

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不良事件，并鼓励所有庞贝病患者进行注册
登记。

日期：2024 年 1 月 19 日

目录

目录

缩略语	4
概述	5
联系方式	7
1. 与美而赞有关的风险描述	8
1.1. 输液相关反应，包括超敏反应和速发过敏反应，伴或不伴 IgG 和 IgE 抗体生成	8
1.2 免疫介导反应.....	11
1.3 导致应答消失的免疫原性（持续的高 IgG 抗体滴度和 / 或中和抗体）	12
1.4 抗 rhGAA IgG 抗体，包括中和抗体	12
1.4.1 IOPD 患者中的免疫调节：获益和风险	14
2. 已识别风险的临床管理 ^(2,16-22)	15
2.1 预输液阶段.....	15
2.2 美而赞输液阶段.....	15
2.2.1 推荐输液速率.....	15
2.2.2 轻度或中度反应 ^(2,16,17)	16
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 ^(17,18,22)	18
2.3 输液后观察.....	20
3. 免疫学检测	21
3.1 描述.....	21
3.1.1 免疫监测项目：IgG 抗体检测，包括中和抗体	21
3.1.2 中度 / 重度输液相关反应的免疫学检测：IgG、IgE、补体激活和血清类胰蛋白酶检测.....	22
3.1.3 皮肤试验 ^(19,20)	22
3.1.4 循环免疫复合物检测.....	23
3.2 检验程序.....	24
4. 报告不良事件	25

5. 妊娠期&哺乳期	25
6. 庞贝病注册登记平台	25
7. 参考文献	26
8. 附录	28
附录 1. 美而赞输液的制备	28
附录 2. 美而赞给药	31
附录 3. 美而赞的储存	33

缩略语

AE	Adverse event	不良事件
ALT	Alanine aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
AST	Aspartate aminotransferase	天门冬氨酸氨基转移酶
CIC	Circulating-immune complex	循环免疫复合物
CK	Creatine kinase	肌酸激酶
CRIM	Cross Reactive Immunologic Material	交叉反应免疫物质
ERT	Enzyme Replacement Therapy	酶替代疗法
GAA	Acid α -glucosidase	酸性 α -葡萄糖苷酶
HCP	Health care professional	医疗保健专业人员
IAR	Infusion-associated reaction	输液相关反应
IOPD	Infantile Onset Pompe Disease	婴儿型庞贝病
IV	Intravenous	静脉注射
LOPD	Late Onset Pompe Disease	晚发型庞贝病
PSPV	Patient Safety and Pharmacovigilance	患者安全与药物警戒
rhGAA	Recombinant human acid alfa-glucosidase	重组人酸性 α -葡萄糖苷酶
SIP	Safety Information Packet	安全性信息包
SmPC	Summary of Product Characteristics	产品特性概要

概述

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：

- 进行教育并尽量减少与美而赞治疗相关的已知风险
- 就这些风险的临床管理为 HCP 提供指导
- 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

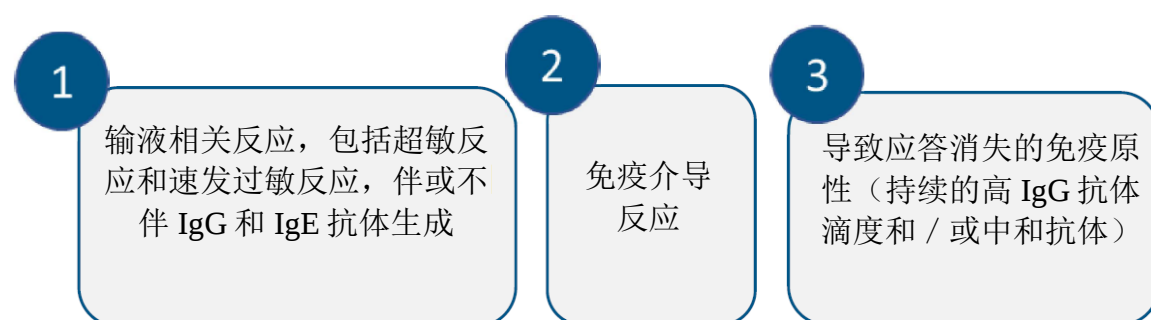
美而赞和庞贝病

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重组人类酸性 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 and 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重要已识别风险（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）。

免疫学检测和建议

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 节）。以下总结详见第 1 节和第 3 节。

- 1) 在首次输液前采集基线血清样本。
- 2) 基于患者的临床表型定期监测其 IgG 抗体形成情况。
 - a) 对于婴儿型庞贝病（IOPD）患者，在治疗的第一年定期监测（例如：每 3 个月一次），随后根据临床结局和抗体滴度水平进行监测。
 - b) 对于晚发型庞贝病（LOPD）患者，应在治疗开始后 6 个月内评估抗体形成情况，并基于安全性和有效性考虑，根据临床需要进行后续监测。
- 3) 虽然患者继续接受美而赞治疗，但如果其临床获益降低时，采集样本进行酶摄取或活性抑制试验。
- 4) 对提示超敏反应的中度至重度或复发 IAR 患者，采集样本进行 IgG 和 IgE 抗体、补体激活和类胰蛋白酶检测。

