

ไมยโอะไซม์ (Myozyme®)

1. ชื่อของผลิตภัณฑ์ยา

Myozyme ชนิดผงขนาด 50 มก. สำหรับเตรียมสารละลายชนิดเข้มข้นสำหรับหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ

2. ส่วนประกอบและปริมาณยา

1 ไวแอลประกอบด้วยเอนไซม์ α -glucosidase alfa 50 มก.

หลังจากผสม สารละลายประกอบด้วยเอนไซม์ α -glucosidase alfa 5 มก./มล. และหลังจากเจือจาง ความเข้มข้นจะแตกต่างกันจาก 0.5 มก. ถึง 4 มก./มล.

เอนไซม์ α -glucosidase alfa เป็น recombinant form ของเอนไซม์ acid α -glucosidase ของมนุษย์และผลิตจาก Chinese hamster ovary cells โดยใช้ recombinant DNA technology

สำหรับรายการส่วนประกอบอื่นๆ ดูหัวข้อ 6.1

3. รูปแบบเภสัชภัณฑ์

ยาผงสำหรับเตรียมเป็นสารละลายเข้มข้นสำหรับหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ
ผงยาสีขาวถึงออกขาว

4. ข้อมูลด้านคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

Myozyme มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโดยให้เอนไซม์ทดแทนในระยะยาวในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่าเป็นโรค Pompe (ขาดเอนไซม์ α -glucosidase)

Myozyme มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ในทุกช่วงอายุ

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

การรักษาด้วยเอนไซม์ Myozyme ควรอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการจัดการผู้ป่วยโรค Pompe หรือโรคที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมซึ่งมีสาเหตุมาจากพันธุกรรมหรือโรคของกล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท

ขนาดยา

ขนาดยาที่แนะนำของเอนไซม์ α -glucosidase alfa คือ 20 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. ให้ 1 ครั้งทุก 2 สัปดาห์

การตอบสนองของผู้ป่วยต่อการรักษาควรได้รับการประเมินอย่างสม่ำเสมอบนพื้นฐานการประเมินอย่างครอบคลุมในทุกอาการแสดงทางคลินิกของโรค

ประชากรทารกและผู้สูงอายุ

ยังไม่มีหลักฐานสำหรับการพิจารณาเป็นพิเศษเมื่อมีการให้ Myozyme ในผู้ป่วยเด็ก วัยรุ่นหรือผู้สูงอายุ

ผู้ป่วยที่มีภาวะไตและตับบกพร่อง

ยังไม่มีผลการประเมินด้านความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Myozyme ในผู้ป่วยที่ไตหรือตับบกพร่อง และไม่มีขนาดยาเฉพาะเจาะจงที่จะแนะนำสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้

วิธีใช้ยา

Myozyme ให้โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ

การหยดยาควรค่อยๆเพิ่มอัตราการหยดยา แนะนำให้เริ่มหยดยาในอัตรา 1 มก./กก./ชม. และค่อยๆเพิ่มทีละ 2 มก./กก./ชม. ทุก 30 นาที ถ้าไม่มีอาการของปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาจนกว่าจะถึงอัตราการหยดยาสูงสุด 7 มก./กก./ชม. ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาอธิบายอยู่ในหัวข้อที่ 4.8

สำหรับคำแนะนำเกี่ยวกับการผสมและเจือจางผลิตภัณฑ์ยาก่อนการใช้ยา ดูหัวข้อ 6.6

4.3 ข้อห้ามใช้

ภาวะภูมิไวเกินที่เป็นอันตรายถึงชีวิต (ปฏิกิริยาอะนาไฟแลกติก) ต่อสารออกฤทธิ์หรือต่อส่วนประกอบใดๆของยาตามที่ระบุในหัวข้อ 6.1 เมื่อให้ยาอีกครั้งไม่ประสบความสำเร็จ (ดูหัวข้อ 4.4 และ 4.8)

