

核准日期：2023年09月28日

修改日期：2023年11月17日

## 注射用艾夫糖苷酶 $\alpha$ 说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

### **警告：重度超敏反应、输液相关反应及易感患者的急性心肺功能衰竭风险**

- **包括速发严重过敏反应在内的超敏反应**

在艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者中已经报告了超敏反应，包括速发严重过敏反应。艾夫糖苷酶  $\alpha$  给药期间，应随时提供适当的医疗支持措施，包括心肺复苏设备。如发生重度超敏反应（如速发严重过敏反应），应立即停用艾夫糖苷酶  $\alpha$ ，并开始适当的药物治疗。对于发生重度超敏反应的患者，可考虑对艾夫糖苷酶  $\alpha$  进行脱敏处理（参见【注意事项】）。

- **输液相关反应（IAR）**

使用艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者中已经报告了可能会发生重度 IAR。如果发生重度 IAR，应考虑立即停止艾夫糖苷酶  $\alpha$  的给药，并开始适当的药物治疗。应考虑在重度 IAR 后重新给药艾夫糖苷酶  $\alpha$  的获益和风险。在艾夫糖苷酶  $\alpha$  输液时，患有急性基础疾病的患者可能存在更大 IAR 风险。晚期庞贝病患者心脏和呼吸功能可能受损，这可能使其更容易发生 IAR 引起的重度并发症（参见【注意事项】）。

- **易感患者的急性心肺功能衰竭风险**

在易发生体液容量过多的患者、伴有急性呼吸系统疾病的患者、以及合并心脏和/或呼吸功能受损且需要限制液体入量的患者中，在输液期间可能存在心脏和/或呼吸功能严重恶化的风险，在艾夫糖苷酶  $\alpha$  输液期间，应加强生命体征监测频率（参见【注意事项】）。

### **【药品名称】**

通用名称：注射用艾夫糖苷酶  $\alpha$

商品名称：耐而赞 / NEXVIAZYME

英文名称：Avalglucosidase Alfa for Injection

汉语拼音： Zhusheyong Aifutangganmei  $\alpha$

### 【成份】

化学名称：重组人源  $\alpha$ -葡萄糖苷酶偶联双甘露糖-6-磷酸-甘露糖 6 聚糖

分子式：近似分子式为阿糖苷酶  $\alpha$  (Alglucosidase Alfa) ( $C_{4490}H_{6829}N_{1197}O_{1298}S_{32}$ ，蛋白质分子式) + (大约 6-8 个) 聚糖 ( $C_{42}H_{75}N_3O_{40}P_2$ )

分子量：分子量大约为 124 kDa

辅料：甘露醇、甘氨酸、组氨酸、盐酸组氨酸和聚山梨酯 80

### 【性状】

本品为白色至淡黄色冻干块状物或粉末。复溶后，应为透明、无色至淡黄色液体。

### 【适应症】

适用于庞贝病（酸性  $\alpha$  葡萄糖苷酶[GAA]缺乏症）患者的长期酶替代治疗。

### 【规格】

100 mg/瓶

### 【用法用量】

注射用艾夫糖苷酶 $\alpha$ 应由治疗庞贝病或治疗其他遗传代谢性疾病或神经肌肉疾病方面经验丰富的医生监督使用。

### 推荐剂量

患者可预先接受抗组胺药、退热药和/或糖皮质激素治疗，以预防或减少过敏反应。

注射用艾夫糖苷酶 $\alpha$ 的推荐方案是20 mg/kg（体重），每两周一次，静脉输注给药。婴儿型庞贝病（IOPD）患者的剂量调整：

对于接受 20 mg/kg（体重），每两周一次治疗时心脏、呼吸和/或运动功能缺乏改善或应答不足的 IOPD 患者，在没有安全性问题（例如，重度超敏反应、速发严重过敏反应或体液过多风险）的情况下，应考虑将剂量增加至 40 mg/kg（体重），每两周一次。

对于不耐受每两周 40 mg/kg 艾夫糖苷酶  $\alpha$  的患者（例如，重度超敏反应、速发严重过敏反应或体液过多风险），考虑将剂量降至每两周 20 mg/kg。（参见【注意事项】）。

### 特殊人群

#### 老年患者

65 岁以上患者无需调整剂量。

#### 肝功能不全

尚未评估艾夫糖苷酶  $\alpha$  在肝功能不全患者中的安全性和有效性，也没有针对这些患者推荐特定的给药方案。

### 肾功能不全

轻度肾功能不全患者无需调整剂量。尚未评估艾夫糖苷酶  $\alpha$  在中度或重度肾功能不全患者中的安全性和有效性，也没有针对这些患者推荐特定的给药方案。（参见【临床药理】）。

### 儿童人群（6个月及以下患者）

艾夫糖苷酶  $\alpha$  在6个月及以下儿童中的安全性和有效性尚未确定。无6个月及以下患者的可用数据。

### 给药方法

每瓶注射用艾夫糖苷酶  $\alpha$  仅供一次性使用，该药品应作为静脉输注给药。

输注应根据患者的反应和耐受度递增输注速率：

建议以 1 mg/kg/小时的初始速率开始输注，如果没有输注相关反应（IAR）的体征，则每 30 分钟逐步增加一次，参见表 1。在每个增加输注速率的步骤之前都应获取生命体征信息。

表 1-输注速率计划

患者		输注速率（mg/kg/小时）					大约持续时间(小时)
		步骤 1	步骤 2	步骤 3	步骤 4	步骤 5	
晚发型庞贝病（LOPD）		1	3	5 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	NA	4 至 5
婴儿型庞贝病（IOPD）	4 步过程	1	3	5	7	NA	7
	5 步过程 <sup>b</sup>	1	3	6	8	10 <sup>b</sup>	5

