体生成情况。
- 对一些接受美而赞治疗的患者进行了评估，检测出其 α -葡萄糖苷酶特异性 IgE 抗体呈阳性，其中一些患者出现了速发过敏反应。
- 对形成 IgE 抗体的患者，应在美而赞给药期间进行更密切的监测，因为此类患者发生 IAR 和/或速发过敏反应的风险较高。

2.1 预输液阶段

在启动美而赞 (注射用阿糖苷酶 α)ERT 之前必须考虑庞贝病的复杂潜在基础疾病问题。原患有急性疾病患者在接受美而赞输注给药时似乎出现输注相关反应的风险更高。在开始美而赞给药前, 必须谨慎考虑患者的临床情况。在每次美而赞输注给药前, 必须对所有患者进行临床评估, 目的是排除任何急性或基础疾病。

应认真考虑长期反复使用糖皮质激素、抗组胺药物和退热药的短期和长期影响, 尤其对于儿童患者。对于这种治疗, 推荐剂量应符合产品说明书中的个体化原则。

既往出现 IgE 介导超敏反应的患者的预处理。

- **不建议既往出现 IgE 介导超敏反应的患者使用抗组胺药物作为预处理。**抗组胺药物会遮掩超敏反应的早期症状(皮肤反应), 使得进行输注给药的医护人员难以发现不良反应的早期体征, 因此无法及时减慢输注速率和/或采取其他干预措施。另外, 在显著释放组胺的病例中, 组胺释放后给予抗组胺药物或提前给药在处理速发过敏反应时并不是完全有效的(13)。
- 当患者存在速发过敏反应风险时, **暴露于 β 受体阻滞剂可能会加剧速发过敏反应, 其为相对禁忌症。** β -受体阻断剂也是肾上腺素给药时的相对禁忌症(10,11,14)。

2.2 美而赞输液阶段

任何建议仅可以作为指南使用。由治疗医生最终决定对个例患者的处理。

2.2.1 推荐输注速率

- 美而赞的推荐初始输注速率不超过 1 mg/kg/小时。患者对输注速率出现耐受后, 每 30 分钟可将输注速率加快 2 mg/kg/小时, 直至达到最大推荐输注速率 7 mg/kg/小时。在每一步骤结束时应获取患者生命体征。已经出现 IARs 的患者再次接受美而赞给药时应谨慎处理。
- 如果出现 IAR 与输注速率相关, 则建议采取下列输注速率逐步调整:
 - 减慢最大输注速率和/或
 - 延长每一输注速率持续时间 15-30 分钟

2.2.2 轻度或中度反应¹ (2,8,9)

- 减慢输注速率至一半的速度或暂停输注给药直至症状改善或消失。

¹ 这些定义只作为基于 CDISC SDTM 标准术语 v3.1.1 的指南。总体严重程度评估以主治医师判断为准:

轻度: 不良事件通常持续时间短暂, 可能只需要最小限度的治疗或治疗干预。这种不良事件一般不会影响平常的日常生活活动。

中度: 不良事件通常需要额外的特殊治疗干预才能缓解。这种不良事件会影响平常的日常生活活动, 导致身体不适, 但是不会存在给研究参与者造成明显或永久性伤害的风险

- 如果**症状消失**，恢复输注速率至出现 IAR(s)时的一半，持续 30 分钟，然后再加快输注速率 50%，持续 15-30 分钟。
- 如果**症状未再次出现**，则将输注速率恢复至出现 IAR(s)时的速度，并考虑逐步加快输注速率，直至最大输注速率。
- 尽管暂停输注，如果**症状持续存在**，则建议治疗医生在决定停止当天剩余输注之前，等待至少 30 分钟以上以明确 IAR 症状。

示例:

如果在 5 mg/kg/小时输注速率下，患者出现轻度或中度 IAR，则将输注速率减慢至 2.5 mg/kg/小时，或暂时停止输注给药，等待症状消失。

如果症状消失，则以 2.5 mg/kg/小时速率进行输注给药，持续 30 分钟。如果患者耐受情况良好，则将输注速率加快至 3.75 mg/kg/小时，持续至少 15-30 分钟。

