

# ΠΑΚΕΤΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

**Myozyme® (αλγλυκοσιδάση άλφα)**

**Κατευθυντήριες οδηγίες για τους Επαγγελματίες Υγείας σχετικά με τους κινδύνους που σχετίζονται με τη χορήγηση του Myozyme®, τη διαχείρισή τους και τον ανοσολογικό έλεγχο**

***Ενθαρρύνεστε να αναφέρετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητα συμβάντα μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς***

**Ημ/νία: Σεπτέμβριος 2024**

**Έκδοση: 2.0 του 2024**

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

<b>ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ</b> .....	<b>3</b>
<b>ΣΥΝΟΨΗ</b> .....	<b>4</b>
<b>A. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΜΥΟΖΥΜΕ</b> .....	<b>5</b>
A.1. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΦΥΛΑΚΤΙΚΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ, ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ IGG ΚΑΙ IGE,.....	5
A.2. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΕΠΑΓΟΜΕΝΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ.....	6
A.3. ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΠΟΥ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΑΠΩΛΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ (ΥΨΗΛΟΙ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΟΥΜΕΝΟΙ ΤΙΤΛΟΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ IGG ΚΑΙ Η ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΤΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ).....	7
<b>B. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΜΕΝΩΝ ΚΙΝΔΥΝΩΝ</b> <sup>(1,2,10-19)</sup> .....	<b>8</b>
B.1. ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΦΥΛΑΚΤΙΚΩΝ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΩΝ, ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ IGG ΚΑΙ IGE,.....	8
B.1.2. Παρακολούθηση μετά την έγχυση .....	9
B.2. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΕΠΑΓΟΜΕΝΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ.....	10
B.3. ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ ΠΟΥ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΑΠΩΛΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ (ΥΨΗΛΟΙ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΟΥΜΕΝΟΙ ΤΙΤΛΟΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΩΝ IGG ΚΑΙ Η ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΤΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ).....	10
B.3.1. Ανοσοτροποποίηση στους ασθενείς.....	10
<b>Γ. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ</b> .....	<b>11</b>
Γ.1. Συστάσεις για την παρακολούθηση της IgG σε ασθενείς με IOPD και LOPD .....	12
<b>Δ. ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ</b> .....	<b>13</b>
<b>Ε. ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ/ΚΥΗΣΕΩΝ</b> .....	<b>13</b>
<b>Ζ. ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ</b> .....	<b>15</b>
<b>Η. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ</b> .....	<b>15</b>

## Συντομογραφίες

ADA	Αντίσωμα κατά του φαρμάκου
ΑΕ	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
CIC	Ανοσοσύμπλεγμα
CRIM	Ανοσολογικό υλικό με διασταυρούμενες αντιδράσεις
ΘΕΥ	Θεραπεία ΕνζυμικήςΥποκατάστασης
GAA	Όξινη α-γλυκοσιδάση
EY	Επαγγελματίας Υγείας
ΑΣΕ	Αντίδραση Σχετιζόμενη με την Έγχυση
ΙΟΡD	Βρεφική νόσος του Pompe
IgE	ανοσοσφαιρίνη E
IgG	ανοσοσφαιρίνη G
IV	Ενδοφλεβίως
LOPD	Νόσος του Pompe όψιμης έναρξης
PSPV	Ασφάλεια ασθενών και φαρμακοεπαγρύπνηση
RDSTP	Πρόγραμμα Εξειδικευμένων Ελέγχων για Σπάνιες Νόσους της Sanofi
rhGAA	Ανασυνδυασμένη ανθρώπινη όξινη α-γλυκοσιδάση
ΠΠΑ	Πακέτο Πληροφοριών Ασφαλείας
ΠΧΠ	Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

### Σκοπός του Πακέτου Πληροφοριών Ασφαλείας

Το Πακέτο Πληροφοριών Ασφαλείας (ΠΠΑ) του Myozyme (αγλυκοσιδάση άλφα) είναι ένα εκπαιδευτικό υλικό που παρέχεται στους ιατρούς οι οποίοι συμμετέχουν στην αντιμετώπιση ασθενών με νόσο του Pompe που λαμβάνουν Myozyme. Κύριος σκοπός του ΠΠΑ είναι:

- Η εκπαίδευση πάνω στους γνωστούς κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία με Myozyme για την ελαχιστοποίησή τους (ενότητα Α).
- Η καθοδήγηση των ΕΥ για την κλινική αντιμετώπιση αυτών των κινδύνων (ενότητα Β).
- Η καθοδήγηση των ΕΥ για τη διεξαγωγή ανοσολογικού ελέγχου, ο οποίος θα συμβάλει στον περαιτέρω προσδιορισμό του πιθανού μηχανισμού των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση (ΑΣΕ) και των αντιδράσεων υπερευαισθησίας και τη διερεύνηση της ανοσογονικότητας που οδηγεί σε μειωμένη ανταπόκριση (ενότητα Γ).

