Myozyme®
(alglucosidase alfa)

behördlich genehmigtes Schulungsmaterial

Wichtige Sicherheitsinformation

Leitfaden für medizinisches Fachpersonal zum Umgang mit Risiken in Verbindung mit der Verabreichung von Myozyme®, dem klinischen Risikomanagement und immunologischen Untersuchungen

Bitte lesen Sie diesen Leitfaden, der im Rahmen des Risiko-Management-Plans ein verpflichtender Teil der Zulassungsunterlagen ist, sowie die Fachinformation vor Verschreibung und Anwendung sorgfältig durch, damit Sie die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Sie sind angehalten, alle mutmaßlichen unerwünschten Nebenwirkungen über das nationale Berichtssystem zu melden.

Alle Patienten sollen aufgefordert werden, sich im globalen Pompe-Patienten-register registrieren zu lassen.

Inhaltsverzeichnis

Übersicht der Hauptansprechpartner 3

- Unerwünschte Ereignisse und/oder Schwangerschaft unter Myozyme®-Therapie 3
- Immunüberwachungsprogramm unter Myozyme®-Therapie 3
- Medizinische Anfragen zu Morbus Pompe oder Myozyme® 3

Pompe-Register 4

Infusionsbedingte Reaktionen und Hypersensitivitätsreaktionen im Zusammenhang mit Myozyme® 4

Antikörper 7

Immunüberwachungsprogramm und mögliche Testungen 8

Übersicht der Hauptansprechpartner

Unerwünschte Ereignisse und/oder Schwangerschaft unter Myozyme®-Therapie

Für die Meldung aufgetretener **unerwünschter Ereignisse** und/oder einer **Schwangerschaft** und **Stillzeit** (unabhängig davon, ob die Exposition in Verbindung mit einem unerwünschten Ereignis steht oder nicht) unter Myozyme®-Therapie sowie bei Fehl- oder **Off-label-Anwendungen** kontaktieren Sie bitte die **Abteilung Arzneimittelsicherheit von Sanofi:**

Pharmakovigilanz
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Industriepark Höchst
Gebäude H831
D-65926 Frankfurt am Main

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com
Tel.: 0800-5252010 (kostenfrei)

oder das **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn

Web: https://humanweb.pei.de (Online-Meldeformular)
Fax: 0228 207 5207
Tel.: 0228 207 30

Immunüberwachungsprogramm unter Myozyme®-Therapie

Für die Bestellung von bzw. Fragen zu den Testmaterialien und -unterlagen oder sonstige Fragen zum Immunüberwachungsprogramm kontaktieren Sie bitte per E-Mail oder Fax die Kollegen von LabCorp (Sie können Ihre Anfrage auf deutsch oder englisch stellen):

E-Mail: RareDiseaseProgram@LabCorp.com
Fax: +1-855-224-0889

Medizinische Anfragen zu Morbus Pompe oder Myozyme®:

Für fachliche Fragen zu M. Pompe oder Myozyme® kontaktieren Sie bitte unseren Medizinischen Informationsdienst:

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com
Tel.: 08000 436996 (kostenfrei)

Pompe-Register

Betreuenden Ärzten wird nahegelegt, Pompe-Patienten – unabhängig davon, ob und wie sie behandelt werden – mit deren Einwilligung unter www.registrynxt.com im globalen Pompe-Register zu registrieren. Dort werden die Patientendaten, einschließlich Daten zu Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen, anonym gesammelt. Das Ziel dieses „Pompe-Registers“ ist das Wissen über Morbus Pompe zu erweitern sowie das Monitoring der Patienten und ihr Ansprechen auf die Enzymersatztherapie über die Zeit zu dokumentieren, um letztendlich die klinischen Ergebnisse von Pompe-Patienten weiter zu verbessern.
Sollte Ihr Pompe-Patient von einem spezialisierten M.-Pompe-Zentrum, welches die Daten des Patienten in das Register einpflegt, mitbetreut werden, sollten Sie lokal erhobene Befunde an dieses zur Eingabe weiterleiten.

