

PAKIET INFORMACYJNY DOTYCZĄCY BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Myozyme® (alglukozydaza alfa)

**Wytyczne dla fachowego personelu medycznego dotyczące
zagrożeń związanych z podawaniem produktu leczniczego
Myozyme®, zarządzania ryzykiem klinicznym i wykonywania badań
immunologicznych**

***Zachęcamy do zgłaszania wszelkich zdarzeń niepożądanych
za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.***

Data: 2 grudnia 2024 r.

Wersja 2.0 z 2024 r.

Spis treści

SPIS TREŚCI	2
STRESZCZENIE	4
NAJWAŻNIEJSZE DANE KONTAKTOWE	5
A. OPIS ZAGROŻEŃ ZWIĄZANYCH Z PRODUKTEM LECZNICZYM MYOZYME	6
A.1. REAKCJE ZWIĄZANE Z INFUZJĄ, W TYM REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI I ANAFILAKTYCZNE, KTÓRYM MOŻE (ALE NIE MUSI) TOWARZYSZYĆ POJAWIENIE SIĘ PRZECIWCIAŁ IGG I IGE	6
A.2. REAKCJE O CHARAKTERZE IMMUNOLOGICZNYM	7
A.3. IMMUNOGENNOŚĆ PROWADZĄCA DO UTRATY ODPOWIEDZI (TRWALE PODWYŻSZONE MIANO PRZECIWCIAŁ IGG I/LUB PRZECIWCIAŁ NEUTRALIZUJĄCYCH)	8
B. POSTĘPOWANIE KLINICZNE W PRZYPADKU ZIDENTYFIKOWANYCH ZAGROŻEŃ ^(1,2,10-19)	10
B.1. REAKCJE ZWIĄZANE Z INFUZJĄ, W TYM REAKCJE NADWRAŻLIWOŚCI I ANAFILAKTYCZNE, KTÓRYM MOŻE (ALE NIE MUSI) TOWARZYSZYĆ POJAWIENIE SIĘ PRZECIWCIAŁ IGG I IGE	10
B.1.1. Obserwacja po infuzji	11
B.1.2. Charakterystyka IAR	11
B.2. REAKCJE O CHARAKTERZE IMMUNOLOGICZNYM.	12
B.3. IMMUNOGENNOŚĆ PROWADZĄCA DO UTRATY ODPOWIEDZI (TRWALE PODWYŻSZONE MIANO PRZECIWCIAŁ IGG I/LUB PRZECIWCIAŁ NEUTRALIZUJĄCYCH)	12
B.3.1. Immunomodulacja u pacjentów	12
B.3.2. Zalecenia dotyczące kontroli IgG u pacjentów z IOPD i LOPD	13
C. TESTY IMMUNOLOGICZNE	14
D. ZGŁASZANIE ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH	15
E. CIĄŻA I KARMIEŃ PIERSIĄ	16
F. PIŚMIENNICTWO	17

SKRÓTY

ADA	Przeciwciało przeciwciałowe
AE	Zdarzenie niepożądane
CIC	Krążący kompleks immunologiczny
CRIM	Materiał immunologiczny reagujący krzyżowo
ETZ	Enzymatyczna terapia zastępcza
GAA	Kwaśna α -glukozydaza
HCP	Osoba z fachowego personelu medycznego
IAR	Reakcja związana z infuzją
IOPD	Niemowlęca postać choroby Pompego
IgE	Immunoglobulina E
IgG	Immunoglobulina G
i.v.	Podanie dożylnie
LOPD	Choroba Pompego o późnym początku
PSPV	Dział Bezpieczeństwa Pacjentów i Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
RDSPT	Program badań specjalistycznych w kierunku chorób rzadkich firmy Sanofi
rhGAA	Rekombinowana ludzka kwaśna alfa-glukozydaza
SIP	Pakiet informacji dotyczących bezpieczeństwa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego

Cel Pakietu informacji dotyczących bezpieczeństwa

Pakiet informacji dotyczących bezpieczeństwa (SIP) stosowania produktu leczniczego Myozyme (αglukozydaza alfa) to uzupełniający materiał edukacyjny przekazywany lekarzom zajmującym się leczeniem nim pacjentów z chorobą Pompego. Lekarze prowadzący mogą w razie potrzeby udostępnić ten materiał innym osobom z fachowego personelu medycznego (HCP) uczestniczącym w leczeniu tej choroby (farmaceutom, lekarzom ogólnym, alergologom, pielęgniarkom). Głównym celem SIP jest:

- Edukacja na temat znanych zagrożeń związanych z leczeniem produktem leczniczym Myozyme, aby w miarę możliwości zminimalizować zagrożenie (punkt A).
- Przekazanie osobom z personelu medycznego wskazówek dotyczących postępowania w związku z tymi zagrożeniami (punkt B).
- Przekazanie osobom z personelu medycznego informacji na temat wykonywania testów immunologicznych, które pomogą dodatkowo scharakteryzować potencjalne mechanizmy reakcji związanych z infuzją (IAR) oraz reakcji nadwrażliwości (punkt C).

SIP dostarcza również informacji na temat programu badań specjalistycznych w kierunku chorób rzadkich (RDSTP) firmy Sanofi w zakresie bezpłatnych badań immunologicznych. Aby uzyskać informacje na temat dostępu do usług RDSTP firmy Sanofi, lub też w przypadku innych pytań na temat testów dotyczących produktu leczniczego Myozyme należy zwrócić się do lokalnej osoby do kontaktu z firmy Sanofi lub do Europejskiego Działu Usług Medycznych Sanofi. **NAJWAŻNIEJSZE DANE KONTAKTOWE** przedstawiono poniżej.

Procesy opisane w niniejszym dokumencie stanowią ogólne założenia, które podlegają zasadom miejscowej praktyki lekarskiej i krajowym przepisom.

Produkt leczniczy Myozyme i choroba Pompego

Choroba Pompego to lizosomalna choroba spichrzeniowa spowodowana niedoborem kwaśnej α-glukozydazy (GAA) – enzymu, który rozkłada glikogen w lizosomach do glukozy. Niedobór GAA prowadzi do nagromadzenia glikogenu i ostatecznie do rozerwania lizosomów, co powoduje zaburzenia czynności komórek w wielu tkankach organizmu, w szczególności we włóknach mięśniowych.

Produkt leczniczy Myozyme zawiera substancję czynną o nazwie rekombinowana ludzka kwaśna alfa-glukozydaza (rhGAA). Produkt leczniczy Myozyme jest wskazany w długotrwałej enzymatycznej terapii zastępczej (ETZ) u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży w każdym wieku z potwierdzonym rozpoznaniem choroby Pompego. Zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego Myozyme obejmuje podawanie dawki 20 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie.

Najważniejsze dane kontaktowe

- **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Przypadki podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Myozyme lub przypadki zastosowania produktu leczniczego Myozyme w okresie ciąży należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Sanofi Sp. z o.o.

ul. Marcina Kasprzaka 6

01-211 Warszawa

Tel.: + 48 22 28 00 000

www.sanofi.pl

- **W przypadku pytań dotyczących uzyskania dostępu do usług specjalistycznych badań nad rzadkimi chorobami firmy Sanofi lub w celu uzyskania informacji medycznej o chorobie Pompego, o produkcie leczniczym Myozyme oraz innych pytań dotyczących testów dla Myozyme, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielstwem firmy Sanofi:**

Sanofi Sp. z o.o.

ul. Marcina Kasprzaka 6

01-211 Warszawa

Tel.: +48 22 28 00 000

www.sanofi.pl

A. Opis zagrożeń związanych z produktem leczniczym Myozyme

Zidentyfikowane zagrożenia dla bezpieczeństwa związane ze stosowaniem produktu leczniczego Myozyme (alglukozydaza alfa) obejmują poniższe:

1. reakcje związane z infuzją (IAR), w tym reakcje nadwrażliwości i anafilaktyczne, którym może (ale nie musi) towarzyszyć pojawienie się przeciwciał IgG i IgE,
2. reakcje o podłożu immunologicznym,
3. immunogenność prowadząca do utraty odpowiedzi (trwale podwyższone miano przeciwciał IgG i/lub przeciwciał neutralizujących).

Proszę zapoznać się z ChPL produktu leczniczego Myozyme, punkty 4.3, 4.4, 4.8 i 5.1.