如果患者耐受情况良好，则将输注速率加快至 5 mg/kg/小时，持续 15-30 分钟。

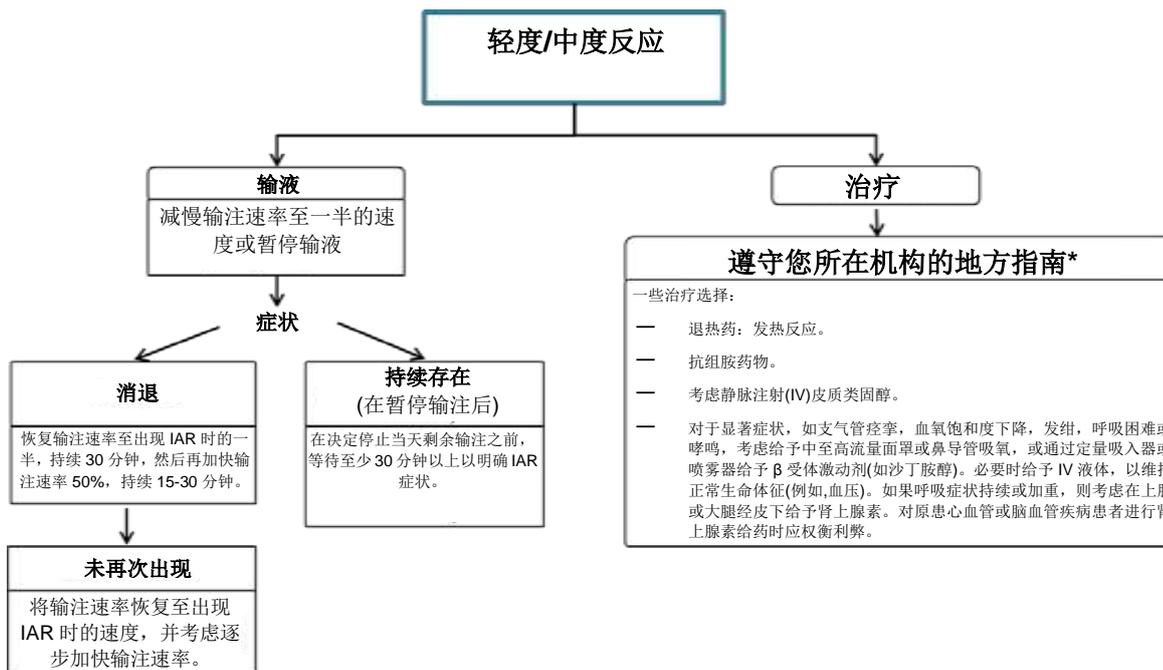
如果患者耐受情况良好，则再次将输注速率加快，至最大速率 7 mg/kg/小时，并且根据耐受情况以此速率进行剩余输注给药。

在每一步骤结束时应获取患者生命体征。

轻度至中度反应的治疗建议

- 对于发热反应给予解热药。
- 根据患者年龄给予适当的抗组胺药物[H1-阻滞剂]剂量]。
- 考虑静脉(IV)类固醇给药。
- 对于显著症状，如支气管痉挛，血氧饱和度下降，发绀，呼吸困难或哮鸣，考虑给予中至高流量面罩或鼻导管吸氧，或通过定量吸入器或喷雾器给予 β 受体兴奋剂(如沙丁胺醇)。
- 如果呼吸症状持续或加重，则考虑上肢或大腿经皮下肾上腺素给药。对原患心血管或脑血管疾病患者进行肾上腺素给药时应该权衡利弊。
- 必要时给予 IV 液体，以维持正常生命体征(例如，血压)。

图1.轻度至中度反应的临床管理



* 应权衡禁忌症和用药获益, 在出现危及生命的速发过敏反应时, 可能需要使用肾上腺素以拯救生命。

2.2.3 重度反应²: 超敏反应/速发过敏反应, 包括速发过敏反应性休克和 IgE 介导的超敏反应(9,10,14)

警告: 在接受美而赞输注给药患者中, 观察到了严重的超敏反应, 包括危及生命的速发过敏反应, 其中一些是由 IgE 介导的。在进行美而赞输注给药过程中, 一些患者出现了速发过敏反应性休克和/或心脏停搏, 需要采取生命支持治疗。美而赞给药时, 医疗支持措施, 包括心肺复苏设备应该齐全。