<sup>a</sup> 对于体重为 1.25-5 kg 的 LOPD 患者，最大输注速率为 4.8 mg/kg/小时。

<sup>b</sup> 对于体重为 1.25-5 kg 的 IOPD 患者，最大输注速率为 9.6 mg/kg/小时。

如果发生速发严重过敏反应、重度超敏反应或重度输注相关反应，应立即停止注射用艾夫糖苷酶  $\alpha$  输注并开始适当的医学治疗。如果发生轻度至中度速发过敏反应或输注相关反应，可降低输注速率或暂停输注和/或开始适当的医学治疗（参见【注意事项】）。

暂时停止输注后，症状仍可能持续存在；因此，主治医师应至少等待 30 分钟，直到反应症状消失，方可决定在当天剩余时间内是否停止输注。如果症状消退，应以反应发生时速率的一半或更低速率恢复输注，持续 30 分钟，然后将输注速率增加 50%，持续 15 至 30 分钟。如果症状未复发，则将输注速率增加至反应发生时的速率，并考

考虑继续逐步增加速率，直至达到最大速率。

## 复溶和稀释指导

注射用艾夫糖苷酶  $\alpha$  的复溶和稀释应该由医学专业人士进行。

在配置过程中，使用无菌技术。

### 复溶

1. 根据个体患者的体重和推荐剂量 20 mg/kg 或 40 mg/kg，确定需要复溶的瓶数。

患者体重(kg) x 剂量(mg/kg) = 患者剂量(mg)。

患者剂量（以 mg 计）除以 100 mg/瓶 = 需要复溶的瓶数。如果瓶数包括小数，则应将其向上进位到下一个整数。

示例：患者体重 (16 kg) x 剂量 (20 mg/kg) = 患者剂量 (320 mg)。320 mg 除以 100 mg/小瓶 = 3.2 个小瓶；因此，需要复溶的瓶数为 4 瓶。

示例：患者体重(16 kg) x 剂量 (40 mg/kg) = 患者剂量 (640 mg)。

640 mg 除以 100 mg/小瓶 = 6.4 个小瓶；因此，需要复溶的瓶数为 7 瓶。

2. 从冷藏箱中取出所需的药瓶，放置约 30 分钟，使其恢复至室温。
3. 通过向每个药瓶缓慢注入 10.0 ml 注射用水来复溶注射用艾夫糖苷酶  $\alpha$ 。每瓶药物获得的浓度为 100 mg/10 ml (10 mg/ml)。避免注射用水对粉末形成强力的冲击，防止产生泡沫。沿瓶壁缓慢逐滴加入注射用水，不得直接滴在真空冻干药饼上。倾斜和轻柔翻滚每个药瓶。请勿倒转、旋摇或振动药瓶。
4. 立即对溶解瓶的颗粒物质和颜色进行检查。如果检查中观察到不透明颗粒物或如果溶液发生变色，请勿使用。

### 稀释

5. 使用 5%葡萄糖注射溶液对复溶溶液进行稀释，推荐最终浓度为 0.5 mg/ml 至 4 mg/ml。根据患者体重推荐的输液总量见表 2。
6. 从每个小瓶中缓慢地抽取复溶溶液（根据患者体重计算）。
7. 将复溶溶液缓慢地直接加入到 5%葡萄糖注射溶液中。应避免输液袋起泡或搅动。应避免空气进入输液袋中。
8. 轻柔倒转或按压输液袋，混合稀释液，请勿振摇输液袋。
9. 为避免在静脉给药制备过程中无意中引入颗粒，建议使用在线低蛋白结合 0.2  $\mu$ m 过滤器进行注射用艾夫糖苷酶  $\alpha$  的输注。输液完成后，应用 5%葡萄糖注射液冲洗静脉导管。

10. 注射用艾夫糖苷酶  $\alpha$  的输注不得与其他药品使用同一静脉管路。

表 2-按患者体重在 20 mg/kg 和 40 mg/kg 剂量下注射用艾夫糖苷酶  $\alpha$  给药的预计静脉输注量

患者体重范围 (kg)	20 mg/kg 的总输注量 (ml)	40 mg/kg 的总输注量 (ml)
1.25 至 5	50	50
5.1 至 10	50	100
10.1 至 20	100	200
20.1 至 30	150	300
30.1 至 35	200	400
35.1 至 50	250	500
50.1 至 60	300	600
60.1 至 100	500	1000
100.1 至 120	600	1200
120.1 至 140	700	1400
140.1 至 160	800	1600
160.1 至 180	900	1800
180.1 至 200	1000	2000

#### 复溶溶液的储存

应立即使用复溶药品。如果无法立即使用，可以将溶液置于2-8°C条件下，溶液可以保存最多24小时。

#### 稀释溶液的储存

应立即使用稀释药品。如无法立即使用，应妥善保存。稀释后在 2-8°C 条件下，溶液的化学、物理和微生物的使用稳定性在 0.5 mg/ml 和 4 mg/ml 之间可持续最多 24 小时，然后在室温（最高 25°C）条件下可持续最多 9 小时，否则不允许用于输注。

未使用的药品应该丢弃。

#### **【不良反应】**

#### 安全性特征总结

据报道，接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者中报告的严重不良反应为寒战（1.4%的患者）和头痛、呼吸困难、呼吸窘迫、恶心、皮肤变色、胸部不适、发热、血压升高、体温升高、心率升高、血氧饱和度降低（各 0.7%的患者）。据报告，43.5%的患者发生过敏反应，1.4%的患者发生速发严重过敏反应，26.1%的患者发生输液相关反应。在临床研究中，共有 2.9%接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  的患者永久停止治疗：各有 0.7%的患者因以下被认为与艾夫糖苷酶  $\alpha$  相关的事件而终止治疗：呼吸窘迫、胸部不适、头晕、咳嗽、恶心、