A.1. Reakcje związane z infuzją, w tym reakcje nadwrażliwości i anafilaktyczne, którym może (ale nie musi) towarzyszyć pojawienie się przeciwciał IgG i IgE

IAR definiuje się jako dowolne zdarzenie niepożądane (AE) występujące podczas infuzji lub w ciągu kilku godzin po infuzji i ocenione jako potencjalnie związane przyczynowo z podaniem produktu leczniczego (Myozyme). Powiązane zdarzenia występujące w okresie po infuzji mogą zostać uznane za IAR według uznania osoby zgłaszającej. Dokładny mechanizm IAR nie jest do końca wyjaśniony, ale nasza wiedza na jego temat uległa poszerzeniu^{1,2}. Tabela 1 przedstawia listę potencjalnych mechanizmów.

Tabela 1. Potencjalne mechanizmy IAR, w tym reakcji nadwrażliwości i anafilaktycznych

- Związane z immunoglobuliną E (IgE).
- Związane z immunoglobuliną G (IgG) i aktywacją dopełniacza.
- Uwolnienie cytokin, ale w niejasnym mechanizmie.
- Bezpośrednia stymulacja komórek tucznych przez lek z uwolnieniem histaminy.
- Zwiększenie szybkości infuzji.

Podczas gdy większość reakcji w badaniach klinicznych oraz po dopuszczeniu leku do obrotu oceniono jako reakcje o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, u niektórych pacjentów podczas infuzji produktu leczniczego Myozyme wystąpił wstrząs anafilaktyczny i/lub zatrzymanie akcji serca, co wymagało zastosowania działań podtrzymujących czynności życiowe^{3,4,6}. Reakcje występowały na ogół w krótkim czasie po rozpoczęciu infuzji. Proszę sprawdzić pełen opis działań niepożądanych w ChPL. **Ogólna ocena nasilenia należy do lekarza prowadzącego leczenie.**

Tabela 2. Pacjenci z grup podwyższonego ryzyka powikłań IAR*

- Pacjenci z jakąkolwiek ostrą chorobą (np. zapaleniem płuc, posocznicą, gorączką) w czasie infuzji produktu leczniczego Myozyme.
- Pacjenci z zaawansowaną chorobą Pompego (mogą u nich występować zaburzenia czynności serca i układu oddechowego, co może stwarzać większe ryzyko ciężkich powikłań wynikających z reakcji związanych z infuzją). Dlatego pacjentów tych podczas podawania produktu leczniczego Myozyme należy uważniej monitorować.
- Pacjenci, u których pojawiają się przeciwciała IgE przeciwko produktowi leczniczemu Myozyme (większe ryzyko wystąpienia anafilaksji i ciężkich reakcji nadwrażliwości).
- Pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Myozyme ze zwiększoną szybkością infuzji.
- Pacjenci, u których pojawiły się trwale podwyższone miana przeciwciał IgG, zwłaszcza pacjenci z IOPD.
- ⊖ Należy zachować ostrożność podczas ponownego podawania produktu leczniczego Myozyme pacjentom, u których wystąpiły IAR (a w szczególności reakcja anafilaktyczna).
- Pacjenci, u których tymczasowo przerwano leczenie produktem leczniczym Myozyme (np. podczas ciąży).

*Należy pamiętać, że IAR mogą wystąpić u każdego pacjenta.

A.2. Reakcje o charakterze immunologicznym

Potencjalny mechanizm reakcji o podłożu immunologicznym obejmuje odkładanie się krążących kompleksów immunologicznych o pośredniej wielkości w tkankach i śródbłonku naczyń, co prowadzi do stanu zapalnego i powoduje wystąpienie różnorodnych klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych, takich jak kłębuszkowe zapalenie nerek, krwimocz, białkomocz, wysypka grudkowa, wykwity przypominające plamicę, zapalenie stawów, zapalenie błon surowiczych oraz zapalenie naczyń^{7,8}.

- Reakcje te mają charakter samoograniczający i zwykle występują w ciągu 7 do 10 dni od infuzji antygeny, rozpoczynając się od typowych objawów grypopodobnych, takich jak gorączka, bóle mięśni, bóle stawów i wysypka. Powrót do normalnego stanu klinicznego zazwyczaj następuje w ciągu 7 do 28 dni.
- Po zastosowaniu produktu leczniczego Myozyme obserwowano ciężkie reakcje skórne, w tym wrzodziejące i martwicze zmiany skórne, prawdopodobnie o podłożu immunologicznym. Biopsja skóry u jednego

pacjenta wykazała odkładanie się przeciwciał anty-rhGAA w zmianach skórnych.