Το ΠΠΑ παρέχει επίσης πληροφορίες σχετικά με το Πρόγραμμα Εξειδικευμένων Ελέγχων για Σπάνιες Νόσους της Sanofi (RDSTP), για δωρεάν ανοσολογικό έλεγχο. Επικοινωνήστε με το Τμήμα Ιατρικών Υπηρεσιών της Sanofi EU για πληροφορίες σχετικά με την πρόσβαση στο RDSTP της Sanofi ή για άλλες ερωτήσεις που σχετίζονται με ελέγχους για το Myozyme. Ανατρέξτε στα ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ παρακάτω.

### Myozyme και νόσος του Pompe

Η νόσος του Pompe είναι μια διαταραχή της λυσοσωμικής εναπόθεσης που προκαλείται από την ανεπάρκεια της όξινης α-γλυκοσιδάσης (GAA), ενός ενζύμου που διασπά το λυσοσωμικό γλυκογόνο προς γλυκόζη. Η ανεπάρκεια της GAA οδηγεί σε συσσώρευση του γλυκογόνου και στην επακόλουθη ρήξη των λυσοσωμάτων, προκαλώντας κυτταρική δυσλειτουργία σε πολλούς ιστούς του σώματος, ιδίως στις μυϊκές ίνες.

Το Myozyme περιέχει τη δραστική ουσία ανασυνδυασμένη ανθρώπινη όξινη άλφα γλυκοσιδάση (rhGAA). Το Myozyme ενδείκνυται για μακροχρόνια θεραπεία ενζυμικής υποκατάστασης (ΘΕΥ) σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς όλων των ηλικιών με επιβεβαιωμένη διάγνωση της νόσου του Pompe. Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του Myozyme είναι 20 mg/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενα μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.

## A. Περιγραφή των κινδύνων που σχετίζονται με το Myozyme

Στους αναγνωρισμένους κινδύνους για την ασφάλεια της θεραπείας με Myozyme (αγλυκοσιδάση άλφα) περιλαμβάνονται οι εξής:

1. Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (ΑΣΕ), συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας και αναφυλακτικών αντιδράσεων, με ή χωρίς ανάπτυξη αντισωμάτων IgG και IgE,
2. Ανοσολογικά επαγόμενες αντιδράσεις,
3. Ανοσογονικότητα που οδηγεί σε απώλεια της ανταπόκρισης (υψηλοί και διατηρούμενοι τίτλοι αντισωμάτων IgG ή και εξουδετερωτικά αντισώματα).

**Ανατρέξτε στις παραγράφους 4.3, 4.4, 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ του Myozyme.**

### A.1. Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας και αναφυλακτικών αντιδράσεων, με ή χωρίς ανάπτυξη αντισωμάτων IgG και IgE,

Ως ΑΣΕ ορίζεται κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια (ΑΕ) η οποία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός διαστήματος μερικών ωρών μετά την έγχυση. Τα σχετιζόμενα συμβάντα που εμφανίζονται αφού παρέλθει η περίοδος μετά την έγχυση μπορούν να θεωρηθούν ΑΣΕ με βάση την κρίση του αναφέροντος ατόμου. Ο ακριβής μηχανισμός των ΑΣΕ δεν είναι πλήρως κατανοητός, ωστόσο οι γνώσεις έχουν βελτιωθεί με την πάροδο του χρόνου (1,2). Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται ένας κατάλογος των πιθανών μηχανισμών.

#### ***Πίνακας 1. Πιθανοί μηχανισμοί ανάπτυξης ΑΣΕ, συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων υπερευαισθησίας και των αναφυλακτικών αντιδράσεων***

- Με τη μεσολάβηση της ανοσοσφαιρίνης E (IgE).
- Με τη μεσολάβηση της ανοσοσφαιρίνης G (IgG) με ενεργοποίηση συμπληρώματος.
- Απελευθέρωση κυτταροκινών αλλά ο μηχανισμός δεν είναι σαφής.
- Άμεση διέγερση των ιστιοκυττάρων από το φάρμακο, με απελευθέρωση ισταμίνης.
- Υψηλότερος ρυθμός έγχυσης.

Παρότι η πλειοψηφία των αντιδράσεων στις κλινικές μελέτες (3,6) και στο μετεγκριτικό πλαίσιο εκτιμήθηκαν ως ήπιες έως μέτριες, ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν αναφυλακτικό σοκ και/ή καρδιακή ανακοπή κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Myozyme και χρειάστηκε να ληφθούν μέτρα υποστήριξης των ζωτικών λειτουργιών. Οι αντιδράσεις εμφανίστηκαν γενικότερα αμέσως μετά την έναρξη της έγχυσης. Ανατρέξτε στην πλήρη περιγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών στην ΠΧΠ.