SIP 提供了赛诺菲罕见病专业检测计划（RDSTP）的信息。该计划提供抗药 IgG 抗体和不良事件相关免疫原性检测服务。请联系您当地的赛诺菲联系人以获取相关问题的信息。

本文件中介绍的流程属于总体指南，具体以当地医学实践和国家规章制度为准。

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:

请联系赛诺菲的患者安全与药物警戒部门:

电子邮箱: cl-cpv-receipt@sanofi.com

- 关于庞贝病或美而赞的医学信息:

请拨打赛诺菲产品服务热线: 800-820-8884 或 400-820-8884

电子邮箱: MedInf.CN@sanofi.com

1. 与美而赞有关的风险描述

美而赞（注射用阿糖苷酶 α ）治疗的已识别安全性风险包括：

- 输液相关反应（IAR），包括超敏反应和速发过敏反应，伴或不伴 IgG 和 IgE 抗体生成，
- 免疫介导反应，
- 导致应答消失的免疫原性（持续的高 IgG 抗体滴度和 / 或中和抗体）。

1.1. 输液相关反应，包括超敏反应和速发过敏反应，伴或不伴 IgG 和 IgE 抗体生成

IAR 定义为在输液过程中或是在输液给药后数小时内出现，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（Adverse event, AE）。根据报告者意见，在输液给药结束阶段之后出现的相关事件可能被认为是 IAR。尚未完全阐明 IAR 的确切机制，但多年来一直在提高对其的认识。表 1 列出了一份潜在机制列表（1,2）。

表 1. IAR 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 ○ 迄今为止尚不清楚的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 ○ 较高的输注速率，即较短时间内的蛋白负荷

在临床试验中，使用美而赞治疗（52 周期间）的婴儿型患者的 IAR 发生率约为 50%，晚发型患者为 28%（18 个月期间）（3,4,5,6）。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液给药后不久出现。患者主要集中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

系统器官分类	体征 / 症状*
肌肉骨骼系统	关节痛 肌痉挛 肌痛
呼吸系统	呼吸暂停 支气管痉挛 咳嗽 呼吸困难 缺氧 咽部水肿 血氧饱和度降低 呼吸停止 呼吸窘迫 喘鸣 呼吸急促 咽喉刺激 咽喉紧缩感 哮鸣
心血管系统	心动过缓 心脏停搏 发绀 潮红 高血压 低血压 苍白 心悸 心动过速 血管收缩
皮肤	水疱 红斑 多汗 网状青斑 瘙痒 皮疹 一过性皮肤变色 荨麻疹
神经系统	激越 头晕 头痛 疼痛 感觉异常

系统器官分类	体征 / 症状*
	躁动 嗜睡 震颤
胃肠系统	腹痛 腹泻 消化不良 吞咽困难 恶心 干呕 呕吐
眼	结膜炎 流泪增加 眼眶周围水肿
全身性疾病及给药部位各种反应	血管性水肿 虚弱 胸部不适 / 疼痛 寒战 面部水肿 疲乏 感觉热 / 冷 输液部位各种反应（包括疼痛、肿胀、硬结、外渗、红斑、荨麻疹和瘙痒） 易激惹 难受 外周水肿 四肢发冷 发热
*症状和体征按字母顺序排列，而不是按发生频率顺序排列。	

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，通常持续数天，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。

IAR 和免疫原性

在临床试验中，大部分庞贝病患者（约 90%）通常在开始治疗 3 个月内形成抗美而赞 IgG 抗体（3,4,5,6）。在商业环境中，接受治疗出现抗美而赞的 IgG 抗体的患者比例相似。在大多数患者中观察到 IgG 抗体滴度随时间推移而降低的趋势。

未观察到 IAR 发生与 IgG 抗体形成时间之间存在相关性。在所有抗体滴度水平均有可能发生 IAR，但观察到 IgG 抗体滴度越高则 IAR 发生频率越高的趋势（3,4,7）。观察到 IOPD 患者使用高剂量（40 mg/kg）治疗时倾向于形成更高的 IgG 抗体滴度。出现

高抗体滴度的婴儿型患者更频繁发生 IAR 的风险更高（5）。然而，在 LOPD 研究中，高 IgG 滴度与 IAR 发生之间无明显相关性（3,4）。

重新使用美而赞时，出现抗美而赞 IgE 抗体的患者发生 IAR 和 / 或速发过敏反应的风险更高。因此，在美而赞给药期间，应更密切地监测这些患者。一些 IgE 阳性患者在较低的初始剂量下采取较慢的输液速率（或脱敏处理）成功接受再次给药，并在密切临床监测下继续接受美而赞治疗（8,9）。应评价中度至重度和复发性 IAR 患者的美而赞特异性 IgG 和 IgE 抗体，以及进行皮肤试验（更灵敏检测 IgE 抗体的方法），建议对发生显著超敏反应的患者进行皮肤试验（见第 3 节）。尚不清楚哪些患者会对美而赞产生速发型超敏反应（IgE 阳性）。