Wenn Sie aus Datenschutzgründen die Angaben zu den **Initialen** und/oder dem **Geburtsdatum** ändern möchten, stellen Sie bitte sicher, dass diese Daten **für das Register** und auch für alle **Bestimmungen im Rahmen des Immunüberwachungsprogramms** identisch sind. Beim Geburtsdatum sollte zumindest das Geburtsjahr mit dem tatsächlichen übereinstimmen (z. B. 12.05.**2005** zu 01.01.**2005**)

Weitere Informationen über das globale M.-Pompe-Register erhalten Sie unter www.registrynxt.com.

Infusionsbedingte Reaktionen und Hypersensitivitätsreaktionen im Zusammenhang mit Myozyme®

Zu den identifizierten Risiken der Behandlung mit Myozyme® siehe Abbildung 1 und Tabelle 1.

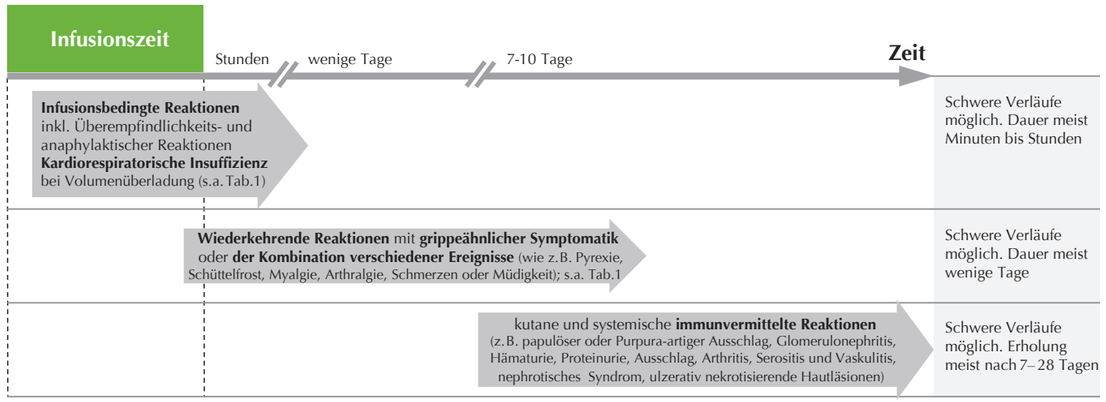

Abbildung 1. Typische zeitliche Verläufe unerwünschter, zumeist immunmediierter Ereignisse unter Myozyme®-Therapie

Respiratorisch	Kardiovaskulär	Kutan	Nervensystem	Allgemeinsymptome und Lokalreaktionen
• Stridor	• Hypotonie	• Urtikaria	• Schwindel	• Pyrexie
• Bronchospasmus	• Tachykardie	• Hautausschlag	• Unruhe	• Übelkeit
• Dyspnoe	• Bradykardie	• Pruritus	• Kopfschmerzen	• Kälte-/Hitzegefühl der Gliedmaßen
• Atemnot	• Vasokonstriktion	• Erythem	• Parästhesie	• Beklemmungen/ Schmerzen in Brust
• Atemstillstand	• Blässe	• Hyperhidrose	• Bewusstseinstrübung	• Gesichtsödem
• Apnoe	• Zyanose			• Peripheres Ödem
• Red. O_2-Sättigung	• Erröten			• Angioödem
• Engegefühl im Hals	• Hypertonie			
	• Herzstillstand			

Tabelle 1. Beobachtete Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeits-/anaphylaktischen Reaktionen

Warnhinweis: Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich lebensbedrohlicher anaphylaktischer Reaktionen bei Patienten während der Myozyme®-Verabreichung, davon einige IgE-vermittelt, beobachtet. Bei einigen Patienten trat während der Myozyme®-Infusion ein anaphylaktischer Schock und/oder Herzstillstand auf, der lebenserhaltende Maßnahmen erforderlich machte. **Während der Verabreichung von Myozyme® sollte eine angemessene medizinische Notfallversorgung, einschließlich technischer Geräte zur kardiopulmonalen Reanimation, unmittelbar verfügbar sein.**