## **Πίνακας 2. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών που συσχετίζονται με ΑΣΕ**

- Ασθενείς με οποιαδήποτε οξεία νόσο (π.χ., πνευμονία, σηψαιμία, πυρετός) τη στιγμή της έγχυσης του Myozyme.
- Ασθενείς με προχωρημένη νόσο του Pompe (ενδέχεται να παρουσιάζουν μειωμένη καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία, γεγονός που ενδεχομένως να προκαλέσει προδιάθεση για υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών από τις αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση). Επομένως, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο προσεκτικά κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Myozyme.
- Ασθενείς που αναπτύσσουν αντισώματα IgE έναντι του Myozyme (υψηλότερος κίνδυνος εκδήλωσης αναφυλαξίας και σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας).
- Ασθενείς που λαμβάνουν το Myozyme με υψηλότερους ρυθμούς έγχυσης.
- Ασθενείς που ανέπτυξαν υψηλούς και διατηρούμενους τίτλους αντισωμάτων IgG, ιδίως οι ασθενείς με IOPD.
- ⊖ Οι ασθενείς που εμφάνισαν ΑΣΕ (και ειδικότερα αναφυλακτικές αντιδράσεις) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή κατά την επανάληψη της χορήγησης του Myozyme.
- Ασθενείς που έχουν διακόψει προσωρινά τη θεραπεία με Myozyme (π.χ. κατά τη διάρκεια κύησης).

### **A.2. Ανοσολογικά επαγόμενες αντιδράσεις**

Ο πιθανός μηχανισμός των ανοσολογικά επαγόμενων αντιδράσεων συνίσταται στην εναπόθεση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων ενδιάμεσου μεγέθους στους ιστούς και στο αγγειακό ενδοθήλιο, τα οποία οδηγούν σε φλεγμονή και προκαλούν ένα ετερογενές σύνολο κλινικών σημείων και συμπτωμάτων, όπως σπειραματονεφρίτιδα, αιματουρία, πρωτεϊνουρία, βλατιδώδες εξάνθημα, εξανθήματα ομοιάζοντα με της πορφύρας, αρθρίτιδα, ορογονίτιδα και αγγειίτιδα (7,8).

- Οι αντιδράσεις είναι αυτοπεριοριζόμενες, εκδηλώνονται συνήθως εντός 7 έως 10 ημερών από την έγχυση του αντιγόνου και ξεκινούν με κάποια ιδιοσυστασιακά γριπώδη συμπτώματα: πυρετός, μυαλγία, αρθραλγία και εξάνθημα. Η κλινική ανάρρωση είναι συνήθως εμφανής μετά από 7 έως 28 ημέρες.
- Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με το Myozyme, συμπεριλαμβανομένων ελκωτικών και νεκρωτικών δερματικών βλαβών, οι οποίες πιθανώς σχετίζονται με το ανοσοποιητικό σύστημα. Η βιοψία δέρματος σε έναν ασθενή έδειξε εναπόθεση αντισωμάτων αντι-rhGAA στη βλάβη.
- Με το Myozyme έχουν παρατηρηθεί συστηματικές, ανοσολογικά επαγόμενες αντιδράσεις, που περιλάμβαναν πιθανές αντιδράσεις τύπου III διαμεσολαβούμενες από ανοσοσυμπλέγματα. Οι αντιδράσεις αυτές

εκδηλώθηκαν αρκετές εβδομάδες έως 3 έτη μετά την έναρξη των εγχύσεων του Myozyme.

- Νεφρωσικό σύνδρομο παρατηρήθηκε σε κάποιους ασθενείς που λάμβαναν Myozyme και οι οποίοι είχαν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων IgG ( $\geq 102.400$ ). Σε αυτούς τους ασθενείς η νεφρική βιοψία έδειξε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων. Οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση μετά τη διακοπή της θεραπείας.

### **A.3. Ανοσογονικότητα που οδηγεί σε απώλεια της ανταπόκρισης (υψηλοί και διατηρούμενοι τίτλοι αντισωμάτων IgG και ή εξουδετερωτικά αντισώματα)**

Η επίδραση του σχηματισμού αντισωμάτων IgG στην αποτελεσματικότητα του Myozyme έχει αξιολογηθεί σε κλινικές δοκιμές και κατά τα χρόνια της μετεγκριτικής εμπειρίας. Στις κλινικές μελέτες, η πλειοψηφία των ασθενών ανέπτυξαν αντισώματα IgG έναντι του Myozyme και ορομετατροπή εμφανίστηκε συνήθως εντός διαστήματος 3 μηνών από τη θεραπεία.