- Po zastosowaniu produktu leczniczego Myozyme obserwowano ogólnoustrojowe reakcje o podłożu immunologicznym, w tym potencjalne reakcje typu III związane z kompleksami immunologicznymi. Reakcje te pojawiały się od kilku tygodni do 3 lat po rozpoczęciu infuzji produktem leczniczym Myozyme.
- U pojedynczych pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme, u których stwierdzono wysokie miano przeciwciał IgG ($\geq 102\ 400$), rozpoznano zespół nerczycowy. U pacjentów tych biopsja nerki wykazała odkładanie kompleksów immunologicznych. Stan pacjentów poprawił się po przerwaniu leczenia.

A.3. Immunogenność prowadząca do utraty odpowiedzi (trwale podwyższone miano przeciwciał IgG i/lub przeciwciał neutralizujących)

Wpływ powstawania przeciwciał IgG na skuteczność produktu leczniczego Myozyme oceniano w badaniach klinicznych oraz na przestrzeni lat po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W badaniach klinicznych u większości pacjentów pojawiały się przeciwciała IgG przeciwko produktowi leczniczemu Myozyme, a serokonwersja zachodziła zazwyczaj w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Kliniczny wpływ przeciwciał IgG na skuteczność produktu leczniczego Myozyme jest wieloczynnikowy, jednak pewną rolę odgrywa rozwój trwale podwyższonego miana IgG (HSAT).

1. Jeśli chodzi o IOPD, to zaobserwowano tendencję do występowania wyższego miana przeciwciał IgG wśród pacjentów otrzymujących wyższą dawkę leku (40 mg/kg)⁵. HSAT zdefiniowano jako miano $\geq 51\ 200$, w co najmniej dwóch punktach czasowych, po 6 miesiącach leczenia produktem leczniczym Myozyme, zmierzone w odstępie co najmniej 12 tygodni. Wykazano, że rozwój HSAT u pacjentów leczonych produktem leczniczym Myozyme wiąże się ze złymi wynikami klinicznymi. Ryzyko rozwoju HSAT jest wyższe u pacjentów CRIM-ujemnych niż CRIM-dodatnich. Takie długotrwałe występowanie HSAT może skutkować suboptymalnym dawkowaniem leku u pacjentów z powodu powstawania kompleksów immunologicznych. HSAT obserwowano również u ograniczonej liczby pacjentów CRIM-dodatnich^{9,10,11}.
2. U większości pacjentów z LOPD wykazano stabilizację lub zmniejszanie się miana przeciwciał w czasie. Jako że pacjenci z LOPD są CRIM-dodatni, u tych pacjentów na ogół nie występuje ryzyko rozwoju HSAT, a bardzo niewielu z nich wytwarza wysokie miano ADA, które z czasem się zmniejsza. W związku z tym wpływ przeciwciał IgG u pacjentów z LOPD jest bardziej ograniczony^{2,12,13}.

3. U niewielkiej liczby pacjentów z obecnością IgG leczonych produktem leczniczym Myozyme w ramach badań klinicznych i/lub w okresie porejestacyjnym stwierdzono dodatnie wyniki badań in vitro w kierunku hamowania aktywności enzymów i/lub ich wychwytu. Znaczenie kliniczne hamowania in vitro nie jest jasne. U pacjentów z dodatnimi wynikami hamowania wychwytu miano przeciwciał IgG było z reguły wyższe niż u pacjentów z ujemnymi wynikami hamowania wychwytu, zarówno w badaniach dotyczących niemowlęcej postaci choroby, jak i postaci późnej. U niektórych pacjentów z IOPD leczonych produktem leczniczym Myozyme pojawiły się przeciwciała neutralizujące, zwłaszcza te hamujące wychwyt komórkowy leku; zazwyczaj wiązały się one z wysokim mianem ADA. Pacjenci CRIM-ujemni z IOPD są narażeni na pojawienie się HSAT i przeciwciał neutralizujących, czemu towarzyszy udokumentowana utrata odpowiedzi klinicznej^{9,10,11}.