Grundsätzlich wird daher folgendes Vorgehen bei der Infusion von Myozyme empfohlen:
Nach Feststellung der Infusionsfähigkeit des Patienten wird die Infusionslösung (0,5 – 4 mg Alglucosidase alfa/ml) hergestellt. Der Patient erhält ggf. eine Prämedikation. Unter regelmäßiger Vitalzeichenkontrolle (einschließlich Blutdruck, Puls, Atmungsfrequenz und Temperatur) und kontinuierlicher klin. Beobachtung wird ausgehend von einer Startdosierung von 1 mg/kg Körpergewicht und Stunde (Infusionspumpe empfohlen!) die Dosierung alle 30 min um 2 mg/kg KG/Std. erhöht, bis die Maximaldosis von 7 mg/kg KG/Std. erreicht ist. Sobald der Infusionsbeutel leer ist, wird das Infusionssystem unter Beibehaltung der Infusionsgeschwindigkeit mit 0,9 % NaCl-Lösung nachgespült, um das im Infusionssystem verbliebene Arzneimittel zu infundieren. Der Patient sollte ca. 2 Stunden nachbeobachtet werden. Bei Risikopatienten (siehe auch Tabelle 2) muss die Beobachtung ggf. noch engmaschiger erfolgen. Bei Auftreten einer infusionsbedingten Reaktion wird das Vorgehen gemäß Abbildung 3 empfohlen.

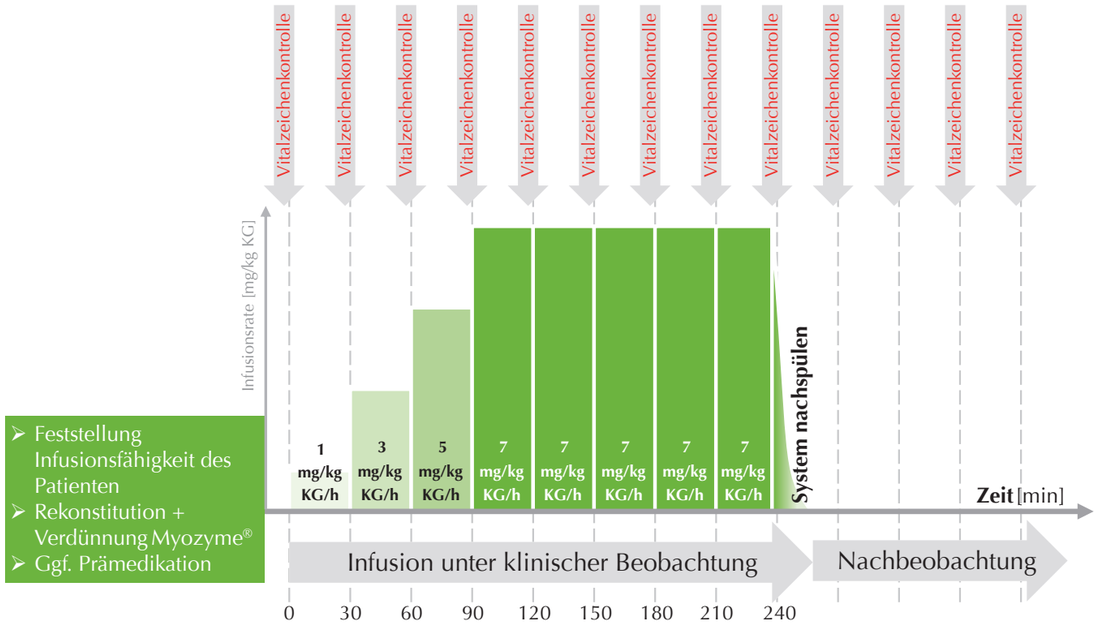

Abbildung 2. Schematischer Ablauf der Myozyme®-Infusion

Beim Auftreten infusionsbedingter Reaktionen wird folgendes empfohlen.