Η κλινική επίδραση των αντισωμάτων IgG στην αποτελεσματικότητα του Myozyme είναι πολυπαραγοντική, ωστόσο η ανάπτυξη υψηλών και διατηρούμενων τίτλων αντισωμάτων IgG (HSAT) αποτελεί έναν παράγοντα που συνεισφέρει σε αυτήν.

1. Αναφορικά με την IOPD, στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υψηλότερη δόση (40 mg/kg) παρατηρήθηκε τάση για ανάπτυξη υψηλότερων τίτλων αντισωμάτων IgG (5). Οι HSAT ορίστηκαν ως τίτλοι  $\geq 51.200$  σε 2 ή περισσότερα χρονικά σημεία μετά από 6 μήνες θεραπείας με Myozyme με διαφορά τουλάχιστον 12 εβδομάδων. Έχει αποδειχθεί ότι η ανάπτυξη HSAT σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Myozyme συμβάλλει στην επίτευξη ανεπαρκούς αποτελέσματος. Ο κίνδυνος ανάπτυξης HSAT είναι υψηλότερος στους CRIM-αρνητικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους CRIM-θετικούς ασθενείς. Τέτοιοι διατηρούμενοι HSAT θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε υποβέλτιστη χορήγηση του φαρμάκου στους ασθενείς λόγω του σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων. HSAT έχουν επίσης εμφανιστεί σε περιορισμένο αριθμό CRIM-θετικών ασθενών (9-11).
2. Αναφορικά με τους ασθενείς με LOPD, στην πλειοψηφία τους οι τίτλοι αντισωμάτων παρουσίασαν είτε σταθεροποίηση είτε μείωση με την πάροδο του χρόνου. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με LOPD είναι CRIM-θετικοί, γενικά δεν διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν HSAT και πολύ λίγοι παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους ADA οι οποίοι στη συνέχεια μειώνονται με την πάροδο του χρόνου. Συνεπώς, η επίδραση των αντισωμάτων IgG είναι πιο περιορισμένη στους ασθενείς με LOPD (2, 12, 13).
3. Ένας μικρός αριθμός IgG-θετικών ασθενών που έλαβαν Myozyme στις κλινικές μελέτες και/ή μετά την κυκλοφορία του προϊόντος βρέθηκαν θετικοί σε αναστολή της δράσης και/ή πρόσληψης του ενζύμου σε εξέταση *in vitro*. Η κλινική σημασία αυτής της *in vitro* αναστολής δεν είναι σαφής. Οι ασθενείς

που ήταν θετικοί στην αναστολή της πρόσληψης είχαν γενικά υψηλότερους τίτλους αντισωμάτων IgG από τους ασθενείς που παρέμειναν αρνητικοί στην αναστολή της πρόσληψης, σε μελέτες ασθενών με νόσο βρεφικής και όψιμης έναρξης. Εξουδετερωτικά αντισώματα, ιδίως εκείνα που αναστέλλουν την κυτταρική πρόσληψη του φαρμάκου, έχουν αναπτυχθεί σε ορισμένους ασθενείς με IOPD που έλαβαν θεραπεία με Myozyme και γενικά συσχετίστηκαν με υψηλούς τίτλους ADA. Οι CRIM-αρνητικοί ασθενείς με IOPD διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης HSAT και εξουδετερωτικών αντισωμάτων, με τεκμηριωμένη απώλεια της κλινικής ανταπόκρισης (9 - 11).

## B. Κλινική παρακολούθηση και αντιμετώπιση των αναγνωρισμένων κινδύνων (1,2,10-19)

Συνιστάται θερμά η συλλογή ενός αρχικού δείγματος ορού πριν από την πρώτη έγχυση.

### B.1. Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση συμπεριλαμβανομένων αντιδράσεων υπερευαισθησίας και αναφυλακτικών αντιδράσεων, με ή χωρίς ανάπτυξη αντισωμάτων IgG και IgE,