发生重度超敏反应（尤其是速发过敏反应）的患者，重新使用美而赞时应慎重。更多信息以及输液给药处理指南，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 IAR 并发症风险增加的患者列表。

表 3. IAR 相关并发症风险增加的患者

○ 患有急性发热性基础疾病的患者。 ○ 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液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）。 ○ 接受更快美而赞输液速率给药的患者。 ○ 产生持续高滴度 IgG 抗体的患者，尤其是婴儿型庞贝病患者。 ○ 既往出现过 IAR 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。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（10,11）。

反应呈自限性，通常在抗原输液 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液开始后数周至 3 年。

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，并采取适当的医疗措施。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获益。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 导致应答消失的免疫原性（持续的高 IgG 抗体滴度和 / 或中和抗体）

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）（12）

1.4 抗 rhGAA IgG 抗体，包括中和抗体

已在临床试验中及根据多年上市后经验评价了 IgG 抗体形成对美而赞疗效的影响。在临床研究中，大部分患者形成了抗美而赞 IgG 抗体，血清转换通常发生在治疗 3 个月内。

IgG 抗体对美而赞疗效的临床影响是多因素的，但持续高滴度 IgG 的产生 (HSAT) 是一个促成因素。

1. 关于 IOPD，观察到患者使用高剂量 (40 mg/kg) 治疗时倾向于形成更高的 IgG 抗体滴度 (5)。在接受美而赞治疗的患者中，发生 HSAT 者的预后较差。HSAT 定义为美而赞治疗 6 个月 (间隔至少 12 周) 后，2 个或以上时间点的滴度 ≥ 51200 。此外，CRIM 状态 (交叉反应免疫物质：内源性 GAA 蛋白) 是发生 HSAT 的风险因素。CRIM 阴性患者的这一风险高于 CRIM 阳性患者，是导致不良结局的促成因素。由于免疫复合物形成，这种长期的 HSAT 可能导致患者接受的药物剂量不够理想。在少数 CRIM 阳性患者中也发生了 HSAT (13,14,15)。
2. 在 LOPD 患者中，大多数人的抗体滴度随时间推移保持稳定或有所降低。LOPD 患者产生内源性酶，被视为 CRIM 阳性。这些患者通常不存在产生 HSAT 的风险，且很少有患者产生高 ADA 滴度 (其随时间推移降低)。因此，IgG 抗体对 LOPD 患者的影响更为有限 (3,7)。

在临床试验和 / 或上市后背景下，少数使用美而赞治疗的 IgG 阳性患者在体外检测时的酶活性抑制和 / 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。在接受美而赞治疗的一些 IOPD 患者中已产生了中和抗体，尤其是抑制药物细胞摄取的抗体，通常与高 ADA 滴度相关。CRIM 阴性 IOPD 患者存在产生 HSAT 和中和抗体的风险，并记录为临床应答消失 (13,14,15)。

建议

应根据临床表型定期监测 IgG 抗体滴度：

1. 在首次输液前采集基线血清样本。
2. 对于 IOPD 患者，建议在治疗的第一年定期监测 (例如：每 3 个月一次)，随后根据临床结局和抗体滴度水平进行监测。
3. 对于 LOPD 患者，应在治疗开始后 6 个月内评估抗体形成情况，并基于有效性考虑，根据临床需要进行后续监测。
4. 虽然患者继续接受美而赞治疗，但如果其临床获益降低时，采集样本进行酶摄取或活性抑制试验。

有关 IgG 和中和抗体检测请参阅第 3 节。

1.4.1 IOPD 患者中的免疫调节：获益和风险

临床试验的免疫原性数据和 CRIM 阴性婴儿型庞贝病患者（IOPD）的已发表文献表明，在未接受过美而赞治疗的患者中，使用免疫耐受诱导（ITI）方案（预防性 ITI）可有效预防或减少持续高抗美而赞抗体滴度（HSAT）的产生。少数接受过 HSAT 治疗的患者的数据（有或没有中和活性）显示，ITI 治疗效果有限。在产生 HSAT 前接受过预防性 ITI 的较年轻患者（罹患非晚期疾病）中，观察到治疗应答更佳，这表明较早地开始 ITI 可改善临床结局（13,14,15）。ITI 方案可能需要根据个体患者需求作出调整。

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。庞贝病患者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。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。

要点

- 由于美而赞为一种治疗蛋白，因此存在免疫应答可能性。抗阿糖苷酶 α IgG 抗体通常在治疗开始后 3 个月内形成。
- 输液期间或输液后数小时内可能发生 IAR，伴或不伴 IgG 或 IgE 抗体生成。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。
- 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。
- 应根据临床表型和预防临床疗效减退情况的出现，定期监测美而赞治疗患者的 IgG 抗体形成情况。
- 一些病例报告了免疫介导反应，包括重度皮肤和全身反应。

2. 已识别风险的临床管理^(2,16-22)

2.1 预输液阶段

在启动美而赞 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液给药时似乎出现 IAR 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。在每次美而赞输液给药前，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。

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 -受体阻滞剂也是肾上腺素给药时的相对禁忌症（18,19,22）。