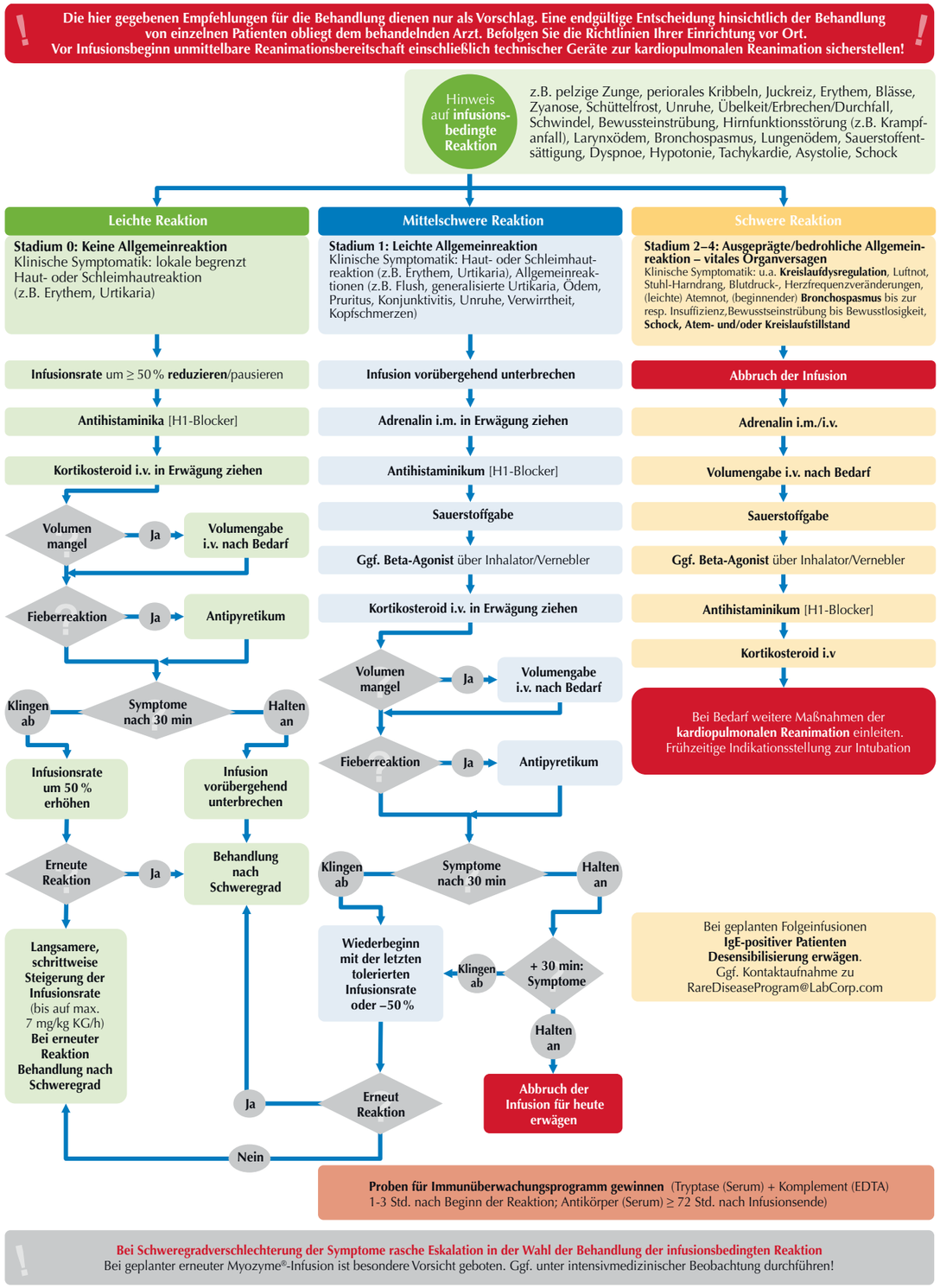

Abbildung 3. Mögliches Vorgehen bei infusionsbedingten Reaktionen

Risikofaktor für Komplikationen	Maßnahme
Zeitgleich mit akuter fieberhafter Erkrankung	Infusion ggf. erst bei Fieberfreiheit
Erhöhte Myozyme®-Infusionsrate	Reduktion der Infusionsrate und/oder Verlängerung der Erhöhungsschritte um 15 – 30 min
eingeschränkte kardiale/respiratorische Funktion	Geringes Infusionsvolumen wählen; ggf. Infusion unter intensivmedizinischer Überwachung
Vorangegangene infusionsbedingte Reaktionen (auch bei anderen Arzneimitteln)	Falls Reaktion mit der Infusionsrate in Verbindung steht, ggf. Verringerung der max. Infusionsrate und/oder Verlängerung jedes Erhöhungsschrittes einer Infusionsrate um 15 bis 30 min
Längere Unterbrechung der Myozyme®-Therapie (z. B. während der Schwangerschaft)	Besonders engmaschige Überwachung beim Wiederbeginn
Hohe IgG-Antikörperkonzentrationen gegen Myozyme® (i. B. infantile Verlaufsform)	Regelmäßige Urinanalyse bei hohen IgG-Werten
IgE-Antikörper gegen Myozyme®	Engere Überwachung während der Infusion. Prophylaktischer Einsatz von Antihistaminika ***nicht*** empfohlen. Betablocker in der Begleittherapie vermeiden, da sie eine Anaphylaktische Reaktion verschlimmern können (relative Kontraindikation). Beta-Blocker sind eine relative Kontraindikation bei Epinephrin/Adrenalin Einsatz.
Patienten mit infantiler Verlaufsform, die **keinerlei Restprotein bilden (als CRIM-negativ[1] bezeichnet)**	Immunantwort kann sehr ausgeprägt sein. Daher besondere Überwachung

Tabelle 2. Patienten mit erhöhtem Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit infusionsbedingten Reaktionen

Sind ein oder mehrere der genannten Risikofaktoren gegeben, sollte die Infusion unter besonders engmaschiger Überwachung (u. a. Vitalzeichenkontrolle) erfolgen, um bei einer beginnenden infusionsbedingten Reaktion ggf. frühzeitig intervenieren zu können.