- 速发过敏反应通常是危及生命的, 并且通常在开始给药后几分钟内至几小时内急性发作。即使初始症状轻微, 应注意疾病进展为重度甚至是不可逆转结局的潜在可能性。因为存在出现重度超敏反应或速发过敏反应的潜在可能性, 所以进行美而赞给药时, 应该有适当的医疗支持措施, 包括随时准备好的心肺复苏设备。
- 尽早发现超敏反应或速发过敏反应的体征和症状有助于对患者进行有效治疗, 并预防可能会出现显著或不可逆转结局。
- 尽早发现过敏症状很重要, 因为这样就可以及时中断输注给药, 减慢输注速率和/或采取其他纠正干预治疗。
- 应当谨慎考虑患者出现速发过敏或重度超敏反应后再次给予美而赞的风险和益处。已有一些患者再次接受给药, 并在密切临床监测下继续接受美而赞给药。如果决定再次进行

² 这些定义只作为基于 CDISC SDTM 标准术语 v3.1.1 的指南。总体严重程度评估以主治医师判断为准:

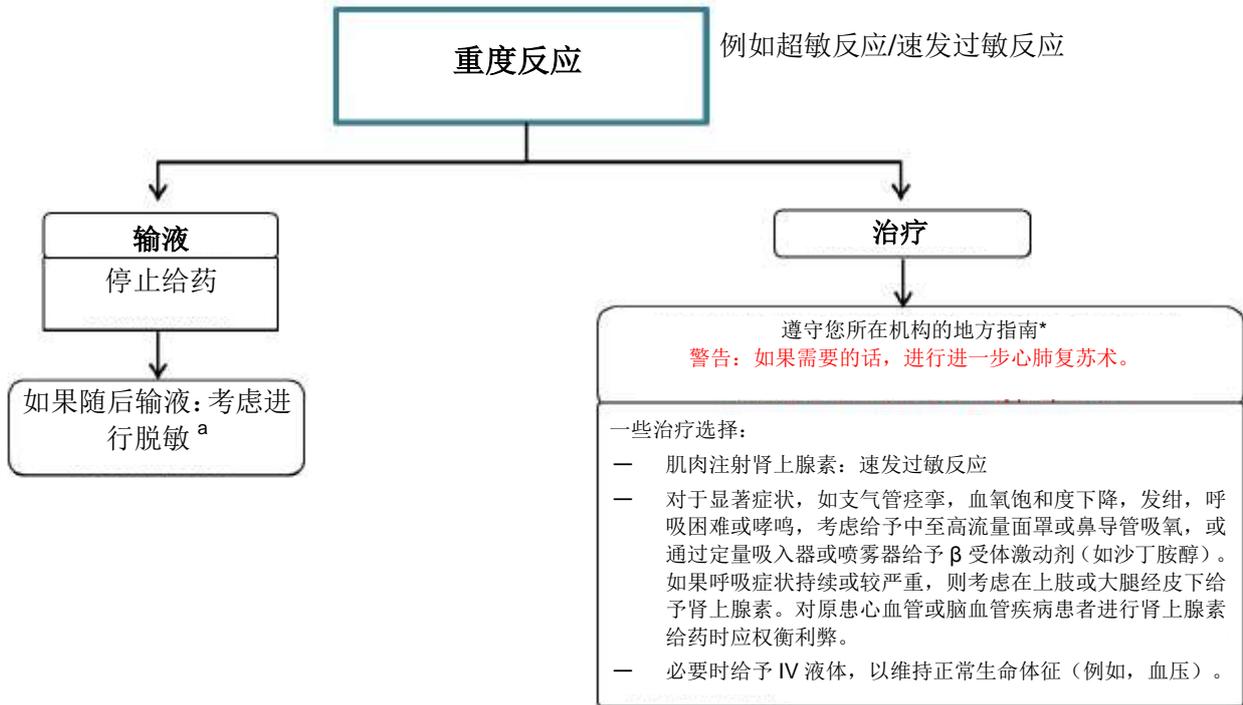
重度: 不良事件中断日常活动, 或显著影响临床状态, 或可能需要积极治疗干预。

给药，必须十分谨慎，随时准备好适当急救措施。

重度反应的治疗建议

- 应该考虑立即停止美而赞给药并采取适当治疗措施的情况，如下所述：
 - 对于出现危及生命的速发过敏反应患者应给予经上肢或大腿 IM 肾上腺素治疗，但应认真考虑使用肾上腺素的禁忌症。应权衡禁忌症和用药获益，因为在出现危及生命的速发过敏反应时，可能需要使用肾上腺素拯救生命。有关详细信息，请参阅肾上腺素的产品说明书。
 - 对于重要的症状，如支气管痉挛，血氧饱和度下降，发绀，呼吸困难或哮鸣，考虑给予中至高流量面罩或鼻导管吸氧，或通过定量吸入器或喷雾器给予 β 受体兴奋剂(如沙丁胺醇)。
 - 必要时给予静脉输注液体，以维持正常生命体征(例如，血压)。考虑给予静脉类固醇类药物。 α -肾上腺素能药物和无 β -肾上腺素能作用或 β -肾上腺素能作用轻微的升压药物，对肥厚型心肌病患者，应考虑使用该类物质以增强正性肌力作用并尽量减小心率变异性。
 - 如果需要的话，进行进一步心肺复苏术。
- 如果需要的话，对于既往出现 IgE 介导超敏反应的患者，之后的输注给药应同时给予脱敏措施(未采取预处理作用措施)。
- 脱敏措施的详细指导可在要求下提供与治疗医生。脱敏指南，请联系赛诺菲公司。参见联系方式。
- 对于 IgE 阳性患者的治疗建议在此处仅仅作为指南使用。由治疗医生最终决定对个例患者的处理。

图2. 重度反应的临床管理



* 应权衡禁忌症和用药获益, 在出现危及生命的速发过敏反应时, 可能需要使用肾上腺素拯救生命。