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。抗组胺药物会掩盖超敏反应的早期症状（皮肤反应），使得进行输液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液速率和 / 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（21）。

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 推荐输液速率

- 美而赞的推荐初始输液速率为不超过 1 mg/kg/小时。患者对输液速率出现耐受后，每 30 分钟可将输液速率加快 2 mg/kg/小时，直至达到最大推荐输液速率 7 mg/kg/小时。已经出现 IAR 的患者再次接受美而赞给药时应谨慎处理。
- 如果出现 IAR 与输液速率相关，则建议采取下列输液速率逐步调整：

- 减慢最大输液速率和 / 或
- 每一输液速率持续时间延长 15-30 分钟

2.2.2 轻度或中度反应* (2,16,17)

- 减慢输液速率至一半的速度或暂停输液给药直至症状改善或消失。
 - 如果症状消失，恢复输液速率至出现 IAR 时的一半，持续 30 分钟，然后再加快输液速率 50%，持续 15-30 分钟。
 - 如果症状未再次出现，则将输液速率恢复至出现 IAR 时的速度，并考虑逐步加快输液速率，直至最大输液速率。
- 尽管暂停输液，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液之前，等待至少 30 分钟以明确 IAR 症状。

示例:

如果在 5 mg/kg/小时输液速率下，患者出现轻度或中度 IAR，则将输液速率减慢至 2.5 mg/kg/小时，或暂时停止输液给药，等待症状消失。如果症状消失，则以 2.5 mg/kg/小时速率进行输液给药，持续 30 分钟。如果患者耐受情况良好，则将输液速率加快至 3.75 mg/kg/小时，持续至少 15-30 分钟。如果患者耐受情况良好，则将输液速率加快至 5 mg/kg/小时，持续 15-30 分钟。如果患者耐受情况良好，则再次将输液速率加快，至最大推荐速率 7 mg/kg/小时，并且根据耐受情况以此速率进行剩余输液给药。

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

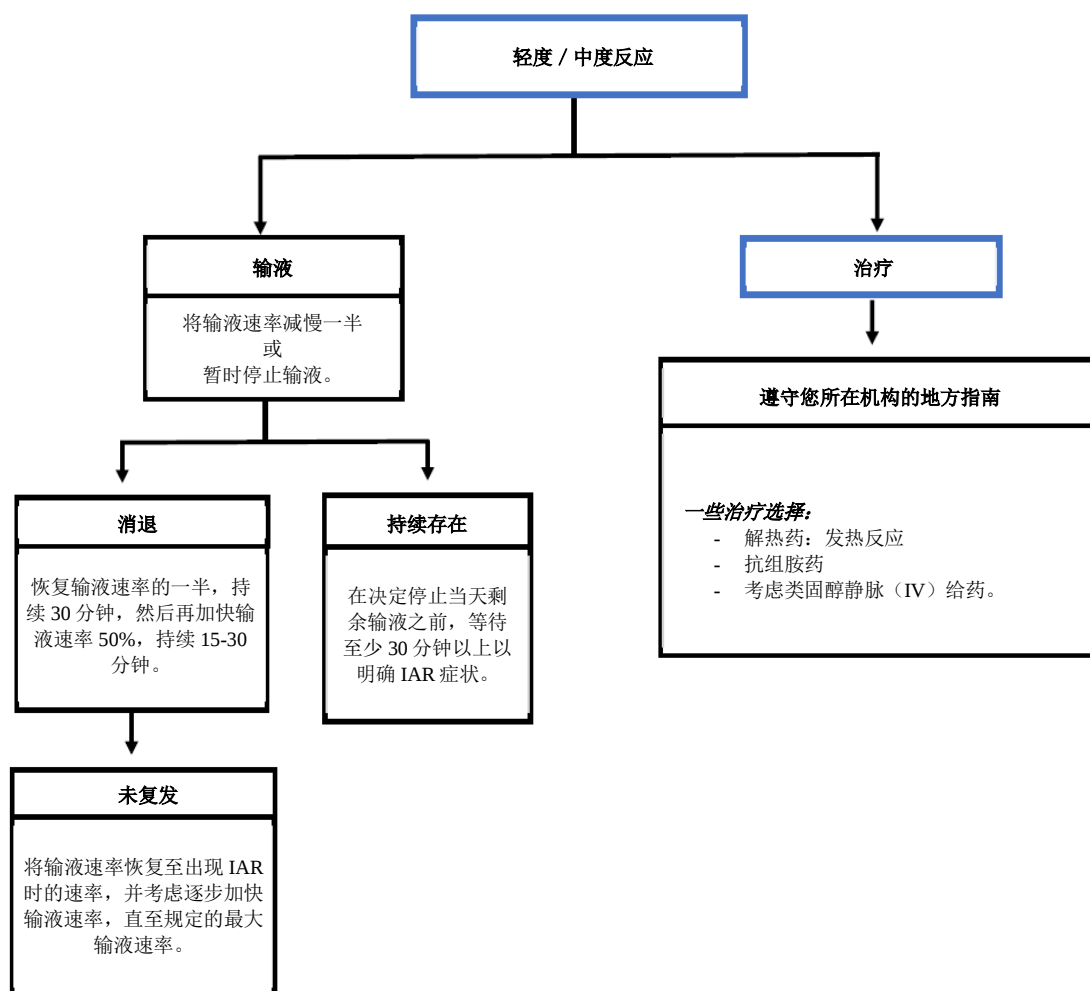
- 对于发热给予解热药。
- 根据患者年龄给予抗组胺药物 [H1 受体阻滞剂] 合适的剂量，
- 考虑类固醇静脉（IV）给药。
- 必要时给予 IV 液体，以维持正常生命体征（例如，血压）。