Die potenziellen Kurz- und Langzeiteffekte eines langfristigen wiederholten Einsatzes von Kortikosteroiden (Nebennierenrindeninsuffizienz!), Antihistaminika und Antipyretika müssen, insbesondere bei Patienten im Kindesalter, sorgfältig abgewogen werden. Dosierungsempfehlungen für solche Behandlungen sollten gemäß der jeweiligen Fachinformation erfolgen.

Antikörper

Die überwiegende Mehrheit der mit Myozyme® behandelten Patienten bildet innerhalb der ersten 3 Monate Antikörper gegen Alglucosidase alfa. Dabei handelt es sich überwiegend um IgG, in seltenen Fällen ferner um IgE Antikörper. Auch neutralisierende Antikörper wurden gefunden.

Folgendes ist bekannt:
Es scheint keine Korrelation zwischen dem Beginn von infusionsbedingten Reaktionen und dem Zeitpunkt der IgG-Antikörperbildung zu geben.

Bei CRIM-negativen[1] Säuglingen mit anhaltendem Nachweis hoher inhibitorischer IgG-Antikörpertiter zeigte Alglucosidase eine geringere klinische Wirkung (neutralisierende Antikörper). Weitere Informationen sind auch in der Fachinformation aufgeführt.

Manche behandelte Patienten wurden positiv auf Alglucosidase-alfa-spezifische-IgE-Antikörper getestet. Bei einigen von ihnen traten anaphylaktische Reaktionen auf. Bei einigen dieser Patienten verlief jedoch die erneute Myozyme®-Gabe erfolgreich, wenn unter enger klinischer Überwachung eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit bei niedrigeren Anfangsdosen (entsprechend Desensibilisierungsrichtlinien) zur Anwendung kam.

Patienten sollten **regelmäßig auf die Bildung von IgG-Antikörper gegen Alglucosidase alfa überwacht** werden. Vor Therapieaufnahme sollte ein **Ausgangswert** bestimmt und dann in den ersten beiden Therapiejahren alle 3 Monate, danach (bis mindestens zum 5. Therapiejahr) jährlich eine routinemäßige Kontrolle erfolgen.
Bei **Verdacht auf eine infusionsbedingte Reaktion oder Wirkungsverlust** sollten zudem gezielt **weitere spezifische Untersuchungen**, wie neutralisierende IgG-Antikörper, IgG/IgE-Antikörper, Serumtryptase und Komplementaktivierung **(siehe auch Tab. 3)** vorgenommen werden.