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังพิเศษสำหรับการใช้ยา

ภาวะภูมิไวเกินหรือปฏิกิริยาอะนาไฟแลคติก

มีรายงานปฏิกิริยาอะนาไฟแลคติกที่รุนแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิตรวมถึงเกิดการช็อกจากปฏิกิริยาอะนาไฟแลคติกในผู้ป่วยโรค Pompe ที่เกิดขึ้นเร็ว (infantile-onset) และที่เกิดขึ้นช้า (late-onset) ในระหว่างการหยด Myozyme (ดูหัวข้อ 4.8) เนื่องจากความเป็นไปได้ที่จะเกิดปฏิกิริยาขั้นรุนแรงที่สัมพันธ์กับการหยดยา ควรเตรียมมาตรการทางการแพทย์ที่เหมาะสม รวมถึงอุปกรณ์ช่วยคืนชีพในผู้ป่วยที่หัวใจหยุดเต้นไว้ให้พร้อมเมื่อจะให้ Myozyme ถ้าเกิดภาวะภูมิไวเกินหรือปฏิกิริยาอะนาไฟแลคติกขั้นรุนแรง ควรพิจารณาหยุดการหยด Myozyme ในทันทีและควรเริ่มการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสมในทันที ควรใช้มาตรฐานทางการแพทย์ในปัจจุบันสำหรับการรักษาฉุกเฉินเมื่อเกิดปฏิกิริยาอะนาไฟแลคติก

ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยา (Infusion Associated Reactions:IARs)

ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Myozyme ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดขึ้นเร็ว (infantile-onset) และ 28% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Myozyme ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดขึ้นช้า (late-onset) เกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยา ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาได้รับคำจำกัดความว่าเป็นเหตุการณ์ใดๆอันไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องซึ่งเกิดขึ้นในระหว่างการหยดยาหรือในระหว่างหลายชั่วโมงหลังการหยดยา ปฏิกิริยาบางอย่างเป็นขั้นรุนแรง (ดูหัวข้อ 4.8) พบแวนโน้มในผู้ป่วยทารกที่ได้รับการรักษาด้วยยาในขนาดสูง (40 มก./กก.) เกิดอาการแสดงมากกว่าเมื่อเกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยา ผู้ป่วยโรค Pompe ที่เกิดขึ้นเร็วมีการสร้างแอนติบอดีไต่อเตอร์ที่สูงปรากฏว่ามีความเสี่ยงสูงกว่าที่จะเกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาได้บ่อยกว่า ผู้ป่วยที่เป็นโรคเฉียบพลัน (เช่น ปอดบวม การติดเชื้อในกระแสเลือด) ในขณะที่หยด Myozyme ปรากฏว่ามีความเสี่ยงสูงกว่าที่จะเกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยา ควรมีการพิจารณาอย่างรอบคอบต่อสถานะทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนการให้ Myozyme ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดและควรมีการรายงานทุกกรณีเมื่อเกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยา ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นและปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่เป็นไปได้ต่อผู้ถือใบอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

ผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยา (และโดยเฉพาะอย่างยิ่งปฏิกิริยาอะนาไฟแลคติก) ควรได้รับการรักษาด้วยความระมัดระวังเมื่อให้ Myozyme ช้า (ดูหัวข้อ 4.3 และ 4.8) ผลอย่างอ่อนและชั่วคราวอาจไม่จำเป็นต้องการการรักษาทางการแพทย์หรือหยุดการหยดยา การลดอัตราการหยดยา หยุดการหยดยาชั่วคราวหรือให้ pre-treatment โดยทั่วไปเป็นยากลุ่ม antihistamine ชนิดรับประทาน และ/หรือยาลดไข้ และ/หรือยา corticosteroids สามารถจัดการกับปฏิกิริยาเกือบทั้งหมดได้อย่างมีประสิทธิภาพ ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาอาจเกิดขึ้นในเวลาใดๆก็ได้ในระหว่างการหยด Myozyme หรือโดยทั่วไปนานถึง 2 ชม. หลังการหยดยาและมีแนวโน้มที่จะเกิดมากขึ้นเมื่อหยดยาในอัตราที่สูงขึ้น

ผู้ป่วยที่เป็นโรค Pompe ชนิดกลูกลามอาจมีปัญหาเกี่ยวกับการทำงานของหัวใจและการหายใจซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงมากขึ้นต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงจากปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยา ดังนั้นผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิดมากขึ้นในระหว่างการให้ Myozyme