*这些定义只作为基于 CDSIC SDTM 标准术语 V3.1.1 的指南。总体严重程度评估以主治医生判断为准：

轻度：不良事件通常持续时间短暂，可能只需要最小限度量的治疗或治疗干预。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。

图1. 轻度至中度反应的临床管理



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^(17,18,22)

警告：在接受美而赞输液给药患者中，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。在进行美而赞输液给药过程中，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。

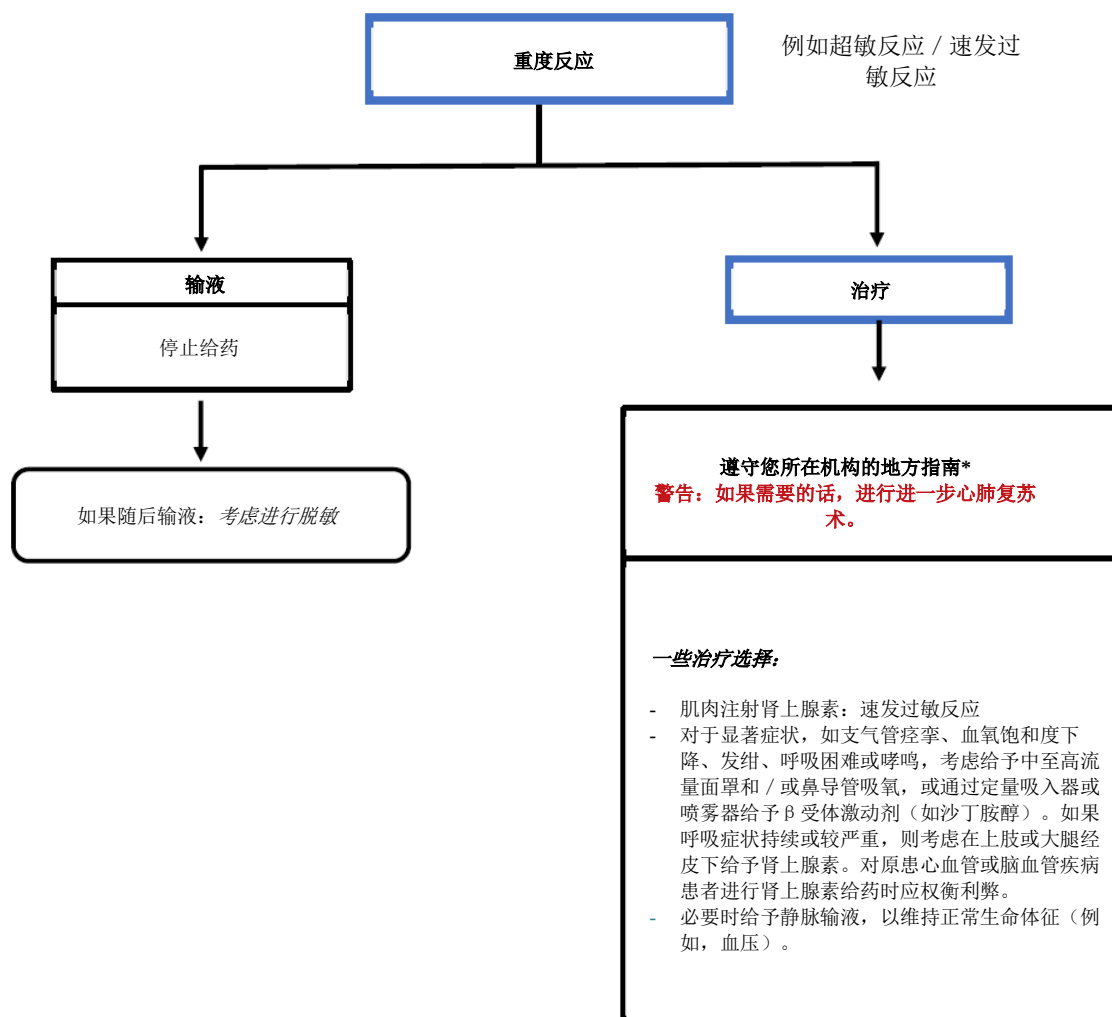
- 速发过敏反应通常是危及生命的，并且通常在开始给药后数分钟内至数小时内急性发作。即使初始症状轻微，应注意疾病进展为重度甚至是不可逆转结局的潜在可能性。因为存在出现重度超敏反应或速发过敏反应的潜在可能性，所以进行美而赞给药时，应该有适当的医疗支持措施，包括随时准备好的心肺复苏设备。
- 尽早发现超敏反应或速发过敏反应的体征和症状有助于对患者进行有效治疗，并预防可能会出现的显著或不可逆转结局。
- 尽早发现过敏症状很重要，因为这样就可以及时中断输液给药，减慢输液速率和 / 或采取其他纠正干预治疗。
- 应当谨慎考虑患者出现速发过敏或重度超敏反应后再次给予美而赞的风险和获益。一些患者接受再次给药，并且在密切临床监测下继续接受美而赞治疗。如果决定再次进行给药，必须十分谨慎，随时准备好适当急救措施。