潮红、眼充血和红斑。

最常报告的不良反应(ADR)(>5%)是瘙痒(9.4%)、皮疹(8%)、头痛(7.2%)、荨麻疹(6.5%)、疲乏(6.5%)、恶心(5.8%)和寒战(5.1%)。

来自4项临床研究(EFC14028/COMET、ACT14132/Mini-COMET、TDR12857/NEO和LTS13769/NEO-EXT)的汇总安全性分析包括总共138例接受艾夫糖苷酶α治疗的患者(118例成人和20例儿童患者)。在临床研究的汇总分析中,接受艾夫糖苷酶α治疗的患者报告的ADR列于表3。

### 不良反应列表

每个系统器官分类的不良反应(在至少3例患者中报告),按频率类别呈现:十分常见(≥10%),常见(1%~10%,含1%),偶见(0.1%~1%,含0.1%),罕见(0.01%~0.1%,含0.01%),十分罕见(<0.01%)。

由于患者人数较少,2例患者报告的不良反应被归类为常见不良反应。在每个频率组内,不良反应按严重程度降序排列。

表3 临床研究汇总分析中接受注射用艾夫糖苷酶α治疗的患者发生的不良反应(N=138)

系统器官分类	频率	首选术语
感染及侵染类疾病	偶见	结膜炎
免疫疾病	十分常见 常见	超敏反应 速发严重过敏反应
各类神经系统疾病	常见 常见 常见 偶见 偶见	头痛 头晕 震颤 感觉异常 嗜睡
眼器官疾病	常见 偶见 偶见 偶见	眼充血 结膜充血 眼部瘙痒 流泪增加
心脏器官疾病	偶见 偶见	心动过速 室性期外收缩
血管与淋巴管类疾病	常见 偶见 偶见	高血压 潮红 低血压
呼吸系统、胸及纵隔疾病	常见 常见 偶见 偶见 偶见 偶见	咳嗽 呼吸困难 呼吸急促 喉水肿 呼吸窘迫 咽喉刺激
胃肠系统疾病	常见	恶心

系统器官分类	频率	首选术语
	常见 常见 常见 常见 偶见 偶见 偶见 偶见 偶见	腹泻 呕吐 唇部肿胀 肿舌 腹痛 口腔感觉减退 口部感觉异常 吞咽困难 消化不良
皮肤及皮下组织类疾病	常见 常见 常见 常见 常见 偶见 偶见 偶见	瘙痒 皮疹 荨麻疹 红斑 手掌红斑 血管性水肿 多汗 皮肤变色
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	常见 常见 偶见	肌痉挛 肌痛 肢体疼痛
全身性疾病及给药部位各种反应	常见 常见 常见 常见 常见 偶见 偶见 偶见 偶见 偶见 偶见 偶见 偶见 偶见 偶见 偶见 偶见	疲乏 寒战 胸部不适 疼痛 流感样疾病 输液部位疼痛 面痛 体温过高 输液部位渗出 输液部位关节痛 输液部位皮疹 输液部位反应 输液部位荨麻疹 局部水肿 外周肿胀 发热 乏力
各类检查	常见 常见 偶见 偶见 偶见 偶见 偶见	血压升高 血氧饱和度降低 体温升高 心率升高 呼吸音异常 补体因子升高 免疫复合物水平升高

在比较研究 EFC14028/COMET 中，100 例 16-78 岁之间的 LOPD 患者（未经酶替代治疗）接受了 20 mg/kg 的艾夫糖苷酶  $\alpha$  (n=51) 或 20 mg/kg 的阿糖苷酶  $\alpha$  (n=49) 治疗。2%接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者和 6.1%接受阿糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者报告了严重

不良反应。研究中共有 8.2%接受阿糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者因不良反应而永久停止治疗；艾夫糖苷酶  $\alpha$  组中没有患者永久停止治疗。最常报告的 ADR (>5%) 是头痛、恶心、瘙痒、荨麻疹和疲乏。

### 特定不良反应

#### **超敏反应（包括速发严重过敏反应）**

在汇总的安全性分析中，60/138 (43.5%) 例患者发生超敏反应，包括 6/138 (4.3%) 例患者报告重度超敏反应和 2/138 (1.4%) 例患者报告速发严重过敏反应。某些超敏反应是 IgE 介导的。速发严重过敏反应症状包括呼吸窘迫、胸部压迫感、全身潮红、咳嗽、头晕、恶心、手掌发红、下唇肿胀、呼吸音降低、足部发红、肿舌、手掌和足部发痒以及氧饱和度降低。重度超敏反应的症状包括呼吸衰竭、呼吸窘迫和皮疹。

#### **输液相关反应 (IAR)**

在一项汇总的安全性分析中，在临床研究中约 42/138 (30.4%) 例接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者报告了 IAR。3/138 (2.2%) 例患者报告了重度 IAR，症状包括胸部不适、恶心和血压升高。超过 1 例患者的 IAR 包括寒战、咳嗽、腹泻、红斑、疲乏、头痛、流感样疾病、恶心、眼充血、肢体疼痛、瘙痒、皮疹、红斑性发疹、心动过速、荨麻疹、呕吐、胸部不适、头晕、多汗、唇部肿胀、血氧饱和度降低、疼痛、手掌红斑、肿舌和震颤。大多数 IAR 的严重程度经评估为轻度或中度。

在比较研究 EFC14028/COMET 中，与阿糖苷酶  $\alpha$  组 (16/49 [32.7%]) 相比，艾夫糖苷酶  $\alpha$  组中报告至少 1 次 IAR (13/51 [25.5%]) 的 LOPD 患者较少。艾夫糖苷酶  $\alpha$  组的患者未报告重度 IAR，阿糖苷酶  $\alpha$  组的 2 例患者报告了重度 IAR (头晕、视觉损害、低血压、呼吸困难、冷汗和寒战)。艾夫糖苷酶  $\alpha$  组最常报告的治疗期间出现的不良事件 (>2 例患者) 为瘙痒 (7.8%) 和荨麻疹 (5.9%)，阿糖苷酶  $\alpha$  组为恶心 (8.2%)、瘙痒 (8.2%) 和潮红 (6.1%)。艾夫糖苷酶  $\alpha$  组 7 例 (13.7%) 患者和阿糖苷酶  $\alpha$  组中 10 例 [20.4%] 患者报告的大多数 IAR 为轻度。