การตอบสนองด้านภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity)

ผลของการสร้าง IgG แอนติบอดีต่อความปลอดภัยและประสิทธิผลถูกประเมินในการศึกษาทางคลินิกและประสบการณ์หลังยวาทจําหน่ายในตลาด ในการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการสร้าง IgG แอนติบอดีต่อ α -glucosidase และมีการสร้าง IgG แอนติบอดีขึ้นในเลือด (seroconversion) มักจะเกิดขึ้นภายใน 3 เดือนของการรักษา ดังนั้นการสร้าง IgG แอนติบอดีจึงคาดว่าจะเกิดขึ้นในผู้ป่วยเกือบทั้งหมดที่ได้รับการรักษาด้วย α -glucosidase โดยรวมแล้วไม่พบความเชื่อมโยงระหว่างการเกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยา (IARs) และเวลาในการสร้าง IgG แอนติบอดี ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาสามารถเกิดขึ้นได้ในทุกระดับของแอนติบอดีไตเตอร์ อย่างไรก็ตามพบแนวโน้มของการเกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยาบ่อยขึ้นเมื่อแอนติบอดีไตเตอร์สูงขึ้น ผลกระทบทางคลินิกต่อประสิทธิผลนั้นมาจากหลายปัจจัย อย่างไรก็ตามการพัฒนาแอนติบอดีไตเตอร์ในปริมาณที่สูงและคงอยู่นานนั้นเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

เมื่อกล่าวถึงโรค Pompe ที่เกิดขึ้นเร็ว (infantile-onset) พบแนวโน้มสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในขนาดสูง (40 มก./กก.) มีการสร้าง IgG แอนติบอดีไตเตอร์ที่สูงกว่า นอกจากนี้ Cross Reactive Immunologic Material (CRIM) ยังมีความเกี่ยวข้องกับการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันและการตอบสนองของผู้ป่วยต่อการรักษาโดยให้เอนไซม์ทดแทน ผล CRIM เป็นลบซึ่งบ่งชี้ถึงการไม่พบ endogenous enzyme นั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงในการทำให้เกิดแอนติบอดีไตเตอร์ในปริมาณที่สูงและคงอยู่นาน ความเสี่ยงนี้พบมากในผู้ป่วยที่มีผล CRIM เป็นลบมากกว่าผู้ป่วยที่มีผล CRIM เป็นบวก และยังเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องของการเกิดผลลัพธ์ที่ไม่ดี อย่างไรก็ตาม IgG แอนติบอดีไตเตอร์ที่สูงและคงอยู่นาน เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีผล CRIM เป็นบวกจำนวนน้อยที่มักมีปริมาณ endogenous enzyme ต่ำมาก

ในส่วนของผู้ป่วยที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดขึ้นช้า (late-onset) พบว่าเมื่อเวลาผ่านไป ผู้ป่วยส่วนมากมีแอนติบอดีไตเตอร์ในปริมาณที่คงที่หรือลดลง การเกิดแอนติบอดีไตเตอร์ในปริมาณที่สูงและคงอยู่นานนั้นพบได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดขึ้นช้า (late-onset) ดังนั้นผลกระทบของ IgG antibody ในผู้ป่วยที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดขึ้นช้า (late-onset) จึงเป็นไปได้ว่าจำกัด

การติดตามตรวจวัดค่าระดับ IgG แอนติบอดีไตเตอร์ควรขึ้นกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย (clinical phenotype) โดยควรเก็บตัวอย่างซีรัมที่ระดับพื้นฐานก่อนเริ่มการหยดยาครั้งแรก สำหรับผู้ป่วยที่เป็น