* 该定义只作为基于 CDSIC SDTM 标准术语 V3.1.1 的指南。总体严重程度评估以治疗医生判断为准：**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。

重度反应的治疗建议

- 应该立即停止美而赞给药并采取适当治疗措施，如下所述。
 - 在上肢或大腿给予肾上腺素肌注通常适用于危及生命的速发过敏反应。但一般而言，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，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，请参见肾上腺素的产品说明书。
 - 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 受体激动剂（如沙丁胺醇）。
 - 必要时给予静脉输液，以维持正常生命体征（例如，血压）。考虑类固醇IV给药。 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，应考虑使用该类药物以增强正性肌力作用并尽量减小心率变律性。
 - 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，之后的输液给药应同时给予脱敏措施（未采取预处理作用措施）。
- 有关脱敏指南的参考书目，请联系赛诺菲医学信息部。参见**联系方式**。
- 对于IgE阳性患者的治疗建议在此处仅作为指南使用。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。

2.3 输液后观察

建议在每次美而赞静脉输液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，在美而赞输液给药结束后2小时内对患者进行监测。由治疗医生根据个例患者的临床情况和输液史，决定输液给药后需要监测的适当时间长短。

3. 免疫学检测

3.1 描述

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测项目，以确定美而赞的抗体形成程度，并了解其可能有的临床影响。目前没有抗美而赞抗体的上市检验；美而赞免疫检测仅在国外开展，国内尚未有机构开展相关检测，国内样本受相关法规限制现无法出口。

3.1.1 免疫监测项目：IgG 抗体检测，包括中和抗体

如第 1 节所述，在部分患者中，IgG 的发生可能与 IAR 相关，HSAT 的发生与有效性结局较差相关，尤其是对于婴儿型患者更是如此。因此，建议进行以下 IgG 检测。

建议：

- 1) 第一次输液前进行基线血清样本采集。
- 2) 根据患者的临床表型定期监测 IgG 抗体的形成情况。
 - a) 对于 IOPD 患者，在治疗的第一年定期监测（例如：每 3 个月一次），随后根据临床结局和抗体滴度水平进行监测。
 - b) 对于 LOPD 患者，在治疗开始后 6 个月内监测抗体形成情况，并基于安全性和有效性考虑，根据临床需要进行后续监测。
- 3) 虽然患者继续接受美而赞治疗，但如果其临床获益降低时，进行酶摄取或活性抑制试验。

3.1.2 中度 / 重度输液相关反应的免疫学检测：IgG、IgE、补体激活和血清类胰蛋白酶检测

通常对提示存在超敏反应的中度或重度或复发性 IAR 进行 IgG 和 IgE 抗体检测。对一些患者进行了评估，检测出其美而赞特异性 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液和 / 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 IAR 的潜在机制，对提示超敏反应的中度至重度或复发 IAR 患者，采集样本进行 IG 和 IgE 抗体、补体激活和类胰蛋白酶检测。
- 输液反应开始后 1-3 小时应抽取样本检测补体激活和血清类胰蛋白酶。应该在输液给药结束后至少 72 小时内采集样本检测 IgE。理想情况下，应在谷浓度时（即下一次输液前）采集 IgG 样本。

3.1.3 皮肤试验^(19,20)

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

- A. IAR 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。
- B. 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由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。

建议皮肤试验由受过培训的过敏症专科医生或过敏性皮肤试验培训医务人员进行；因为出现暂时的脱敏现象，所以建议皮肤试验在美而赞输液后至少 48 小时、速发过敏反应发生后最好>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。