- Η κλινική κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά προτού χορηγηθεί το Myozyme.
- Συνιστάται η χορήγηση προφυλακτικής αγωγής με αντιισταμινικά πριν από τις εγχύσεις για τη μείωση της συχνότητας και/ή της σοβαρότητας των ΑΣΕ.
- Μερικοί ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική αγωγή με αντιισταμινικά, αντιπυρετικά και/ή στεροειδή λόγω της εκδήλωσης ΑΣΕ.
- ΑΣΕ μπορεί να εμφανιστούν στους ασθενείς μετά τη λήψη προκαταρκτικής αγωγής με αντιπυρετικά, αντιισταμινικά ή στεροειδή.
- Εάν εκδηλωθεί ΑΣΕ, ανεξάρτητα από την προκαταρκτική αγωγή, η μείωση του ρυθμού έγχυσης, η προσωρινή διακοπή της έγχυσης και/ή η χορήγηση αντιισταμινικών και/ή αντιπυρετικών μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα.
- Για την πρόληψη επιπλοκών, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η χορήγηση του Myozyme κατά την **εμφάνιση σοβαρών αντιδράσεων στην έγχυση** και θα πρέπει να ξεκινήσει η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Θα πρέπει να τηρηθούν τα ισχύοντα ιατρικά πρότυπα για την επείγουσα θεραπεία σε περίπτωση αναφυλακτικών αντιδράσεων. Λόγω της πιθανότητας εκδήλωσης σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, **θα πρέπει να υπάρχουν άμεσα διαθέσιμα κατάλληλα μέτρα ιατρικής υποστήριξης, συμπεριλαμβανομένου εξοπλισμού καρδιοπνευμονικής ανάνηψης, όταν χορηγείται το Myozyme.**
- Οι ασθενείς που εμφάνισαν ΑΣΕ (και ειδικότερα αναφυλακτικές αντιδράσεις) θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή κατά την επανάληψη της χορήγησης του Myozyme.
- Οι ασθενείς με μέτριες έως σοβαρές και υποτροπιάζουσες ΑΣΕ θα πρέπει να αξιολογούνται για την παρουσία ειδικών αντισωμάτων IgE κατά του φαρμάκου



και συνιστάται δερματικός έλεγχος για τους ασθενείς που παρουσίασαν σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

- Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας ανοσολογικού ελέγχου σύμφωνα με τα ανεπιθύμητα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου για ADA IgG και IgE, στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης.
- Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορούν να ελέγχονται και για άλλους μεσολαβητές αναφυλαξίας.
- Σε κάποιους ασθενείς θετικούς για IgE, μπόρεσε να γίνει επιτυχής επαναχορήγηση της αλγλυκοσιδάσης άλφα χρησιμοποιώντας χαμηλότερο ρυθμό έγχυσης με χαμηλότερες αρχικές δόσεις (ή διαδικασίες απευαισθητοποίησης) και οι ασθενείς αυτοί συνέχισαν να λαμβάνουν αλγλυκοσιδάση άλφα υπό στενή κλινική επίβλεψη (16,17).

**Ανατρέξτε στον Πίνακα 2 για τον πλήρη κατάλογο των ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, ωστόσο λάβετε υπόψη ότι ΑΣΕ μπορούν να προσβάλουν όλους τους ασθενείς.**

### **B.1.2. Παρακολούθηση μετά την έγχυση**

Συνιστάται η παρακολούθηση των ασθενών για λόγους ασφαλείας, τόσο κατά τη διάρκεια κάθε ενδοφλέβιας έγχυσης του Myozyme όσο και μετά την ολοκλήρωσή της, από κατάλληλο ιατρικό προσωπικό που είναι εξοικειωμένο με τη νόσο του Pompe και τις πιθανές αντιδράσεις στο Myozyme. Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς παρακολουθούνταν για 2 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης του Myozyme. Η ενδεδειγμένη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την έγχυση θα πρέπει να καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό με βάση την κλινική κατάσταση και το ιστορικό εγχύσεων του εκάστοτε ασθενούς.

## B.2. Ανοσολογικά επαγόμενες αντιδράσεις

- **Αν εμφανιστούν ανοσολογικά επαγόμενες αντιδράσεις, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης του Myozyme και να ξεκινήσει η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.**
- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εκδήλωση συστηματικών ανοσολογικά επαγόμενων αντιδράσεων που προσβάλλουν το δέρμα και άλλα όργανα ενώ λαμβάνουν Myozyme.
- Συνιστάται η διενέργεια ανάλυσης ούρων περιοδικά στους ασθενείς με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων IgG για την παρακολούθηση για πρωτεϊνουρία.
- Σε κάποιους ασθενείς που εκδήλωσαν νεφρωσικό σύνδρομο, η νεφρική βιοψία έδειξε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων.

Θα πρέπει να εξετάζονται οι κίνδυνοι και τα οφέλη της επανάληψης της χορήγησης του Myozyme μετά από μια ανοσολογικά επαγόμενη αντίδραση. Ορισμένοι ασθενείς έχουν επανεκτεθεί επιτυχώς και έχουν συνεχίσει να λαμβάνουν το Myozyme υπό στενή κλινική επίβλεψη.

## B.3. Ανοσογονικότητα που οδηγεί σε απώλεια της ανταπόκρισης (υψηλοί και διατηρούμενοι τίτλοι αντισωμάτων IgG και ή εξουδετερωτικά αντισώματα)

### B.3.1. Ανοσοτροποποίηση στους ασθενείς

Θα πρέπει να εξετάζεται σοβαρά το ενδεχόμενο έναρξης προφυλακτικής αγωγής για την επαγωγή ανοσολογικής ανοχής σε ασθενείς με IOPD, ειδικά σε όσους είναι CRIM-αρνητικοί. Η εκτίμηση της κατάστασης ως προς το CRIM δεν θα πρέπει να καθυστερεί την έναρξη της θεραπείας.