#### **免疫原性**

在艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗的庞贝病患者中，对艾夫糖苷酶  $\alpha$  应答的抗药抗体 (ADA) 发生率见表 4。血清转化中位时间为 8.3 周。

在初治成人患者中，在 ADA 阳性和 ADA 阴性患者中均观察到发生 IAR。IgG ADA 滴度越高，IAR 和超敏反应的发生率越高。在初治患者中，随着 ADA 滴度的增加，IAR 发生率呈增加趋势，具有高 ADA 峰值滴度  $\geq 12,800$  的患者的 IAR 发生率最高 (61.5%)，



相比之下，具有中 ADA 滴度 1,600-6,400 的患者的 IAR 发生率为 17.2%，具有低 ADA 滴度 100-800 的患者的 IAR 发生率为 7.1%，ADA 阴性患者的 IAR 发生率为 33.3%。在接受过酶替代治疗（ERT）的成人患者中，与 ADA 阴性患者相比，治疗中产生 ADA 的患者的 IAR 和超敏反应的发生率更高。1 例初治患者和 1 例接受过治疗的患者发生速发严重过敏反应。ADA 阳性和阴性状态的儿科患者 IAR 的发生率相似。没有发生速发严重过敏反应的儿科患者（参见【注意事项】）。

在临床研究 EFC14028/COMET 中，2 例患者报告了艾夫糖苷酶  $\alpha$  的高持续抗体滴度（HSAT），但这与疗效降低不相关。ADA 交叉反应研究表明，大多数患者会产生与阿糖苷酶  $\alpha$  交叉反应的抗体。在第 49 周时，3 例（5.9%）患者检测到艾夫糖苷酶  $\alpha$  特异性抗体。ADA 未显著影响疗效指标，主要在高滴度患者中观察到对 PK 和 PD 产生有限的影响（参见【临床药理】）。

表 4 - LOPD 和 IOPD 患者群体中的治疗中出现 ADA 的发生率

	注射用艾夫糖苷酶 $\alpha$				注射用阿糖苷酶 $\alpha$	
	初治患者艾夫糖苷酶 $\alpha$ ADA <sup>a</sup>	接受过治疗的患者艾夫糖苷酶 $\alpha$ ADA <sup>b</sup>			在主要分析期阿糖苷酶 $\alpha$ ADA	
	成人	成人	儿童	儿童	成人	儿童
	每两周 20 mg/kg	每两周 20 mg/kg	每两周 20 mg/kg	每两周 40 mg/kg	每两周 20 mg/kg	每两周 20 mg/kg 到每周 40 mg/kg
	(N=61)	(N=55)	(N=6)	(N=10)	(N=48)	(N=6)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
基线时存在 ADA	2 (3.3)	40 (72.7)	1 (16.7)	1 (10)	2 (4.2)	3 (50)
治疗中产生 ADA	58 (95.1)	27 (49.1)	1(16.7)	5 (50)	46 (95.8)	3 (50)
<b>中和抗体 (NAb)</b>						
两种 NAb 类型	13 (21.1)	2 (3.6)	0	0	ND <sup>c</sup>	ND <sup>c</sup>
仅酶活性抑制	4 (6.6)	8 (14.5)	0	0	4 (8.3)	2 (33.3)
仅酶摄取抑制	10 (16.4)	8 (14.5)	0	0	19 (39.6)	0

<sup>a</sup> 包括一例儿童患者

<sup>b</sup> 接受过治疗的患者在临床研究之前或期间接受阿糖苷酶  $\alpha$  治疗，成人患者为 0.9-9.9 年，儿童患者为 0.5-11.7 年。

<sup>c</sup> 未检出

### 儿童人群

儿童人群临床研究报告的药物不良反应（19 例 1-12 岁 IOPD 儿科患者（平均年龄 6.8 岁）和 1 例 16 岁 LOPD 儿科患者）与成人报告的不良反应相似。

### 【禁忌】

无。

### 【注意事项】

#### 包括速发严重过敏反应在内的超敏反应

在艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者中已经报告了超敏反应，包括速发严重过敏反应（参见【不良反应】）。

使用艾夫糖苷酶  $\alpha$  时，应随时提供适当的医疗支持措施，包括心肺复苏设备，特别是针对心脏增大患者和呼吸功能严重受损患者。

如果发生重度超敏反应或速发严重过敏反应，应立即停用艾夫糖苷酶  $\alpha$ ，并开始适当的药物治疗。应考虑在速发严重过敏反应或重度超敏反应后重新给药艾夫糖苷酶  $\alpha$  的风险和获益。一些患者在低于推荐剂量的剂量下使用较慢的输注速率依旧再次发生过敏

反应。对于发生重度超敏反应的患者，可考虑对艾夫糖苷酶  $\alpha$  进行脱敏处理。如果决定重新给该药品，应格外谨慎，并采取适当的复苏措施。一旦患者对输注产生耐受性，可增加剂量以达到批准剂量。

如果发生轻度或中度超敏反应，可减慢输液速率或暂时停止输液。

### **输液相关反应（IAR）**

据报告，在临床研究中，艾夫糖苷酶  $\alpha$  输液期间和/或输液后几小时内的任一时间均会发生 IAR，并且在输液速率较高时更可能发生 IAR（参见【不良反应】）。