3.1.4 循环免疫复合物检测

在该事件中，患者在接受美而赞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）。

表 4. 临床免疫学和皮肤试验的情况

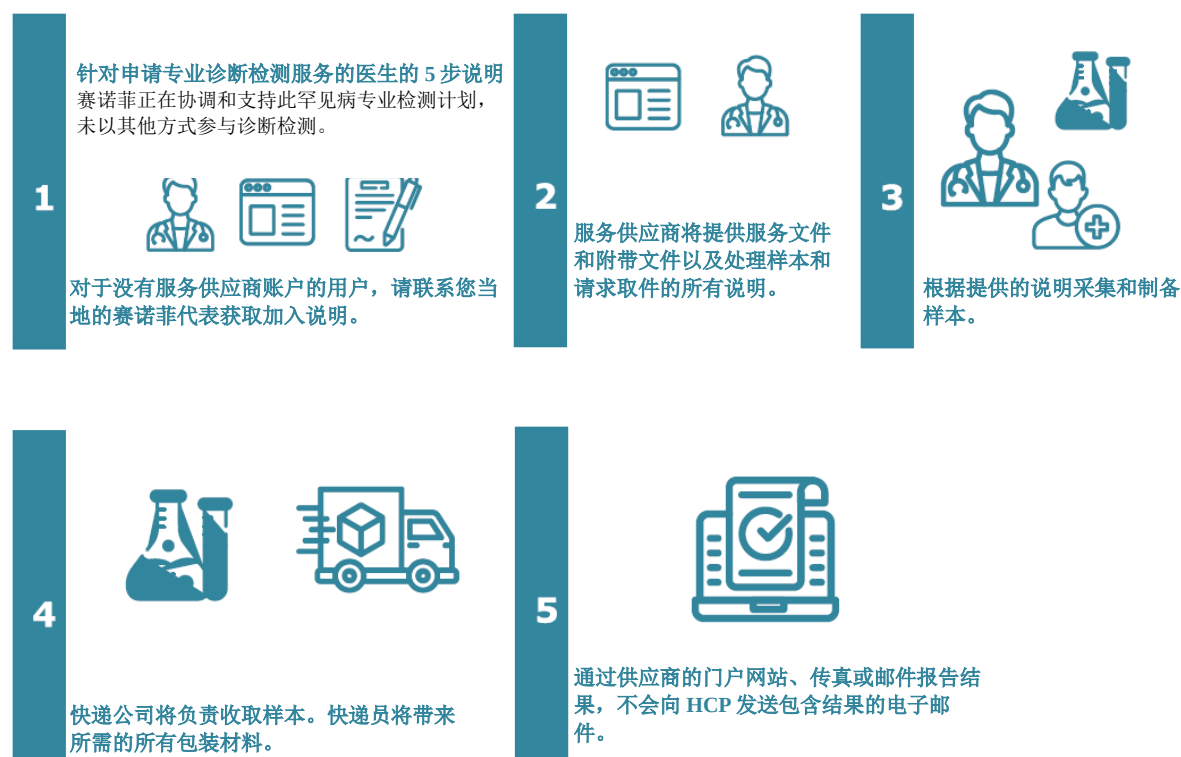
检测 ^a	检验适应症	样本类型	频率	采集时间 ^b
皮肤试验	IAR 提示症状持续的 IgE 介导反应或确认 IgE 结果	点刺 / 穿刺试验	临时指定 (IAR 后)	输液后至少 48 小时，最好在速发过敏反应发生后>3 周
IgG ^c	常规监测	血清-冷冻全血 (采集 24 小时内接收)	常规监测	样本应在输液前或输液后≥3 天采集
IgG/中和抗体	治疗反应降低或缺乏效果	血清-冷冻全血 (采集 24 小时内接收)	临时指定 (如果有必要的话)	样本应在输液前或输液后≥3 天采集
IgG/IgE 抗体	中度 / 重度或复发性 IAR 提示超敏反应、速发过敏反应	血清-冷冻全血 (采集 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
血清类胰蛋白酶	中度 / 重度或复发性 IAR 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 IAR 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

^a 赛诺菲罕见病专业检测计划与 Labcorp 合作提供的免费服务，采集、包装和运输血液样本至 Labcorp 中心实验室。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、中和抗体、补体激活和血清类胰蛋白酶）和所有用于常规 IgG 监测的临床样本。皮肤试验通常在当地进行。^b 样本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、中和抗体、补体激活和血清类胰蛋白酶)和所有用于常规上市后分析和报告的临床样本(图 3)。

图3. 检验程序



有关血样的采集、包装和运输，请联系赛诺菲欧盟医疗服务部。

4. 报告不良事件

药品在获得授权许可后报告不良事件至关重要。这确保持续监测药品的获益 / 风险平衡。要求医疗保健专业人员通过国家报告系统报告任何不良事件或联系赛诺菲患者安全与药物警戒（PSPV）部门。报告不良反应途径具体参见**联系方式**。

5. 妊娠期&哺乳期

妊娠女性使用美而赞的数据有限，尚未发现与阿糖苷酶 α 相关的重大出生缺陷、流产或孕妇与胎儿不良结局的风险。妊娠期间是否继续使用该药治疗庞贝病应针对孕妇进行个体化评估，除非女性的临床病症需要使用阿糖苷酶 α 进行治疗，否则妊娠期间不应使用阿糖苷酶 α 。

有限的证据表明，排泄至乳汁中的美而赞的浓度非常低。由于母乳传输程度较小和生物利用度较差，预计在母乳喂养婴儿中不会产生临床效应。因此，在美而赞治疗期间可考虑哺乳。作为预防措施，可考虑在治疗开始后的最初 24 小时内暂停哺乳。

应将妊娠期药物暴露的相关信息报告至赛诺菲患者安全与药物警戒部门，以识别对胎儿发育有害的药物。相反地，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。报告妊娠途径具体参见**联系方式**。