^a 有关脱敏指南请联系赛诺菲公司。

2.3 输液后观察

建议在每次美而赞输注给药过程中和完成后由熟悉庞贝病和潜在美而赞过敏反应的医护人员对患者进行以安全性为目的的观察。在临床试验中, 在美而赞输注给药后 2 小时对患者进行监测。由治疗医生根据个例患者的临床情况和输注史, 决定输注给药后需要监测的适当时间长短。

3 检验

3.1 描述(表 4)。

3.1.1 免疫监视项目：IgG 抗体检测，包括抑制性抗体。

在临床研究中，大部分患者通常在治疗 3 个月内形成抗 α -葡萄糖苷酶 IgG 抗体(6,7,15)。因此，预计大多数美而赞(注射用阿糖苷酶 α)治疗患者会出现血清转换。抗重组蛋白抗体的形成已得到公认，并且在其他 ERT 中已得到证实(5)。观察到婴儿型患者使用高剂量治疗时倾向于形成更高的 IgG 抗体滴度。IAR 发生与 IgG 抗体形成时间之间似乎无相关性。抗体形成对注射用阿糖苷酶 α 的长期有效性和安全性的影响尚不完全清楚。

临床研究中，抗 rhGAA IgG 抗体阳性的样本也用于酶活性及细胞摄取检验的体外抑制试验。在商业环境中，还可能对于临床状态衰弱和/或进行有创通气的患者进行检测。在美而赞治疗患者中抑制性抗体形成的临床相关性尚不清楚。CRIM 阴性婴幼儿(蛋白印迹分析未检出内源性 GAA 蛋白的患者)，在有抑制性持续高浓度的 IgG 抗体存在时，其临床作用降低(16-18)。

为了测定患者血清中存在的抗体对 rhGAA 酶活性的抑制作用，通过抑制性抗体水平测定(酶活性)，在任一稀释倍数下抑制百分比大于 20%的患者样本被认为是阳性的。开发基于流式细胞仪的分析方法，使用人成纤维细胞培养物评估患者抗体是否干扰 rhGAA 摄取。利用基于流式细胞仪的分析方法，在此时间点，两倍或以上稀释倍数酶摄取抑制大于 20%的样本被认为是阳性的。如果在一个或多个时间点，如果证明 $> 1/20$ 稀释物呈阳性活性，则认为该患者摄取抑制阳性。

作为常规上市后安全性监测的一部分，赛诺菲公司已经启动了一项美而赞免疫监视计划，以测定美而赞的抗体形成程度，并了解其可能的临床影响。目前没有抗 α -葡萄糖苷酶抗体的上市检验；但是，赛诺菲公司提供检测服务。有关检测信息及获取样本采集盒，请联系赛诺菲（参见具体联系方式）。血样的采集、处理、包装和运输请参阅第 3.2 节。

建议：

- 建议定期监测 IgG 抗体滴度。
- 虽然患者继续接受美而赞治疗但如果其临床疗效降低时，治疗患者应进行酶摄取或活性抑制试验。
- 积极鼓励患者第一次输注前进行基线血清样本采集。