B. Postępowanie kliniczne w przypadku zidentyfikowanych zagrożeń (1,2,10-19)

Zdecydowanie zaleca się wyjściowe pobranie próbki surowicy przed wykonaniem pierwszej infuzji.

B.1. Reakcje związane z infuzją, w tym reakcje nadwrażliwości i anafilaktyczne, którym może (ale nie musi) towarzyszyć pojawienie się przeciwciał IgG i IgE

- Szczególną uwagę należy zwrócić na stan kliniczny pacjenta przed podaniem produktu leczniczego Myozyme.
- Zaleca się profilaktyczne podanie przed infuzjami leków przeciwhistaminowych w celu zmniejszenia częstości występowania i/lub nasilenia IAR.
- Niektórzy pacjenci w wyniku wystąpienia IAR otrzymywali premedykację lekami przeciwhistaminowymi, przeciwgorączkowymi i/lub steroidami.
- IAR mogą wystąpić u pacjentów po premedykacji lekami przeciwgorączkowymi, przeciwhistaminowymi lub steroidami.
- Jeśli niezależnie od premedykacji IAR wystąpi, objawy można złagodzić zmniejszając szybkość infuzji, tymczasowo przerywając infuzję i/lub podając leki przeciwhistaminowe i/lub przeciwgorączkowe.
- Aby zapobiegać powikłaniom, w przypadku wystąpienia **ciężkich reakcji związanych z infuzją** należy rozważyć natychmiastowe przerwanie podawania produktu leczniczego Myozyme i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, **podczas podawania produktu leczniczego Myozyme powinny być dostępne odpowiednie środki do udzielenia natychmiastowej pomocy medycznej, w tym sprzęt do resuscytacji krążeniowo-oddechowej.**
- Podczas ponownego podawania produktu leczniczego Myozyme pacjentom, u których wystąpiły IAR (a w szczególności reakcja anafilaktyczna) należy zachować ostrożność.
- Pacjentów z IAR o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i z nawracającymi IAR należy poddać ocenie pod kątem obecności swoistych przeciwciał ADA IgE, a u pacjentów, u których wystąpiły istotne reakcje nadwrażliwości, zaleca się wykonanie testów skórnych.
- U pacjentów z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznej należy rozważyć wykonanie badań immunologicznych pod kątem zdarzeń niepożądanych, w tym badań przeciwciał ADA IgE i IgG.
- Pacjenci, u których wystąpią reakcje nadwrażliwości, mogą także zostać poddani badaniom przesiewowym pod kątem innych mediatorów anafilaksji.
- Niektórym pacjentom z potwierdzoną obecnością przeciwciał IgE skutecznie powtórnie podawano alglukozydazę alfa, zmniejszając szybkość infuzji i zmniejszając dawkę początkową (lub stosując procedurę odczulania), a dalsze stosowanie alglukozydazy alfa prowadzono pod ścisłą kontrolą lekarską^{16,17}.

Pełną listę pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka przedstawiono w tabeli 2, jednak należy pamiętać, że IAR mogą wystąpić u każdego pacjenta.

B.1.1. Obserwacja po infuzji

Zaleca się, aby w celu zapewnienia bezpieczeństwa obserwować pacjentów zarówno podczas każdej infuzji dożylnego produktu leczniczego Myozyme, jak i po jej zakończeniu; obserwację taką powinien prowadzić odpowiedni personel medyczny ze znajomością choroby Pompego oraz potencjalnych reakcji na produkt leczniczy Myozyme. W badaniach klinicznych pacjentów monitorowano przez 2 godziny po zakończeniu wlewu leku Myozyme. Odpowiedni czas monitorowania pacjentów po infuzji powinien zostać określony przez lekarza prowadzącego na podstawie stanu klinicznego konkretnego pacjenta oraz historii infuzji.

B.1.2. Charakterystyka IAR

B.1.2.a. Testy immunologiczne pod kątem umiarkowanych/ciężkich reakcji związanych z infuzją: IgG, IgE, aktywacja dopełniacza i testy tryptazy w surowicy

W celu dokładniejszego określenia potencjalnego mechanizmu IAR u pacjentów z IAR o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub nawracającymi IAR, sugerującymi reakcje nadwrażliwości, należy pobierać próbki do testów w kierunku:

- Przeciwciał IgG
- Przeciwciał IgE
- Aktywacji dopełniacza
- Tryptazy

Usługi świadczone przez firmę Sanofi opisano w punkcie C.