在艾夫糖苷酶  $\alpha$  输液时，患有急性基础疾病的患者可能存在更大 IAR 风险。晚期庞贝病患者心脏和呼吸功能可能受损，这可能使其更容易发生 IAR 引起的重度并发症。可给予抗组胺药、退热药和/或糖皮质激素来预防或减少 IAR。然而，接受预处理后的患者仍可能出现 IAR。

如果发生重度 IAR，应考虑立即停止艾夫糖苷酶  $\alpha$  的给药，并开始适当的药物治疗。应考虑在重度 IAR 后重新给药艾夫糖苷酶  $\alpha$  的获益和风险。一些患者在低于推荐剂量的剂量，使用较慢的输液速率依旧再次发生 IAR。一旦患者耐受输液，可增加剂量以达到批准剂量。无论预处理如何，如果发生了轻度或中度 IAR，降低输液速率或暂时停止输液可能会改善症状（参见【不良反应】）。

### **免疫原性**

在初治患者（95%）和接受过治疗的患者（49%）中均报告了治疗中出现的抗药抗体（ADA）（参见【不良反应】）。

IAR 和超敏反应可能独立于 ADA 的产生而发生。大多数 IAR 和超敏反应是轻度或中度的，并通过标准临床实践进行治疗。在临床研究中，ADA 的生成不影响临床有效性（参见【不良反应】）。

### **急性心肺功能衰竭的风险**

在易发生体液容量过多的患者、伴有急性呼吸系统疾病的患者、以及合并心脏和/或呼吸功能受损且需要限制液体入量的患者中使用艾夫糖苷酶  $\alpha$  应谨慎。这些患者在输液期间可能存在心脏和/或呼吸功能严重恶化的风险。在艾夫糖苷酶  $\alpha$  输液期间，应随时提供适当的医疗支持和监测措施，一些患者可能需要根据患者的个体需求延长观察时间。

### **中心静脉导管置入全身麻醉期间心律失常和猝死**

对患有心脏增大的 IOPD 患者，在进行全身麻醉，进行中心静脉插管或进行其他外

科手术时应谨慎。

对患有心脏增大的 IOPD 患者，使用全身麻醉与导致心脏骤停或死亡，或需要心脏复苏或除颤的心律失常（包括室颤、室性心动过速和心动过缓）相关。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

#### 妊娠

尚无关于在孕妇中使用艾夫糖苷酶  $\alpha$  的可用数据。对人体的潜在风险是未知的。无法得出关于艾夫糖苷酶  $\alpha$  在妊娠期间使用是否安全的结论。仅当对母体的潜在获益超过潜在风险（包括对胎儿的风险）时，才应在妊娠期间使用艾夫糖苷酶  $\alpha$ 。

#### 哺乳

尚无关于人乳汁中艾夫糖苷酶  $\alpha$  的含量以及艾夫糖苷酶  $\alpha$  对产奶量或母乳喂养婴儿的影响的可用数据。无法得出关于艾夫糖苷酶  $\alpha$  在母乳喂养期间使用是否安全的结论。仅当对母体的潜在获益超过潜在风险（包括对母乳喂养的孩子的风险）时，才应在母乳喂养期间使用艾夫糖苷酶  $\alpha$ （参见【药理毒理】）。

#### 生育能力

没有关于艾夫糖苷酶 $\alpha$ 对人类生育能力影响的临床数据。

### 【儿童用药】

艾夫糖苷酶  $\alpha$  在 6 个月及以下儿童中的安全性和有效性尚未确定。无 6 个月及以下患者的可用数据。

### 【老年用药】

艾夫糖苷酶  $\alpha$  的临床研究包括 14 例 65 至 74 岁的患者和 3 例 75 岁及以上的患者。老年患者的推荐剂量与年轻成人患者的推荐剂量相同（参见【临床试验】）。

### 【药物相互作用】

本品尚未进行药物相互作用研究。由于艾夫糖苷酶 $\alpha$ 是一种人重组蛋白质，发生细胞色素P450介导的药物间相互作用的可能性较低。

### 【药物过量】

艾夫糖苷酶 $\alpha$ 输液速率过快可能会导致潮热。在一项临床研究中，患儿每两周接受一次高达40 mg/kg（体重）的剂量，并且在更高剂量后没有发现特定的体征和症状。有关不良反应的管理（参见【注意事项】和【不良反应】）。

### 【临床药理】

#### 药效动力学

在庞贝病患者中，过量的糖原被降解为己糖四糖（Hex4），然后随尿液排出体外。尿液中 Hex4 的检测可通过测定其主要成分葡萄糖四糖（Glc4）的浓度进行表征。临床研究中，使用艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗可降低庞贝病患者的尿 Glc4 浓度（以尿肌酐进行标准化，并报告为 mmol Glc4/mol 肌酐）。

研究 1（EFC14028/COMET）中，年龄为 16-78 岁的初治 LOPD 患者，在接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg 和阿糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg 每两周一次治疗 49 周后，尿 Hex4 浓度较基线变化的平均百分比（SD）分别为-53.90%（24.03）和-10.8%（32.33）（参见【临床试验】）。

研究 2（ACT14132/Mini-COMET）中，年龄为 1-12 岁的经阿糖苷酶  $\alpha$  治疗后表现为临床衰退或临床疗效欠佳的 IOPD 患者，在接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  40 mg/kg 每两周一次治疗 6 个月后，尿 Hex4 浓度较基线变化的平均百分比（SD）分别为-40.97%（16.72）和-37.48%（17.16）。对既往经阿糖苷酶  $\alpha$  治疗后表现为临床衰退的患者给予艾夫糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg 治疗后，尿 Hex4 浓度较基线变化的平均百分比为 0.34%（42.09）（参见【临床试验】）。

## 药代动力学

### 晚发型庞贝病（LOPD）患者

在 75 例 16-78 岁接受 5-20 mg/kg 艾夫糖苷酶  $\alpha$  每两周一次给药治疗的 LOPD 患者中，通过群体药代动力学方法评估了艾夫糖苷酶  $\alpha$  的药代动力学特性。