3.1.2 输液反应的免疫学检测：IgE，补体激活和血清纤维蛋白溶酶检测

通常对提示存在超敏反应的中度或重度或复发性输注相关反应进行检测。对一些患者进行了评估，检测出其 α -葡萄糖苷酶特异性 IgE 抗体呈阳性，其中一些患者出现了速发过敏反应。部分患者采取较慢的速度进行输注和/或较低的初始剂量成功地进行了再次给药，且在密切监

视的情况下，患者继续接受美而赞治疗。

建议：为了进一步描述 IARs 的潜在机制，输液反应开始 1-3 小时后应抽取样本检测补体激活和血清纤维蛋白溶酶。应该在输注给药后至少 72 小时抽取样本检测 IgE。

有关检测信息及获取样本采集盒，请联系赛诺菲（参见具体联系方式）。血样的采集、处理、包装和运输请参阅第 3.2 节。

3.1.3 皮肤试验^(11,12)

经主治医生判定，发生 IAR 的患者若满足下列标准则可以进行皮肤试验(表 4)：

- 输液相关反应提示为 IgE 介导的反应，具有持续症状，如需要干预的支气管痉挛，低血压和/或荨麻疹，或医生认为相关的任何其它症状或体征。
- 皮肤试验可能是 IgE 介导反应的另一种预示，可建议用于确认 IgE 结果。

如果决定进行皮肤试验，建议推迟美而赞注射，直到完成皮肤试验并治疗医生对其结果进行审查。

注意：某些药物治疗(例如，抗组织胺药物、肾上腺素能药物)可能干扰试验结果。皮肤试验前，应审查患者的药物治疗情况，评估其药物是否可能干扰试验结果。

建议皮肤试验由受训过的过敏症专科医生或过敏性皮肤试验受训医务人员进行；因为出现暂时的脱敏现象，所以建议皮肤试验在美而赞输注后至少 48 小时、速发过敏反应发生后最好大于 3 周进行。

程序仅涉及点刺/穿刺试验。如果点刺/穿刺试验结果为阴性，可能有必要进行皮内试验。试验包括美而赞、阳性及阴性对照。关于皮肤试验程序的详细指导可在要求下提供与治疗医生。有关皮肤试验程序指南的相关信息，请联络赛诺菲公司（参见具体联系方式）。

3.1.4 循环免疫复合物检测

在该事件中，患者在接受注射用阿糖苷酶 α 治疗时出现提示全身免疫介导反应的体征或症状，涉及皮肤和其它器官，获取该患者的血清样本，对其循环免疫复合物进行评估。应监测患者的免疫复合物后续症状学，合适时获取进一步血清样本进行评估。由治疗医生决定考虑可能免疫复合物疾病的进一步评估，包括疑似涉及到的器官活检(如皮肤活检以评估脉管炎；肾脏活检以评估肾小球基底膜免疫复合物沉积)。

如果治疗中心尚未收到样本采集盒，那么将基线及随后的样本制为冷冻血清冷冻储存，以后寄送。建议按我们提供的说明书进行操作，因为标签错误或处理不当的样本可能不稳定或产生不准确的结果。

表 4. 临床免疫学和皮肤试验的特征。

检测 ^a	检验适应症	样本类型	频率	采集时间 ^b
皮肤试验	IARs 提示症状持续的 IgE 介导反应或确认 IgE 结果	点刺/穿刺试验	临时指定(IAR 后)	输液后至少 48 小时, 最好在速发过敏发作后>3 周
IgG ^c	定期监测 (建议)	血清-冷冻全血(采集 24 小时内接收)	定期监测 (建议)	样本应在输液前或输液后 ≥3 天
IgG/抑制性抗体	治疗反应降低或缺乏效果	血清-冷冻全血(采集 24 小时内接收)	临时指定(如果有必要的话)	样本应在输液前或输液后 ≥3 天
IgG/IgE 抗体	中度/重度或复发性 IARs 提示超敏反应, 速发过敏反应	血清-冷冻全血(采集 24 小时内接收)	临时指定(如果有必要的话)	输液前或输液后至少≥3 天
血清纤维蛋白溶酶	中度/重度或复发性 IARs 提示超敏反应, 速发过敏反应	血清-冷冻	临时指定(如果有必要的话)	输液反应后 1-3 小时
补体激活	中度/重度或复发性 IARs 提示超敏反应, 速发过敏反应	EDTA 血浆-冷冻	临时指定(如果有必要的话)	输液反应后 1-3 小时
循环免疫复合物和 IgG 抗体	反应提示为全身免疫介导的反应	血清-冷冻	临时指定(如果有必要的话)	输液后 1-3 小时 (检测 IgG 样本)