1 CRIM = *Cross-Reactive Immunogenic Material*. Bei CRIM-negativen Patienten lässt sich in der Westernblotanalyse kein endogenes α-Glukosidase Restprotein(fragment) nachweisen. Der CRIM-Status kann nur bei infantiler Verlaufsform negativ sein.

Immunüberwachungsprogramm und mögliche Testungen

Um den Zusammenhang zwischen Antikörperbildung und Hypersensitivitätsreaktionen bzw. nachlassender Wirksamkeit zu evaluieren, wurde ein Immunüberwachungsprogramm eingeführt.

Dafür wird empfohlen:

- Eine Serumproben-Entnahme vor der ersten Infusion (Ausgangswert)
- Die regelmäßige Überwachung der Patienten auf IgG-Antikörper (in den ersten beiden Therapiejahren alle 3 Monate, danach bis zum 5. Therapiejahr mindestens einmal jährlich)
- Bei mittelschweren bis schweren oder wiederkehrenden infusionsbedingten Reaktionen, welche auf Überempfindlichkeitsreaktionen hinweisen, Proben für die Untersuchung von IgE, Komplementaktivierung und Tryptase zu entnehmen
- Bei Verdacht auf einen nachlassenden klinischen Nutzen trotz fortgesetzter Myozyme®-Therapie, eine Enzym- und Aufnahmehemmung (Neutralisierende Antikörper) zu testen

Bitte wenden Sie sich für den aktuellen Prozess der möglichen Testungen an **RareDiseaseProgram@LabCorp.com.**

Der Zeitpunkt der Probenentnahme ist schematisch in Abbildung 4 gezeigt. Das benötigte Mindestvolumen für diese Tests beträgt jeweils 1 mL.

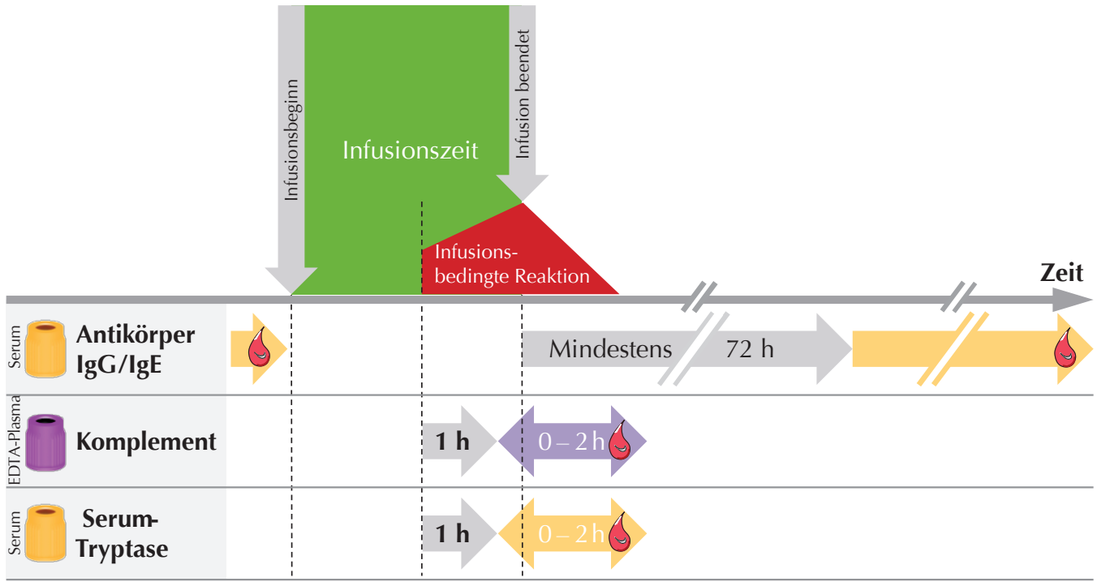

Abbildung 4. Schematische Darstellung der Probenentnahme bei unerwünschten Ereignissen bzw. Routinebestimmung
Serumproben für die Bestimmung von Antikörpern (Routine-IgG sowie bei unerwünschten Ereignissen IgG, IgE und neutralisierende Antikörper) können vor der Infusion (typischerweise im Rahmen der Routine-IgG-Bestimmung) oder mindestens 72 Stunden nach deren Ende entnommen werden. Bei einer infusionsbedingten Reaktion kann zusätzlich 1 bis 3 Stunden nach Beginn der Reaktion EDTA-Blutplasma (Probe nach Entnahme umgehend in Eiswasser kühlen) für die Komplement- und Serum für die Serumtryptase-Bestimmung entnommen werden. Die Farben symbolisieren die übliche Farbkodierung der verwendeten Entnahmesysteme. Für die Blutentnahme können Sie die üblichen, in Ihrem Labor vorhandenen Entnahmebehälter nutzen.