B.1.2.b. Testy skórne

Testy skórne mogą być wykonywane według uznania lekarza prowadzącego leczenie u pacjentów, u których wystąpi IAR spełniająca następujące kryteria:

- IAR sugeruje reakcję związaną z IgE z utrzymującymi się objawami takimi jak skurcz oskrzeli, spadek ciśnienia tętniczego i/lub pokrzywka wymagająca interwencji LUB jakiejkolwiek inne objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które lekarz prowadzący leczenie uzna za istotne.
- Testy skórne mogą być kolejnym czynnikiem prognostycznym reakcji związanych z IgE; wykonanie takich testów można zasugerować w celu potwierdzenia wyników dotyczących IgE.

W przypadku podjęcia decyzji o wykonaniu testów skórnych należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi/wytycznymi obowiązującymi w danej instytucji.

B.2. Reakcje o charakterze immunologicznym.

- W przypadku wystąpienia reakcji o podłożu immunologicznym należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego Myozyme i rozpoczęcie odpowiedniego postępowania medycznego.
- W trakcie leczenia produktem leczniczym Myozyme pacjentów należy monitorować pod kątem rozwoju ogólnoustrojowych reakcji o podłożu immunologicznym przebiegających z zajęciem skóry i innych narządów.
- U pacjentów z wysokim mianem przeciwciał IgG zaleca się okresowo wykonywać badanie ogólne moczu, w celu wykrycia ewentualnego białkomoczu.

Po wystąpieniu reakcji o podłożu immunologicznym należy rozważyć zagrożenia i korzyści związane z ponownym podaniem produktu leczniczego Myozyme. U niektórych pacjentów udało się ponownie rozpocząć leczenie produktem leczniczym Myozyme i kontynuowali oni jego przyjmowanie pod ścisłym nadzorem klinicznym.

B.3. Immunogenność prowadząca do utraty odpowiedzi (trwale podwyższone miano przeciwciał IgG i/lub przeciwciał neutralizujących)

B.3.1. Immunomodulacja u pacjentów

Należy zdecydowanie rozważyć profilaktyczne leczenie indukujące tolerancję immunologiczną u pacjentów z IOPD, zwłaszcza u pacjentów CRIM-ujemnych. Ocena statusu CRIM nie powinna opóźniać rozpoczęcia leczenia.

U pacjentów z LOPD z HSAT i zmniejszoną odpowiedzią na produkt leczniczy Myozyme można rozważyć leczenie indukujące tolerancję.

Schematy ITI mogą wymagać dostosowania do indywidualnych potrzeb pacjenta. Nie ma konsensusu co do spersonalizowanych schematów ITI^{18,19}. Opublikowana literatura opisuje różne schematy leczenia rytuksymabem, metotreksatem i immunoglobulinami podawanymi dożylnie, a także dołączenie bortezomibu u pacjentów z potwierdzonymi ADA. Prosimy zapoznać się z najnowszymi opublikowanymi pozycjami literatury na ten temat.

Pacjenci z chorobą Pompego są narażeni na ryzyko zakażeń dróg oddechowych ze względu na postępujący wpływ choroby na mięśnie oddechowe. **Pacjenci z chorobą Pompego leczeni lekami immunosupresyjnymi mogą mieć dodatkowo zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń i zaleca się zachowanie czujności.** U niektórych z tych pacjentów obserwowano śmiertelne i zagrażające życiu infekcje układu oddechowego.

Zalecenia dotyczące częstości kontroli IgG

Miana przeciwciał IgG należy okresowo monitorować zależnie od fenotypu klinicznego:

1. Wyjściowe pobranie próbki surowicy przed wykonaniem pierwszej infuzji.
2. U pacjentów z IOPD sugeruje się regularne monitorowanie w pierwszym roku leczenia (np. co 3 miesiące), a następnie monitorowanie w zależności od wyników klinicznych i miana przeciwciał.
3. U pacjentów z LOPD rozwój przeciwciał należy ocenić w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, a następnie monitorować odpowiednio do wskazań klinicznych, zależnie od uzyskanej skuteczności.
4. Dla obu fenotypów: Jeśli u pacjenta nie wystąpi odpowiedź na leczenie, należy rozważyć oznaczenie przeciwciał przeciwlekowych (ADA) IgG; u leczonych pacjentów można wykonywać badania w kierunku przeciwciał hamujących, jeśli wystąpi zmniejszenie korzyści klinicznych pomimo kontynuowania leczenia produktem leczniczym Myozyme.