Στους ασθενείς με LOPD με HSAT και με μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία με Myozyme μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης αγωγής για την επαγωγή ανοχής.

Τα σχήματα ITI μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστούν στις ατομικές ανάγκες του ασθενούς. Δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά τα εξατομικευμένα σχήματα ITI. (18,19) Η δημοσιευμένη βιβλιογραφία περιγράφει διάφορα σχήματα θεραπείας με ριτουξιμάμπη, μεθοτρεξάτη και ενδοφλέβιες ανοσοσφαιρίνες, και στους ασθενείς με τεκμηριωμένα ADA, την προσθήκη βορτεζομίμπης. Μελετήστε την πιο πρόσφατη δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με αυτό το θέμα.

**Οι ασθενείς με νόσο του Pompe διατρέχουν κίνδυνο λοιμώξεων του αναπνευστικού, λόγω των εξελικτικών επιδράσεων της νόσου στους μύες του αναπνευστικού. Οι ασθενείς με νόσο του Pompe που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ενδέχεται να διατρέχουν επιπλέον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρών λοιμώξεων και συνιστάται επαγρύπνηση. Σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς έχουν παρατηρηθεί μοιραίες και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις του αναπνευστικού.**

## Γ. Ανοσολογικός έλεγχος

- Στο πλαίσιο της γενικής μετεγκριτικής επιτήρησης της ασφάλειας του Myozyme, η Sanofi έχει ξεκινήσει ένα πρόγραμμα ανοσοεπιτήρησης για τον προσδιορισμό αντισωμάτων (IgG, IgE, εξουδετερωτικά αντισώματα) και μεσολαβητών αναφυλαξίας. Προς το παρόν δεν διατίθενται στο εμπόριο δοκιμασίες αντισωμάτων κατά του Myozyme. Ωστόσο, παρέχεται υπηρεσία δωρεάν ελέγχου από τη Sanofi. Επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της Sanofi ή με το Τμήμα Ιατρικών Υπηρεσιών της Sanofi μέσω e-mail στη διεύθυνση [EUMedicalServices@sanofi.com](mailto:EUMedicalServices@sanofi.com) για πληροφορίες σχετικά με την πρόσβαση στις υπηρεσίες RDSTP της Sanofi.

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται οι παρεχόμενες υπηρεσίες για την ανοσοεπιτήρηση και στην Εικόνα 2 περιγράφεται η διαδικασία.

**Πίνακας 3. Περιγραφή των υπηρεσιών που παρέχει η Sanofi**

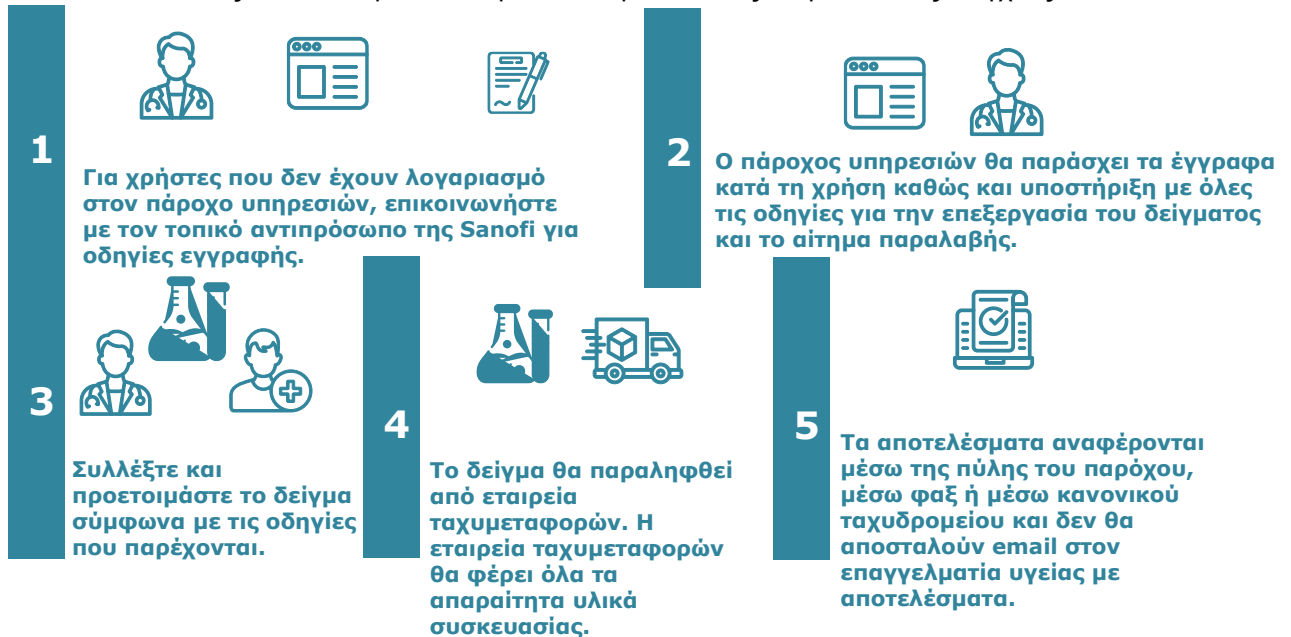
Έλεγχος <sup>α</sup>	Ένδειξη για τον έλεγχο	Τύπος δείγματος	Συχνότητα	Προτεινόμενη Ώρα Συλλογής <sup>β,γ</sup>
IgG <sup>δ</sup>	Τακτική παρακολούθηση	Ορός-Κατεψυγμένος Ολικό αίμα (λήψη εντός 24 ωρών από τη συλλογή)	Τακτική παρακολούθηση	Πριν την έγχυση ή τουλάχιστον ≥3 ημέρες μετά την έγχυση
IgG/ εξουδετερωτικό αντίσωμα	Μειωμένη ανταπόκριση στη θεραπεία ή έλλειψη αποτελέσματος		Ad hoc (όπως απαιτείται)	
Αντίσωμα IgG/IgE	Ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης- Μέτριες/σοβαρές ή υποτροπιάζουσες ΑΣΕ που υποδηλώνουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αναφυλακτικές αντιδράσεις	Ορός-Κατεψυγμένος	1-3 ώρες μετά την αντίδραση στην έγχυση	
Τρυπτάση ορού		EDTA πλάσμα - κατεψυγμένο		
Ενεργοποίηση συμπληρώματος				