โรค Pompe ที่เกิดขึ้นเร็ว (infantile-onset) ควรทำการติดตามเป็นประจำในช่วงปีแรกของการรักษา (เช่น ทุก 3 เดือน) ส่วนการติดตามต่อมาภายหลังนั้นขึ้นอยู่กับผลลัพธ์ทางคลินิกและระดับของแอนติบอดีไคเตอร์ สำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดขึ้นช้า (late-onset) ควรมีการประเมินการพัฒนาแอนติบอดี ภายใน 6 เดือน ส่วนการติดตามต่อมาในภายหลังนั้นตามความจำเป็นทางคลินิก โดยขึ้นอยู่กับพิจารณาถึงความปลอดภัยและประสิทธิผล

ผู้ป่วยส่วนน้อยให้ผล alglucosidase alfa-specific IgE antibodies เป็นบวก และบางคนเกิดปฏิกิริยาอะนาไฟแลกติก โดยทั่วไปนั้นการทดสอบจะทำเพื่อระบุปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยุดยาที่เกี่ยวข้องกับภาวะภูมิไวเกิน ผู้ป่วยบางรายประสบผลสำเร็จในการให้ยาซ้ำโดยให้ยาในอัตราที่ช้าลงและ/หรือขนาดยาเริ่มต้นที่ต่ำลงและได้รับการรักษาด้วย alglucosidase alfa อย่างต่อเนื่องภายใต้การดูแลของแพทย์

ปฏิกิริยาที่มีสาเหตุจากภูมิคุ้มกัน (Immune-mediation reactions)

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาของผิวหนังชั้นรุนแรงซึ่งเป็นไปได้ว่าเกิดจากภูมิคุ้มกันกับแอนไซม์ alglucosidase alfa รวมถึงแผลเปื่อยและแผลตายที่ผิวหนัง (ดูหัวข้อ 4.8) พบกลุ่มอาการเนโฟรติกในผู้ป่วย Pompe จำนวนน้อยรายที่ได้รับการรักษาด้วยแอนไซม์ alglucosidase alfa และผู้ป่วยที่มีค่า IgG antibody titres สูง ($\geq 102,400$) (ดูหัวข้อ 4.8) ในเนื้อเยื่อไตที่ถูกตัดไปตรวจของผู้ป่วยเหล่านี้แสดงให้เห็นว่ามีอิมมูนคอมเพล็กซ์สะสม ผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นภายหลังหยุดการรักษา จึงขอแนะนำให้ดำเนินการตรวจปัสสาวะเป็นระยะในผู้ป่วยที่มีค่า IgG antibody titres สูง

ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอาการและอาการแสดงของปฏิกิริยาที่เกิดจาก immune complex ในร่างกาย ซึ่งเกี่ยวข้องกับผิวหนังและอวัยวะอื่นๆ ในขณะที่ได้รับแอนไซม์ alglucosidase alfa ถ้าเกิดปฏิกิริยาที่มีสาเหตุจากภูมิคุ้มกันขึ้น ควรพิจารณาการหยุดการให้แอนไซม์ alglucosidase alfa และควรเริ่มการรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสม ความเสี่ยงและประโยชน์ของการให้แอนไซม์ alglucosidase alfa ซ้ำหลังการเกิดปฏิกิริยาที่มีสาเหตุจากภูมิคุ้มกันควรได้รับการพิจารณา ผู้ป่วยบางรายประสบความสำเร็จในการให้ยาซ้ำและได้รับแอนไซม์ alglucosidase alfa อย่างต่อเนื่องภายใต้การดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด

Immunomodulation

ข้อมูลการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกัน (Immunogenicity) จากการศึกษาทางคลินิกและวรรณกรรมที่ได้รับการตีพิมพ์ในผู้ป่วยโรค Pompe ที่เริ่มมีอาการตั้งแต่เด็ก (infantile-onset; IOPD) และมีผล CRIM เป็นลบพบว่า การให้ยาด้วยขนาดยาที่เหินย่นำความทนทานต่อภูมิคุ้มกัน (ITI) แก่ผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาแอนไซม์ alglucosidase alfa (มาตรการป้องกัน ITI) อาจมีผลในการป้องกันหรือลดการสร้างแอนติบอดีไคเตอร์ที่สูงอย่างยั่งยืน (HSAT) ต่อแอนไซม์ alglucosidase alfa ได้ ข้อมูลจากผู้ป่วยกลุ่มเล็กๆ ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนซึ่งมี HSAT โดยอาจมีหรือไม่มีสภาวะการยับยั้ง แสดงให้เห็น