^a 赛诺菲公司为其中心实验室免费提供血样采集、处理、包装和运输服务。本服务适用于所有作为 IAR 研究的一部分所进行的试验

(包括 IgG 抗体, IgE 抗体, 抑制性抗体, 补体激活, CIC 和血清纤维蛋白溶酶)和所有用于 IgG 监测的临床样本。皮肤试验通常在当地进行。

^b 样品采集时记录时间和日期。

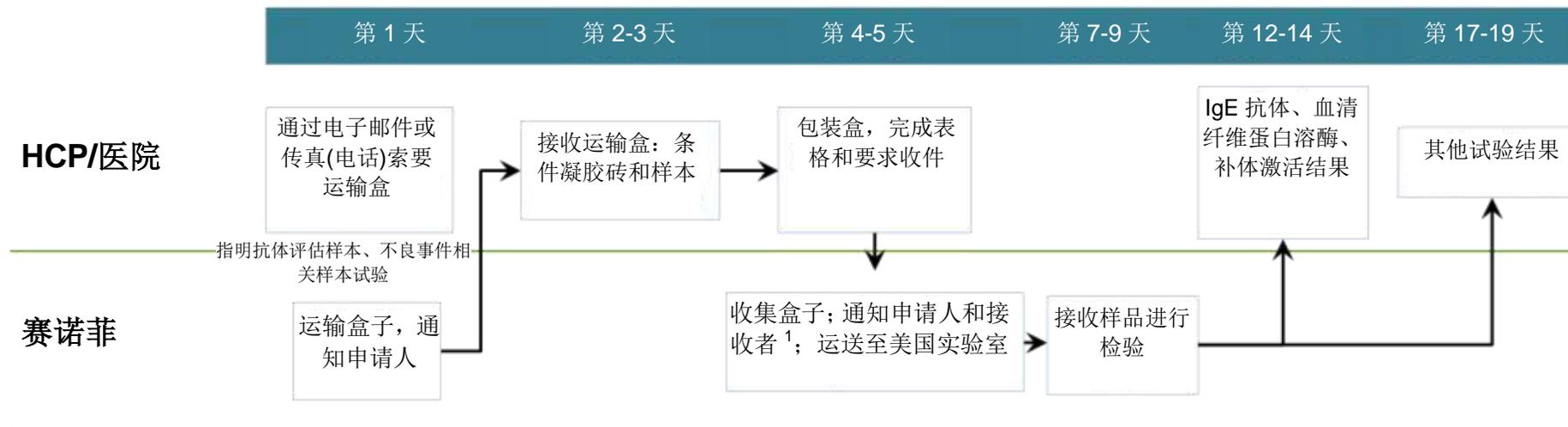
^c 如果结果显示 IgG 抗体滴度高, 建议定期进行尿检。

3.2 检验程序

本程序适用于所有作为 IAR 研究的一部分所进行的试验

(包括 IgG 抗体, IgE 抗体, 抑制性抗体, 补体激活, CIC 和血清纤维蛋白溶酶)和所有用于常规上市后分析和报告的临床样本(图 3)。

图3. 检测和报告不良事件相关样本以及用于常规上市后抗体评估的样本的程序



结果接收的预估时间表

5个日历日: IgE 抗体、血清纤维蛋白溶酶、补体激活等结果

10个日历日: 其他试验

有关血样采集、处理、包装和运输等信息，请联系赛诺菲（参见具体联系方式）。

4 报告的可疑反应

药品在获得授权许可后报告可疑不良反应至关重要。这确保持续监测药品的获益/风险平衡。HCP 被要求通过国家报告系统报告任何可疑的不良反应，或者通过赛诺菲产品服务热线报告该信息。请参见联系方式。

5 妊娠期&哺乳期

尚未对妊娠妇女使用美而赞® (注射用阿糖苷酶 α) 进行研究。评估美而赞生殖风险的现有数据来源于非临床研究。除非必须使用，妊娠期应禁用美而赞(参见产品说明书)。

注射用阿糖苷酶 α 可能经乳汁排泄。由于无新生儿经母乳暴露注射用阿糖苷酶 α 后所受影响的数据，因此建议使用美而赞时停止哺乳。

应将妊娠期药物暴露的相关信息报告至赛诺菲全球药物警戒和流行病学部，以识别对胎儿发育有害的药物。相反的，妊娠暴露数据也可以确定药品的胎儿毒性是有限的。为了采集、审查和传达妊娠期的安全性信息，并处理更准确的信息，赛诺菲公司将会对所有报告的妊娠病例进行随访。赛诺菲公司大力鼓励医生和其他 HCP 报告所有暴露于美而赞的妊娠患者及其妊娠结局，无论这种暴露是否引起不良事件。报告妊娠途径参见具体联系方式。