### 婴儿型庞贝病（IOPD）患者

在 16 例 1-12 岁接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗的 IOPD 患者中对其药代动力学特性进行了评估，其中包括 6 例接受 20 mg/kg 治疗的患者和 10 例接受 40 mg/kg 治疗的患者。所有患者均为经治患者。

### 吸收

LOPD 患者在接受每两周一次静脉输注艾夫糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg（输注 4 小时）后，平均  $C_{max}$  和平均  $AUC_{2w}$  分别为 273  $\mu\text{g/mL}$ （24%）和 1220  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （29%）。

IOPD 患者在接受每两周一次静脉输注艾夫糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg（输注 4 小时）和 40 mg/kg（输注 7 小时）给药后，平均  $C_{max}$  范围分别为 175-189  $\mu\text{g/mL}$  和 205-403  $\mu\text{g/mL}$ ；平均  $AUC_{2w}$  范围分别为 805-923  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  和 1720-2630  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 。

### 分布

在 LOPD 患者中，群体药代动力学模型预测的艾夫糖苷酶  $\alpha$  中央室的分布容积典型值为 3.4 L。

在 IOPD 患者中，接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg 和 40 mg/kg 每两周一次给药治疗后，稳态时的平均分布容积范围为 3.5-5.4 L。

### 消除

在 LOPD 患者中，群体药代动力学模型预测的艾夫糖苷酶  $\alpha$  的线性清除率典型值为 0.87 L/h。艾夫糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg 每两周一次给药治疗后，平均血浆消除半衰期为 1.55 小时。

在 IOPD 患者中，艾夫糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg 和 40 mg/kg 每两周一次给药治疗后，平均血浆清除率范围为 0.53-0.70 L/h，平均血浆消除半衰期范围为 0.60-1.19 小时。

### 线性/非线性

在 LOPD 患者和 IOPD 患者中，艾夫糖苷酶  $\alpha$  的暴露量分别在 5-20 mg/kg 和 20-40 mg/kg 范围内与剂量呈比例增加。每两周一次给药后未见蓄积。

### 免疫原性

在研究 1 (EFC14028/COMET) 中，96.1% (49 例/51 例) 接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者在治疗期间出现抗药抗体 (ADA)。未观察到 ADA 影响 PK 的明显趋势。

### 特殊人群

LOPD 患者的群体药代动力学分析表明，体重、年龄和性别对艾夫糖苷酶  $\alpha$  的药代动力学无显著影响。

#### 肝功能不全人群

尚未在肝功能不全患者中研究艾夫糖苷酶  $\alpha$  的药代动力学特性。

#### 肾功能不全人群

尚未开展肾功能不全对艾夫糖苷酶  $\alpha$  药代动力学影响的正式研究。

纳入群体药代动力学分析的 75 例接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg 给药的 LOPD 患者中，包含 6 例轻度肾功能不全患者 (基线时肾小球滤过率为 60-89 mL/min)，基于群体药代动力学分析结果，未观察到肾功能不全对艾夫糖苷酶  $\alpha$  暴露量的相关影响。

## **【药理毒理】**

### **药理作用**

庞贝病 (也称糖原累积病 II 型、酸性麦芽糖酶缺乏症和糖原贮积病 II 型) 是一种

遗传性糖原代谢性疾病，由溶酶体酶酸性  $\alpha$ -葡萄糖苷酶（GAA）缺乏引起，导致各种组织中的糖原在溶酶体内蓄积。

艾夫糖苷酶  $\alpha$  可提供外源性的葡萄糖苷酶（GAA）。艾夫糖苷酶  $\alpha$  上的甘露糖-6-磷酸（M6P）介导与细胞表面 M6P 受体高亲和力结合，然后内化并转运到溶酶体中进行蛋白酶分解，从而增加 GAA 酶活性。艾夫糖苷酶  $\alpha$  因此具有分解糖原的酶活性。

## 毒理研究

遗传毒性：尚未进行遗传毒性研究。

生殖毒性：

雌雄小鼠静脉给予艾夫糖苷酶 $\alpha$ ，每两天给药一次，剂量达50 mg/kg（未评估暴露量）下，未见对生育力的不良影响。

妊娠小鼠胚胎-胎仔毒性试验中，于妊娠第6天至第15天静脉给予艾夫糖苷酶 $\alpha$  0、10、20或50 mg/kg/天，每天给药一次，在最高剂量50 mg/kg/天（相当于LOPD患者推荐剂量20 mg/kg每两周一次给药时体内稳态AUC暴露量的17倍）下，引起一些母体出现免疫反应，包括过敏反应。该剂量下可见着床后丢失率和晚期吸收胎平均数的增加。小鼠胎盘转运试验证实艾夫糖苷酶 $\alpha$ 不会穿过母体进入胎仔循环，该结果提示胚胎-胎仔毒性是由于与免疫反应相关的母体毒性。母体未见不良反应剂量（NOAEL）为静脉注射50 mg/kg/天（为人AUC的17倍），胚胎-胎仔发育毒性的NOAEL为静脉注射20 mg/kg/天（为人AUC的4.8倍）。

兔胚胎-胎仔毒性试验中，于妊娠第6天至第19天静脉给予艾夫糖苷酶 $\alpha$  0、30、60和100 mg/kg/天，每天给药一次，最高剂量（相当于LOPD患者推荐剂量20 mg/kg每两周一次给药时体内稳态AUC暴露量的91倍）下未见胎仔的不良反应。