ผลการรักษาที่จำกัด พบการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าในผู้ป่วยที่อายุน้อยและโรคมีความลุกลามน้อยกว่าซึ่งได้รับมาตรการป้องกัน ITI ก่อนการพัฒนาของ HSAT จึงแนะนำว่าการเริ่มต้นให้ ITI ก่อนในช่วงแรกสามารถให้ผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้น ขนาดยา ITI อาจต้องปรับตามความต้องการของผู้ป่วยแต่ละราย (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

ผู้ป่วย Pompe มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะเกิดการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจเนื่องจากการลุกลามของโรคส่งผลต่อกล้ามเนื้อทางเดินหายใจ ผู้ป่วย Pompe ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันอาจมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะเกิดการติดเชื้อที่รุนแรงต่อไป และแนะนำให้มีการเฝ้าระวังผู้ป่วย Pompe พบการเกิดการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจซึ่งร้ายแรงและเป็นอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วยบางราย

4.5 ปฏิกริยากับยาอื่นและปฏิกริยาในรูปแบบอื่นๆ

ยังไม่มีการศึกษาปฏิกริยาระหว่างกัน เนื่องจากยาเป็น recombinant protein ของมนุษย์ เอนไซม์ α -glucosidase จึงไม่มีแนวโน้มที่จะเกี่ยวข้องกับปฏิกริยาระหว่างยาที่ผ่านทาง cytochrome P450

4.6 การเจริญพันธุ์ การตั้งครรภ์และการให้นมบุตร

การตั้งครรภ์

มีข้อมูลที่จำกัดของการใช้ยา α -glucosidase ในสตรีมีครรภ์ จากการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองพบความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อที่ 5.3) จึงไม่ควรใช้ยา Myozyme ในระหว่างการตั้งครรภ์ เว้นแต่มีสถานะทางคลินิกของผู้หญิงบ่งชี้ว่าจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา α -glucosidase

การให้นมบุตร

จากข้อมูลที่จำกัดแสดงให้เห็นว่า α -glucosidase ถูกขับออกมาทางน้ำนมในความเข้มข้นที่ต่ำมาก คาดว่าไม่มีผลทางคลินิกต่อทารกที่ได้รับนมมารดาเนื่องจากการผ่านทางน้ำนมที่น้อยและมีชีวประสิทธิผลที่ไม่ดี จึงอาจพิจารณาการให้นมบุตรในระหว่างการรักษาด้วย Myozyme ได้ เพื่อเป็นมาตรการป้องกันอาจพิจารณาหยุดให้นมบุตรชั่วคราวในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังจากรักษา

การเจริญพันธุ์

มีข้อมูลทางคลินิกที่จำกัดมากในการประเมินผลกระทบของยา α -glucosidase ต่อภาวะเจริญพันธุ์ จากข้อมูลการศึกษาทางพรีคลินิกไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ใดๆที่แสดงอย่างมีนัยสำคัญ (ดูหัวข้อที่ 5.3)

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้นวดยานและการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับผลต่อความสามารถในการจับชีพจรและการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์

บทสรุปด้านความปลอดภัย

โรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset)

ในการศึกษาทางคลินิก ผู้ป่วยโรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) จำนวน 39 รายได้รับการรักษาด้วย Myozyme เป็นเวลานานมากกว่า 3 ปี (168 สัปดาห์โดยมีค่าเฉลี่ย 121 สัปดาห์; คูหวัซข้อ 5.1) เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่มีรายงานในผู้ป่วย 39 รายเหล่านี้เกี่ยวกับโรค Pompe และไม่เกี่ยวข้องกับ การให้ Myozyme