6 庞贝病登记

鼓励医疗或卫生保健专业人员在以下网址登记确诊庞贝病的患者。该注册表以匿名方式采集患者数据。“庞贝病登记”的目的是增加对庞贝病的了解，并监测患者及其随时间推移对酶替代疗法的反应，最终目的是改善这些患者的临床结局。

7 参考文献

1. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions: Diagnosis and Management. Am J Ther. 1996 Jul;3(7):515–20.
2. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. Oncologist. 2007 May;12(5):601–9.
3. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. Transfus Med Hemotherapy. Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.

4. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1994 Jan;6(1):20–4.
5. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2):155–60.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med*. 2009 Mar;11(3):210–9.
7. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009 Sep;66(3):329–35.
8. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009 Jan;47 Suppl 1:S100–6.
9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):391–7.
10. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Sep;126(3):477–80.e1–42.
11. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
12. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
13. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ*. 1998 May 16;316(7143):1511–4.
14. Bernstein L, Et.al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol*. 1999;83(6):665–700.
15. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007 Jan 9;68(2):99–109.

16. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC-H, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006 Jul;149(1):89–97.
17. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArme SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*. 2010 Jan;99(1):26–33.
18. Genzyme, Data on file.

附录 1: 美而赞输液的制备

在制备过程中使用无菌技术。

美而赞的制备和给药需要下列材料。(注射用阿糖苷酶 α)。

- 基于患者剂量所需的美而赞瓶数
- 静脉内给药装置加 0.2 μm 低蛋白结合过滤器
- 无菌注射用水，复溶用
- 9 mg/mL(0.9%)氯化钠注射液，稀释用
- 复溶和稀释用注射器口径不大于 20G 的复溶和稀释用针头
- 根据各医院操作常规所需的其他物资



注：美而赞制备过程中不应使用过滤针头。

1. 根据每名患者的体重确定所需复溶的瓶数，推荐剂量为 20mg/kg。取最接近的整数瓶。从冰箱取出所需瓶数，待其达到室温。药瓶约在 30 分钟达到室温。



剂量计算:

患者体重 (kg) x 剂量 (mg/kg) = 患者剂量(mg)

患者剂量(mg) ÷ 50 mg/瓶=复溶瓶数。如果瓶的数量包括小数，取整至下一个整数。

示例:

A 婴儿型: 患者体重 (16 kg) x 剂量 (20mg/kg) = 患者剂量 (320 mg)

320 mg ÷ 50 mg/瓶=6.4 瓶; 因此, 复溶瓶数为 7 瓶。

B 晚发型: 患者体重(68 kg) x 剂量 (20mg/kg) =患者剂量 (1360 mg)

1360 mg ÷ 50 mg/瓶=27.2 瓶; 因此, 复溶瓶数为 28 瓶。

2. 美而赞 (50 mg 瓶) 复溶: 使用带有口径不大于 20G 的针头注射器和 10.3mL 注射用水复溶。每瓶最终浓度为 5mg/mL。每瓶总提取剂量为 50 mg/10 mL。避免注射用水对粉末的强力冲击, 避免起泡。将注射用水缓慢向下滴加到小瓶的内部, 不要直接加到冻干饼上。对每个小瓶进行轻柔地倾斜滚动。勿翻转、涡动或摇晃。

3. 立即肉眼检查复溶小瓶中是否有颗粒物质和变色。如果当即检查发现不透明颗粒或溶液变色, 则请不要使用。请拨打赛诺菲产品服务热线(参见联系方式)。

复溶溶液可偶尔含有一些阿糖苷酶 α 微粒(通常每瓶中少于 10 个), 呈白色细线或半透明纤维, 初步的检查可以发现。这也可能发生在输液稀释后。已证明这些微粒含有阿糖苷酶 α , 可能在复溶步骤开始后形成, 并随时间而增多。有研究表明, 这些微粒可通过 0.2 μ m 低蛋白结合过滤器经过滤除去, 而不会对纯度或规格产生影响。