围产期毒性试验中，小鼠于妊娠第6天至产后第20天静脉给予艾夫糖苷酶 $\alpha$ ，每两天给药1次，最高剂量50 mg/kg下，对子代未产生不良影响。

致癌性：尚未进行动物致癌性试验。

## 【临床试验】

### 在 LOPD 患者中进行的临床研究

研究 1，EFC14028/COMET，是一项随机、多国、多中心、双盲研究，比较艾夫糖苷酶  $\alpha$  和阿糖苷酶  $\alpha$  在 100 例 16-78 岁的初治 LOPD 患者中的有效性和安全性。根据基线用力肺活量（FVC）、性别、年龄和国家，患者以 1:1 的比例随机分组，每两周接受一次 20 mg/kg 艾夫糖苷酶  $\alpha$  或阿糖苷酶  $\alpha$  持续 12 个月（49 周）。该研究包括对所有患

者进行长达 5 年的开放性随访观察，其中阿糖苷酶  $\alpha$  组患者转用艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗。

研究 1 的主要终点是从基线到 12 个月（第 49 周）的直立位 FVC 预测%的变化。在第 49 周，对接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  和阿糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者预测 FVC %的最小二乘均数（LS）均值变化（SE）分别为 2.89%（0.88）和 0.46%（0.93）。艾夫糖苷酶  $\alpha$  和阿糖苷酶  $\alpha$  的预测 FVC %之间具有临床意义的 LS 均值差异为 2.43%（95%CI: -0.13, 4.99），超过了预定义的非劣效界值-1.1，并达到了统计非劣效性（ $p=0.0074$ ）。该研究未表明优效性的统计显著性（ $p=0.0626$ ），次要终点的评估在没有多重性调整的情况下进行。

主要终点的结果详见表 5。

表 5 直立位 FVC 预测%从基线到第 49 周的 LS 均值变化

		艾夫糖苷酶 $\alpha$ (n=51)	阿糖苷酶 $\alpha$ (n=49)
<b>直立位用力肺活量预测%</b>			
预处理基线	平均值 (SD)	62.55 (14.39)	61.56 (12.40)
第 13 周	自基线的 LS 均值 (SE) 变化	3.05 (0.78)	0.65 (0.81)
第 25 周	自基线的 LS 均值 (SE) 变化	3.21 (0.80)	0.57 (0.84)
第 37 周	自基线的 LS 均值 (SE) 变化	2.21 (1.00)	0.55 (1.05)
第 49 周 自基线至第 49 周的估计 变化(MMRM)	平均值 (SD)	65.49 (17.42)	61.16 (13.49)
	自基线的 LS 均值 (SE) 变化	2.89 <sup>a</sup> (0.88)	0.46 <sup>a</sup> (0.93)
自基线至第 49 周的组间 变化的估计差异(MMRM)	LS 均值 (95% CI)	2.43 <sup>a</sup> (-0.13,4.99)	
	P 值 <sup>b</sup>	0.0074	
	P 值 <sup>c</sup>	0.0626	

MMRM: 重复测量混合模型。

<sup>a</sup> 在 MMRM 模型的基础上，该模型包括基线 FVC 预测%作为连续型变量、性别、年龄（基线年龄）、治疗组、访视、治疗组和访视之间的交互作用作为固定效应。

<sup>b</sup> 非劣效界值-1.1%

<sup>c</sup> 没有达到优效性

研究 1 的关键次要终点是从基线至第 12 个月（第 49 周）6 分钟（6 分钟步行测试，6MWT）内总步行距离的变化。在第 49 周对接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  和阿糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者 6MWT 的自基线 LS 均值变化(SE)分别为 32.21 m（9.93）和 2.19 m（10.40）。与阿糖苷酶  $\alpha$  相比，LS 均值差异 30.01 m（95%CI: 1.33,58.69）表明了艾夫糖苷酶  $\alpha$  数值提高。6MWT 的结果详见表 6。该研究的其他次要终点为最大吸气压（MIP）、最大呼气压（MEP）、手持测力仪（HHD）总分、快速运动功能测试（QMFT）总分和 SF-12（健康



相关生活质量调查，包括身体和精神健康状况)。这些终点结果详见表 6。

年龄为 16-78 岁的初治 LOPD 患者，接受艾夫糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg 和阿糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg 每两周一次治疗，在第 49 周，尿 Hex4 较基线变化的平均百分比 (SD) 分别为-53.90% (24.03) 和-10.8% (32.33)。

表 6 其他次要终点从基线到第 49 周的 LS 均值变化

终点	艾夫糖苷酶 $\alpha$ LS 均值变化 (SE)	阿糖苷酶 $\alpha$ LS 均值变化 (SE)	LS 均值差异 (95% CI)
6 分钟步行测试(6MWT)距离 (米) <sup>a,b</sup>	32.21 (9.93)	2.19 (10.40)	30.01 (1.33,58.69)
最大吸气压(MIP) (预测%) <sup>c</sup>	8.70 (2.09)	4.29 (2.19)	4.40 (-1.63,10.44)
最大呼气压 (预测%) <sup>c</sup>	10.89 (2.84)	8.38 (2.96)	2.51 (-5.70,10.73)
手持测力仪 (HHD) 总分	260.69 (46.07)	153.72 (48.54)	106.97 (-26.56,240.5)
快速运动功能测试 (QMFT) 总分	3.98 (0.63)	1.89 (0.69)	2.08 (0.22,3.95)
健康相关生活质量调查 (SF-12)	PCS <sup>d</sup> 评分: 2.37(0.99) MCS <sup>e</sup> 评分: 2.88(1.22)	1.60 (1.07) 0.76 (1.32)	0.77 (-2.13,3.67) 2.12 (-1.46,5.69)

<sup>a</sup>6MWT 距离的 MMRM 模型校正了基线 FVC 预测%和基线 6MWT (以米为单位的步行距离)、年龄 (以年为单位, 在基线时)、性别、治疗组、访视和治疗-访视交互作为固定效应。