Indikation	Test	Probentyp	Min. Proben-volumen	Probenlagerung	Probenstabilität
IgG Antikörper*	Alglucosidase alfa IgG Antikörper	Serum	1 mL	vorzugsweise: ≤ –20 °C; akzeptabel: 2°C bis 8 °C	bei –20 °C: 24 Monate; bei 2–8 °C: 14 Tage
Verdacht auf Überemp-findlichkeitsreaktion	Alglucosidase alfa IgE Antikörper	Serum	1 mL	≤ –20 °C	bei –20 °C: 24 Monate; bei 2–8 °C: 14 Tage
	Komplement Aktivierung: C3a	Plasma (EDTA)	1 mL	vorzugsweise: ≤ –20 °C; akzeptabel: 2°C bis 8 °C	1 Monat; Probe darf nicht auftauen
	Serum Tryptase	Serum	1 mL	vorzugsweise: ≤ –20 °C; akzeptabel: 2°C bis 8 °C	bei –20 °C: 24 Monate; bei 2–8 °C : 14 Tage
Neutralisierende Antikör-per bei unerwünschten Ereignissen (z.B. Verdacht auf Wirkungsverlust)**	Alglucosidase alfa neutralisierende Antikörper	Plasma (EDTA)	1 mL	vorzugsweise: ≤ –20 °C; akzeptabel: 2 °C bis 8 °C	bei –20 °C: 24 Monate; bei 2–8 °C: 14 Tage

Tabelle 3. Tests im Rahmen der Immunüberwachung bei Therapie mit Myozyme®
Bitte entnehmen Sie die Entnahmezeitpunkte der Blutproben der Abbildung 4.
* Ausgangswert vor der ersten Infusion, dann alle 3 Monate über 2 Jahre, danach 1x jährlich.
** Die Testung von neutralisierenden Antikörpern bei Auftreten unerwünschter Ereignisse ist zur Charakterisierung einer positiven IgG Antikörper Antwort vorgesehen. Es wird daher immer ein Arzneimittel-spezifischer IgG Antikörper Test vor dem Test auf neutralisierende Antikörper durchgeführt.

Im folgenden sind Testungen aufgeführt, die zusätzlich durchgeführt werden können, aber nicht im Rahmen des Immunüberwachungsprogramms abgedeckt sind:

- **Zirkulierende Immunkomplexe** bei Reaktionen, die auf systemische, immunvermittelte Reaktionen hinweisen.
- **Prick-Test der Haut** bei einer Infusionsreaktion, die auf eine IgE-vermittelte Reaktion mit anhaltenden Symptomen schließen lässt (z. B. Bronchospasmus, Hypotonie u./o. Urtikaria) oder zur Bestätigung von IgE-Ergebnissen.
- **CRIM-Testung** ist unter Umständen bei infantilem M.Pompe indiziert. Sollten Sie hierzu Unterstützung benötigen können Sie sich per E-Mail auf Englisch an die Kollegen von Sanofi Genzyme Europe wenden (EUMedicalservices@sanofi.com).

Wichtig! Dokumentieren Sie stets Uhrzeit und Datum der Probenentnahme sowie ggf. entsprechend Datum/Uhrzeit von Beginn/ Ende der jeweiligen Myozyme®-Infusion bzw. auch Datum/Uhrzeit des Beginns der Infusionsreaktion. Diese Angaben benötigen Sie auch für die Testanforderung.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
medinfo.de@sanofi.com
Tel.: 08000 436996 (kostenfrei)

Schulungsmaterial Myozyme Version 9.0,
Stand 2020-03
GZDE.MYOZ.20.03.0164 03/20