4. 美而赞复溶后应立即在 9 mg/mL(0.9%)氯化钠注射液中稀释, 至美而赞最终浓度为 0.5-4 mg/mL。根据患者体重推荐的总输液量请参见表 1。丢弃未使用的复溶溶液瓶。

患者剂量 (mg) ÷ 5 mg/mL = 患者给药所需的复溶美而赞剂量 (mL)

示例:

患者剂量 = 320 mg 320 mg ÷ 5 mg/mL = 64 mL 美而赞

表1. 总输液量的计算

患者体重范围 (kg)	总输液 量(mL)	输液速度			
		第 1 步 1 mg/kg/hr (mL/hr)	第 2 步 3 mg/kg/hr (mL/hr)	第 3 步 5 mg/kg/hr (mL/hr)	第 4 步 7 mg/kg/hr (mL/hr) (直至输注总量)
1.25-10	50	3	8	13	18
10.1-20	100	5	15	25	35
20.1-30	150	8	23	38	53
30.1-35	200	10	30	50	70
35.1-50	250	13	38	63	88
50.1-60	300	15	45	75	105
60.1-100	500	25	75	125	175
100.1-120	600	30	90	150	210
120.1-140	700	35	105	175	245
140.1-160	800	40	120	200	280
160.1-180	900	45	135	225	315
180.1-200	1000	50	150	250	350

5. 使用带有口径不大于 20G 的针头注射器从各瓶中缓慢抽出复溶溶液，避免注射器内形成泡沫。
6. 除去输液袋中的空气以尽量减少微粒形成，因为美而赞对气-液界面敏感。
7. 抽出 9 mg/mL(0.9%)氯化钠注射液，以等量复溶美而赞代替。
8. 将复溶美而赞溶液缓慢直接加到氯化钠溶液中。不要直接加入到可能留存在输液袋内的空气中。避免在输液袋内起泡沫。
9. 轻轻颠倒或按摩输液袋使之混合。勿晃动。
10. 小瓶只能使用一次。未使用产品作丢弃处理。

附录 2: 美而赞给药

注意: 美而赞®(注射用阿糖苷酶 α)不应与其他药物经同一静脉管进行输注给药。给药期间，使用 0.2 μm 的低蛋白结合过滤器过滤稀释溶液，除去任何可见杂质。通过管路过滤器清除可见颗粒(聚合酶和降解物)，且对美而赞的纯度或是规格不产生任何可检测到的影响。

原患有急性疾病患者在接受美而赞输注给药时出现输注相关反应的风险更高。在开始美而赞给药前，必须谨慎考虑患者的临床情况。

1. 告知患者给药过程。
2. 在进行输注给药之前，获取患者生命体征，包括血压、脉搏、呼吸率和体温。
3. 开放静脉通道。肘前、手腕或手部静脉可作为输注给药通道。也可选择经中心静脉进行给药。

4. 如果患者在给药前需要抽取血样，在抽取血样后，用 9 mg/mL(0.9%)的氯化钠注射液冲洗输注管。
5. 建议由医生来确定初始 9 mg/mL (0.9%)氯化钠注射溶液输注管的初始速率，以维持静脉通道的通畅。如果可能的话，采用可调控的静脉输注泵来控制输注速率。
6. 准备输注器材和美而赞溶液。谨慎操作，防止输注管中出现空气气泡。为了严格控制输注速率，建议使用可调控的静脉输注泵进行输注给药。
7. 将美而赞溶液的输注器连接到 0.2 μm 孔径的低蛋白结合滤器并准备好输注管。
8. 将美而赞溶液输注管连接到患者静脉针接口。
9. 应该使用输注泵逐步进行输注给药操作。
10. 完成输注给药后，使用 9 mg/mL(0.9%)氯化钠注射溶液冲洗输注管(速率为最终输注速率)，目的是保证患者接受美而赞全部剂量给药。
11. 撤掉输注给药装置，且任何未使用的物品或是废弃物根据当地要求进行处理。

附录 3：美而赞的储存

未复溶美而赞®(注射用阿糖苷酶 α)瓶应在 2 至 8°C 条件下冷藏储存。勿使用超过瓶上有效期的美而赞。

美而赞在稀释后建议立即使用。但是，美而赞已被证实在避光条件下于 2 至 8°C 储存的使用期间化学和物理稳定性达 24 小时。不建议在室温下储存复溶和稀释溶液。不应进行冷冻或摇晃。

完整的处方信息请参阅产品说明书。