6. 庞贝病注册登记平台

鼓励医疗或卫生保健专业人员在 <https://www.registrynxt.com> 登记确诊庞贝病的患者。该注册登记平台以匿名方式采集患者数据。“庞贝病注册登记平台”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. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15): 1396-1406.
4. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):456-461.
5. Kishnani PS, 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.
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. De Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med*. 2017;19(1):90-97.
8. Ertoy Karagol HI, Inci A, Terece SP, et al. Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease [published online ahead of print, 2023 Jan 9], *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;1-6.
9. Gallay L, Petiot P, Durieu I, Streichenberger N, Berard F. SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(11):801-804.
10. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy*. Karger Publishers; 2005;32(6):355-62.
11. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1994 Jan;6(1):20-4.
12. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2): 155-60.
13. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, DeArmey SM, Milleson C, et al. Algorithm for the Early Diagnosis and Treatment of Patients with Cross Reactive Immunologic Material-Negative Classic Infantile Pompe Disease: A Step towards Improving the Efficacy of ERT. *PLOS ONE*. 2013;8(6): e67052.

14. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in Genet Med. 2015 Jul; 17(7):596. Rosenberg, Amy S [corrected to Rosenberg, Amy S]]. Genet Med. 2015; 17(11):912-918.
15. Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, et al. Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. JCI Insight. 2017 Aug;2(16):94328
16. 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.
17. Sampson HA, Munoz-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.
18. 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.
19. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
20. 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.
21. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. BMJ. 1998 May 16;316(7143): 1511-4.
22. 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.

8. 附录

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®（注射用阿糖苷酶 α ）的制备和给药需要下列材料。

1. 基于患者剂量所需的美而赞瓶数。
2. 静脉内给药装置加 0.2 μm 低蛋白结合过滤器。
3. 无菌注射用水，复溶用。
4. 9 mg/mL（0.9%）氯化钠注射液，稀释用
5. 复溶和稀释用注射器。
6. 口径不大于 20 G 的复溶和稀释用针头。
7. 根据各医院操作常规所需的其他物资。



注意：美而赞制备过程中不应使用过滤针头。

- A) 根据每名患者的体重确定所需复溶的瓶数，推荐剂量为 20 mg/kg。取最接近的整数瓶。复溶前，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) × 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:

- 1 **婴儿型:** 患者体重 (16 kg) × 剂量 (20 mg/kg) = 患者剂量 (320 mg)
320 mg ÷ 50 mg/瓶 = 6.4 瓶; 因此, 应复溶 7 瓶。
- 2 **成人型:** 患者体重 (68 kg) × 剂量 (20 mg/kg) = 患者剂量 (1 360 mg)
1 360 mg ÷ 50 mg/瓶 = 27.2 瓶; 因此, 应复溶 28 瓶

B) 美而赞 (50 mg 瓶) 复溶: 使用带有口径不大于 20 G 的针头注射器和 10.3 mL 注射用水复溶。每瓶最终浓度为 5 mg/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。

C) 立即肉眼检查复溶小瓶中是否有颗粒物质和变色。如果在即时检查时观察到不透明微粒或溶液变色, 请勿使用, 并联系医学信息部。

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 μm 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。

D) 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

患者体重范围 (kg)	总输液量	输液速度			
		步骤 1 1 mg/kg/小时 (mL/小时)	步骤 2 3 mg/kg/小时 (mL/小时)	步骤 3 5 mg/kg/小时 (mL/小时)	步骤 4 7 mg/kg/小时 (mL/小时) (直至总输液量)
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

- E) 使用带有口径不大于 20 G 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。
- F) 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。
- G) 抽出 9 mg/ml (0.9%) 氯化钠注射液，以等量复溶美而赞代替。
- H) 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。
- I) 轻轻颠倒或按摩输液袋使之混合。勿晃动。
- J) 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液给药。给药期间，使用 0.2 μm 的低蛋白结合管路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液给药时似乎出现输液反应的风险更高。在开始美而赞给药前，必须谨慎考虑患者的临床情况。

- A. 告知患者给药过程。
- B. 在进行输液给药之前，获取患者生命体征，包括血压、脉搏、呼吸率和体温。
- C. 开放静脉通道。肘前、手腕或手部静脉可作为输液给药通道。也可选择经中心静脉进行给药。
- D. 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液管。
- E. 建议由医生来确定初始 9 mg/mL（0.9%）氯化钠注射液输液管的初始速率，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液泵来控制输液速率。
- F. 准备输液器材和美而赞溶液。谨慎操作，防止输液管中出现空气气泡。为了严格控制输液速率，建议使用可调控的静脉输液泵进行输液给药。
- G. 将美而赞溶液的输液器连接到 0.2 μm 孔径的管路低蛋白结合过滤器并准备好输液管。
- H. 将美而赞溶液输液管连接到患者静脉针接口。
- I. 应该使用输液泵逐步进行输液给药操作。
- J. 完成输液给药后，使用 9 mg/mL（0.9%）氯化钠注射液冲洗输液管（速率为最终输液速率），目的是保证患者接受美而赞全部剂量给药。

K. 撤掉输液给药装置，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见 SmPC。