<sup>b</sup> 在第 13、25 和 37 周, avalglucosidase alfa 组与基线相比的 LS 均值 (SE) 变化分别为 18.02 (8.79)、27.26 (9.98) 和 28.43 (9.06), alglucosidase alfa 组分别为 15.11 (9.16)、9.58 (10.41) 和 15.49 (9.48)。

<sup>c</sup> 事后敏感性分析不包括 4 例具有超生理基线 MIP 和 MEP 值的患者 (每个治疗组 2 例)。

<sup>d</sup> 生理健康状况

<sup>e</sup> 精神健康状况

在 EFC14028/COMET 研究中，第 97 周有 24 例患者、第 121 周有 17 例患者和第 145 周有 11 例患者的有效性数据可用。此外，9 例随机接受阿糖苷酶  $\alpha$  治疗的患者在第 49 周后转为艾夫糖苷酶  $\alpha$  治疗，继续治疗长达 2 年。在长达 97 周的艾夫糖苷酶  $\alpha$  给药期间，24 例达到该时间点的患者的 FVC%预测值仍高于基线。在 EFC14028/COMET 研究中，在第 49 周从阿糖苷酶  $\alpha$  转换为艾夫糖苷酶  $\alpha$  患者的第 97 周的有效性数据显示，FVC%预测值和 6MWT 数值均有改善。在同一项研究中，在 10 例已达到该时间点的患者中，观察到的平均 6MWT 距离在长达 145 周的艾夫糖苷酶  $\alpha$  给药过程中始终高于基线。

在 LOPD 患者中开展的一项开放性、非对照研究中，FVC 预测%和 6MWT 显示艾夫糖苷酶  $\alpha$  20 mg/kg 每两周一次给药治疗长达 6 年，其疗效可以维持。

### 在 IOPD 患者中进行的临床研究

研究 2 (ACT14132/Mini-COMET) 是一项经阿糖苷酶  $\alpha$  治疗表现出临床衰退或临

床疗效欠佳的儿童 IOPD 患者（1-12 岁）中进行的多阶段、II 期、开放标签、国际的、多中心、艾夫糖苷酶  $\alpha$  重复递增剂量的队列研究。该研究共招募了 22 例患者：队列 1 有 6 例表现为临床衰退的患者，接受 20mg/kg 每两周一次给药，治疗 25 周；队列 2 有 5 例表现为临床衰退的患者，接受 40mg/kg 每两周一次给药，治疗 25 周；队列 3 有 11 例表现为临床疗效欠佳的患者，其中 5 例患者接受 40mg/kg 艾夫糖苷酶  $\alpha$  每两周一次给药，治疗 25 周，另外 6 例患者接受研究前稳定剂量（范围在 20mg/kg 每两周一次至 40mg/kg 每周一次之间）的阿糖苷酶  $\alpha$  给药，治疗 25 周。

研究2的主要目的是评估艾夫糖苷酶 $\alpha$ 给药的安全性和耐受性，次要目标是评估艾夫糖苷酶 $\alpha$ 的有效性。数据显示，在既往使用阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗临床衰退或临床疗效欠佳的患者中，粗大运动功能评估量表88项（GMFM-88）、快速运动功能测试（QMFT）、庞贝病儿童残疾评估量表（Pompe-PEDI）、左心室质量（LVM）Z评分、眼睑位置测量的评估结果显示患者有效性数据得到稳定或改善。与每两周一次20 mg/kg给药相比，每两周一次40 mg/kg给药的治疗效果更明显。每两周一次接受艾夫糖苷酶 $\alpha$  20 mg/kg（队列1）治疗的6例患者中有2例表现出进一步的临床衰退，并分别在第55周和第61周接受了每两周一次给药从20 mg/kg增加到40 mg/kg的剂量。每两周一次接受40 mg/kg的所有患者在研究期间保持该剂量，没有发生进一步的临床衰退。

在儿童IOPD患者中，对经阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗表现为临床衰退（队列2）或临床疗效欠佳（队列3），年龄为1 - 12岁的IOPD患者，给予艾夫糖苷酶 $\alpha$  40 mg/kg每两周一次治疗6个月后，尿Hex4较基线变化的平均百分比（SD）分别为-40.97%（16.72）和-37.48%（17.16）。对既往经阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗临床衰退的患者给予艾夫糖苷酶 $\alpha$  20 mg/kg治疗后，尿Hex4较基线变化的平均百分比为0.34%（42.09）。

分别在第49周时对10例患者、第73周时对8例患者和第97周时对3例患者评估了艾夫糖苷酶 $\alpha$ 治疗的长期疗效。在既往使用阿糖苷酶 $\alpha$ 临床衰退的IOPD患者中，特定参数（包括运动功能、心脏左心室质量和眼睑位置测量）的疗效可维持长达2年。

### 儿童人群

19例1-12岁先前接受过阿糖苷酶 $\alpha$ 治疗的IOPD儿童患者目前已接受艾夫糖苷酶 $\alpha$ 治疗（参见【用法用量】、【不良反应】和【儿童用药】），两例9-16岁的LOPD儿童患者接受了艾夫糖苷酶 $\alpha$ 治疗。

**【贮藏】**

于 2~8°C保存和运输

**【包装】**

1 瓶/盒

**【有效期】**

48个月

**【执行标准】**

药品注册标准：JS20230032

**【批准文号】**

药品批准文号：国药准字SJ20230015

**【上市许可持有人】**

名称：Genzyme Corporation

注册地址：50 Binney Street, Cambridge, MA 02142, United States of America

**【生产企业】**

生产厂和包装厂名称：Genzyme Ireland Limited

地址：IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland

**【分包装厂】**

名称：赛诺菲（北京）制药有限公司

注册地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街 7 号

**【境内联系人】**

名称：赛诺菲（中国）投资有限公司

地址：北京市朝阳区建国路112号7层

邮政编码：100022

咨询电话：800 820 8884 或 400 820 8884

网址：[www.sanofi.cn](http://www.sanofi.cn)