α. Το Πρόγραμμα Εξειδικευμένων Ελέγχων για Σπάνιες Νόσους της Sanofi, που υλοποιείται μέσω εξωτερικού παρόχου της υπηρεσίας, προσφέρει δωρεάν δειγματοληψία, συσκευασία και αποστολή των δειγμάτων αίματος στο κεντρικό εργαστήριο του παρόχου της υπηρεσίας. Η υπηρεσία αυτή ισχύει για τους ελέγχους που πραγματοποιούνται στο πλαίσιο της διερεύνησης μίας ΑΣΕ (συμπεριλαμβάνει αντισώματα IgG, αντισώματα IgE, εξουδετερωτικά αντισώματα IgG, ενεργοποίηση του συμπληρώματος και τρυπτάση ορού) ή μειωμένης ανταπόκρισης (IgG/εξουδετερωτικά αντισώματα) και για όλα τα κλινικά δείγματα για τακτική παρακολούθηση της IgG. β. Τεκμηρίωση της ώρας και της ημερομηνίας λήψης του δείγματος. γ. Οι χρόνοι συλλογής που αναφέρονται είναι αυτοί που συνιστά ο εξωτερικός πάροχος της υπηρεσίας και παρέχονται μόνο για ενημερωτικό σκοπό. δ. Εάν τα αποτελέσματα δείχνουν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων IgG, συνιστάται περιοδική ανάλυση ούρων.

## Εικόνα 2. Διαδικασία ελέγχου

### ΟΔΗΓΙΕΣ ΣΕ 5 ΒΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΙΑΤΡΟΥΣ ΠΟΥ ΖΗΤΟΥΝ ΤΙΣ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Η Sanofi συντονίζει και υποστηρίζει αυτό το Πρόγραμμα Εξειδικευμένου Ελέγχου για Σπάνιες Νόσους άλλα δεν εμπλέκεται με άλλον τρόπο στους διαγνωστικούς ελέγχους.



Επικοινωνήστε με το Τμήμα Ιατρικών Υπηρεσιών της Sanofi στην ΕΕ για τη συλλογή, την επεξεργασία, τη συσκευασία και την αποστολή των δειγμάτων αίματος. Τα στοιχεία επικοινωνίας παρέχονται στην ενότητα ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

## Γ.1. Συστάσεις για την παρακολούθηση της IgG σε ασθενείς με IOPD και LOPD

### Συστάσεις σχετικά με τη συχνότητα παρακολούθησης της IgG

Οι τίτλοι των αντισωμάτων IgG θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά με βάση τον κλινικό φαινότυπο:

1. Συλλέξτε ένα αρχικό δείγμα ορού πριν από την πρώτη έγχυση.
2. Για τους ασθενείς με IOPD, συνιστάται τακτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους της θεραπείας (παράδειγμα: κάθε 3 μήνες) και στη συνέχεια παρακολούθηση ανάλογα με τα κλινικά αποτελέσματα και το επίπεδο των τίτλων των αντισωμάτων.
3. Για τους ασθενείς με LOPD, θα πρέπει να αξιολογείται η ανάπτυξη αντισωμάτων εντός 6 μηνών μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια συνιστάται παρακολούθηση όπως ενδείκνυται κλινικά με βάση ζητήματα αποτελεσματικότητας.
4. Και για τους δύο φαινότυπους: Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας ελέγχου για αντισώματα IgG έναντι του φαρμάκου (ADA) εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία μπορούν να υποβληθούν σε έλεγχο για ανασταλτικά αντισώματα εάν εμφανίζουν μείωση του κλινικού οφέλους παρά τη συνέχιση της θεραπείας με το Myozyme.

## Δ. Εγκυμοσύνη και γαλουχία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Myozyme σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (παράγραφος 5.3 της ΠΧΠ). Το Myozyme δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με Myozyme (παράγραφος 4.6 της ΠΧΠ).

Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το Myozyme απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. Δεν αναμένεται κλινική επίδραση σε βρέφος που θηλάζει λόγω της χαμηλής μεταφοράς στο μητρικό γάλα και της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας. Ως εκ τούτου, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο θηλασμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Myozyme. Ως προληπτικό μέτρο, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής του θηλασμού για τις πρώτες 24 ώρες μετά τη θεραπεία.

Συνιστάται η αναφορά των κυήσεων και των εκβάσεων τους σε ασθενείς που εκτέθηκαν στο Myozyme, ανεξάρτητα από το αν αυτή η έκθεση συσχετίζεται ή όχι με ένα ανεπιθύμητο συμβάν. Για τα πλήρη στοιχεία επικοινωνίας για την αναφορά κυήσεων, ανατρέξτε στην παράγραφο **ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ/ΚΥΗΣΕΩΝ**.

## Ε. ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ ΑΝΑΦΟΡΑΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΩΝ ΕΝΕΡΓΕΙΩΝ/ΚΥΗΣΕΩΝ

- **Για την αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων και/ή κυήσεων σε σχέση με τη χρήση του Myozyme:**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος.

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν Myozyme. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Myozyme, καθώς και οι κυήσεις και οι εκβάσεις τους μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ: <http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral> ή απευθείας στο <https://www.kitrinikarta.gr/>.
- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.

- Μπορείτε επίσης να σαρώσετε μέσω του «έξυπνου» κινητού σας τον παρακάτω κωδικό QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».



Εναλλακτικά παρακαλείστε να αναφέρετε οποιαδήποτε ύποπτη ανεπιθύμητη ενέργεια ή/και εγκυμοσύνη στην εταιρεία Sanofi στην απευθείας τηλεφωνική γραμμή/ 24-ώρη γραμμή: 210-9001600.

## Ζ. ΒΑΣΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

- **Για πληροφορίες σχετικά με την πρόσβαση στις υπηρεσίες Εξειδικευμένων Ελέγχων για Σπάνιες Νόσους της Sanofi ή για άλλες ερωτήσεις που σχετίζονται με ανοσολογικούς ελέγχους για το Myozyme:**

Παρακαλούμε επικοινωνήστε με το Τμήμα Ιατρικών Υπηρεσιών της Sanofi στο email:

[EUMedicalServices@sanofi.com](mailto:EUMedicalServices@sanofi.com)

- **Για ιατρικές πληροφορίες σχετικά με τη νόσο του Pompe ή το Myozyme:**

Παρακαλούμε επικοινωνήστε με το τοπικό Τμήμα Ιατρικών Πληροφοριών της Sanofi-

Τηλέφωνο: 2109001600 (24ώρη γραμμή, 7ημέρες/εβδομάδα)

E-mail: [MedicalInformation.Greece@sanofi.com](mailto:MedicalInformation.Greece@sanofi.com)

## H. Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Cardona V *et al.* World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.
2. Thong BY *et al.* Prevention of Drug Hypersensitivity Reactions: Prescreening and Premedication. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(8):2958-2966.
3. Van der Ploeg AT *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 *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 *et al.* Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(2):99-109.
6. Nicolino M *et al.* 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 *et al.* 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 [corrected to Rosenberg, Amy S]]. *Genet Med.* 2015;17(11):912-918.
10. Banugaria SG *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.
11. Kazi ZB *et al.* 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 *et al.* Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2017;19(1):90-97.
13. Ditters IAM *et al.* 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 *et al.* 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 *et al.* Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease 2023. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;1-6.
17. Gallay L *et al.* SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):801-804.
18. Al-Hassnan Z *et al.* 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 *et al.* Optimizing treatment outcomes: immune tolerance induction in Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy. *Front Immunol.* 2024;15:1336599.

**Ημ/νία: Σεπτέμβριος 2024**