C. Testy immunologiczne

- W ramach ogólnego porejestacyjnego nadzoru nad bezpieczeństwem firma Sanofi rozpoczęła program oceny obecności przeciwciał IgG przeciw produktowi leczniczemu Myozyme w celu określenia ich zakresu oraz wyjaśnienia ewentualnego znaczenia klinicznego. Wprawdzie obecnie nie ma na rynku testów w kierunku przeciwciał przeciwko produktowi leczniczemu Myozyme, jednak firma **Sanofi zapewnia bezpłatne wykonania takich badań**. Aby uzyskać informacje na temat dostępu do usług RDSTP firmy Sanofi, prosimy o kontakt z lokalnym przedstawicielem firmy Sanofi.
- Firma Sanofi oferuje również usługi mające na celu dokładniejsze scharakteryzowanie IAR.

Tabela 3 opisuje usługi świadczone w ramach nadzoru immunologicznego IgG oraz w celu scharakteryzowania IAR, a rycina 1 opisuje tę procedurę.

Tabela 3. Opis usług świadczonych przez Sanofi

Test ^a	Wskazanie do wykonania testów	Typ próbki	Częstość wykonywania	Sugerowany czas pobrania ^{b,c}
IgG ^d	Rutynowe monitorowanie	Zamrożona surowica Krew pełna (otrzymana w okresie 24 godzin od pobrania)	Rutynowe monitorowanie	Przed infuzją lub co najmniej ≥3 dni po infuzji
Przeciwciała IgG/neutralizujące	Oslabienie odpowiedzi na leczenie lub brak efektu		Ad hoc (w razie potrzeby)	
Przeciwciała IgG/IgE	Umiarkowane/ ciężkie lub nawracające IAR sugerujące reakcje nadwrażliwości, reakcje anafilaktyczne			
Tryptaza w surowicy		Zamrożona surowica	1–3 godziny po reakcji związanej z infuzją	
Aktywacja dopełniacza		Osocze na EDTA – zamrożone		

a. Program badań specjalistycznych w kierunku chorób rzadkich firmy Sanofi za pośrednictwem usługodawcy zewnętrznego oferuje nieodpłatnie usługę pobierania, pakowania i przesyłania próbek krwi do laboratorium centralnego usługodawcy. Usługa ta dotyczy testów wykonywanych w ramach postępowania związanego z IAR (w tym przeciwciał IgG, przeciwciał IgE, przeciwciał neutralizujących IgG, aktywacji dopełniacza oraz tryptazy w surowicy) lub ze zmniejszoną odpowiedzią (przeciwciała IgG/neutralizujące), jak też wszystkich próbek klinicznych do rutynowego monitorowania IgG. b. Należy udokumentować datę i godzinę pobrania próbki. c. Podane godziny pobrania próbek są zgodne z zaleceniami usługodawcy zewnętrznego i mają jedynie charakter informacyjny. Należy zapoznać się z lokalnymi wytycznymi/wytycznymi obowiązującymi w danej instytucji. d. Jeżeli wyniki wskazują na wysokie miano przeciwciał IgG, zaleca się okresowe wykonywanie badania ogólnego moczu.

Rycina 1. Procedura testowania

INSTRUKCJA W 5 KROKACH DLA LEKARZY ZLECAJĄCYCH WYKONANIE SPECJALISTYCZNYCH BADAŃ DIAGNOSTYCZNYCH

Firma Sanofi odpowiada za koordynację i organizację tego programu badań specjalistycznych w kierunku chorób rzadkich i nie jest zaangażowana w te badania diagnostyczne w żaden inny sposób.



Aby otrzymać informacje na temat pobierania, pakowania i przesyłania próbek krwi, należy skontaktować się z Europejskim Działem Usług Medycznych firmy Sanofi.

Dane kontaktowe przedstawiono w punkcie **NAJWAŻNIEJSZE DANE KONTAKTOWE**.

D. Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych

• Zgłaszanie działań niepożądanych

Przypadki podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Myozyme lub przypadki zastosowania produktu leczniczego Myozyme w okresie ciąży należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Sanofi Sp. z o.o.

ul. Marcina Kasprzaka 6

01-211 Warszawa

Tel.: + 48 22 28 00 000

www.sanofi.pl

- W przypadku pytań dotyczących uzyskania dostępu do usług specjalistycznych badań nad rzadkimi chorobami firmy Sanofi lub w celu

uzyskania informacji medycznej o chorobie Pompego, o produkcie leczniczym Myozyme oraz innych pytań dotyczących testów dla Myozyme, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielstwem firmy Sanofi:

Sanofi Sp. z o.o.
ul. Marcina Kasprzaka 6
01-211 Warszawa
Tel.: +48 22 28 00 000
www.sanofi.pl

E. Ciąża i karmienie piersią

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Myozyme u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ leku na reprodukcję (patrz ChPL, punkt 5.3). Produktu leczniczego Myozyme nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia Myozyme (ChPL, punkt 4.6).

Ograniczone dane wskazują, że produkt leczniczy Myozyme przenika do mleka matki w bardzo niskim stężeniu. Nie przewiduje się występowania efektu klinicznego u niemowląt karmionych piersią z powodu niewielkiego przenikania leku do mleka matki oraz niskiej biodostępności. Z tego względu można rozważyć karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Myozyme. W ramach środków ostrożności można rozważyć przerwanie karmienia piersią na pierwsze 24 godziny po przyjęciu leczenia.

Niezbędne jest zgłaszanie informacji na temat ekspozycji na produkt leczniczy w okresie ciąży do lokalnego przedstawicielstwa firmy Sanofi celem identyfikacji substancji, które są szkodliwe dla rozwijającego się płodu. Dane dotyczące ekspozycji na produkt leczniczy w okresie ciąży mogą również pomóc w ustaleniu, czy dany produkt wykazuje jedynie ograniczony toksyczny wpływ na płód. W celu gromadzenia, oceny i przekazywania informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu w okresie ciąży, firma Sanofi będzie weryfikowała wszystkie zgłoszone przypadki ciąży, aby dysponować dokładniejszymi informacjami. **Firma Sanofi zdecydowanie zachęca lekarzy i inne osoby z personelu medycznego do zgłaszania wszystkich przypadków ciąży u pacjentek leczonych produktem leczniczym Myozyme oraz wpływu produktu leczniczego Myozyme na przebieg ciąży, niezależnie od faktu, czy ekspozycja taka jest związana z działaniem niepożądanym, czy też nie.** Pełne dane kontaktowe do zgłaszania przypadków ciąży podano w punkcie **NAJWAŻNIEJSZE DANE KONTAKTOWE**.

F. Piśmiennictwo

1. Cardona V i wsp. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.
2. Thong BY i wsp. Prevention of Drug Hypersensitivity Reactions: Prescreening and Premedication. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(8):2958-2966.
3. Van der Ploeg AT i wsp. 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 i wsp. 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 i wsp. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(2):99–109.
6. Nicolino M i wsp. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009;11(3):210–9.
7. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy.* Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
8. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6(1):20–4.
9. Berrier KL i wsp. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in *Genet Med.* 2015;17(7):596. Rosenberg, Amy S [poprawiono na: Rosenberg, Amy S]]. *Genet Med.* 2015;17(11):912-918.
10. Banugaria SG i wsp. 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.
11. Kazi ZB i wsp. Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight.* 2017; 2(16):94328
12. De Vries JM i wsp. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2017;19(1):90-97.
13. Ditters IAM i wsp. Are Anti-rhGAA Antibodies a Determinant of Treatment Outcome in Adults with Late-Onset Pompe Disease? A Systematic Review. *Biomolecules.* 2023; 13(9):1414.
14. 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;47 Suppl 1:S100–6.
15. Muraro A i wsp. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy.* 2022; 77(2):357-377.
16. Ertoy Karagol HI i wsp. Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease 2023. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;1-6.
17. Gallay L i wsp. SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):801-804.
18. Al-Hassnan Z i wsp. Expert Group Consensus on early diagnosis and management of infantile-onset pompe disease in the Gulf Region Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):388.

19. Chen HA i wsp. Optimizing treatment outcomes: immune tolerance induction in Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy. Front Immunol. 2024;15:1336599.