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาที่มีการรายงานอย่างน้อยในผู้ป่วย 2 รายอยู่ในรายการในตารางที่ 1 ซึ่งแบ่งตามระบบอวัยวะ ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาส่วนใหญ่มีความรุนแรงขึ้นอ่อนถึงปานกลาง และเกือบทั้งหมดเกิดขึ้นในระหว่างการหยดยาหรือในระหว่าง 2 ชั่วโมงหลังการหยดยา (ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยา) มีรายงานปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาที่ร้ายแรงรวมถึงลมพิษ เสียงแฮมหายใจ หัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ การอึดตัวของออกซิเจนลดลง หลอดลมหดเกร็ง อัตราหายใจเร็ว รอบเข่าตาววม น้ำและความดันโลหิตสูง

โรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset)

ในการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกนาน 78 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 90 รายซึ่งเป็นโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) มีอายุระหว่าง 10 ถึง 70 ปีได้รับการรักษาด้วย Myozyme หรือยาหลอกโดยการสุ่มในอัตรา 2:1 (คูหวัซข้อ 5.1) โดยรวม จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์และปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ขึ้นรุนแรงมีใกล้เคียงกันระหว่าง 2 กลุ่ม ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยา จำนวนผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยดยามากกว่าเล็กน้อยในกลุ่มที่ได้รับ Myozyme เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (28% เทียบกับ 23%) ส่วนใหญ่ของปฏิกิริยาเหล่านี้เป็นแบบไม่รุนแรง มีความรุนแรงขึ้นอ่อนถึงปานกลางและอาการหายไปได้เอง ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาที่มีการรายงานอย่างน้อยในผู้ป่วย 2 รายอยู่ในรายการในตารางที่ 1 ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ขึ้นรุนแรงที่มีรายงานในผู้ป่วย 4 รายซึ่งได้รับการรักษาด้วย Myozyme คือ บวม ไม่สบายบริเวณทรวงอก แน่นที่ลำคอ ปวดบริเวณทรวงอกซึ่งไม่ใช่ที่หัวใจและหัวใจห้องล่างเต้นเร็วกว่าปกติ ปฏิกิริยาต่างๆในผู้ป่วยเหล่านี้ 2 รายคือปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่างๆที่เกิดจาก IgE

ตารางแสดงปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 1: ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ (มีรายงานอย่างน้อยในผู้ป่วย 2 ราย) และรายงานปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ภายหลังยาถูกจำหน่ายออกสู่ท้องตลาด โปรแกรมการเข้าถึงยา และการทดลองทางคลินิกที่ไม่ควบคุม แบ่งตามระบบอวัยวะ โดยมีกลุ่มความถี่ดังนี้ : พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$) พบบ่อย ($\geq 1/100$) ถึง

<1/10) พบได้น้อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $<1/100$) หายาก ($\geq 1/10,000$ <1/1,000) หายากมาก (<1/10,000) และไม่เป็นที่รู้จัก (ไม่สามารถประเมินจากข้อมูลที่มีอยู่) เนื่องจากกลุ่มประชากรมีขนาดเล็ก ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาที่มีรายงานในผู้ป่วย 2 รายจึงจัดว่าพบบ่อย โดยในแต่ละกลุ่มความถี่ของปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์จะถูกแสดงตามลำดับของความรุนแรงจากมากไปน้อย

ระบบอวัยวะ	ความถี่	ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์จากยา		ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์เพิ่มเติม ⁴
		โรค Pompe ที่เกิดเร็ว ¹	โรค Pompe ที่เกิดช้า ²	โรค Pompe ที่เกิดเร็วและเกิดช้า
การตรวจติดตาม	พบบ่อยมาก	การอึดตัวของออกซิเจนลดลง		
	พบบ่อย	อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น อุณหภูมิของร่างกายเพิ่มขึ้น	ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น	
	ไม่ทราบความถี่			การอึดตัวของออกซิเจนลดลง อัตราการเต้นหัวใจเพิ่มขึ้น
ความผิดปกติของหัวใจ	พบบ่อยมาก	หัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ		
	พบบ่อย	อาการเขียวคล้ำ		
	ไม่ทราบความถี่			หัวใจหยุดเต้น หัวใจเต้นช้ากว่าปกติ หัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ อาการเขียวคล้ำ
ความผิดปกติของระบบประสาท	พบบ่อย	สั่น	มีนงง ความรู้สึกสัมผัสเปลี่ยนแปลง ปวดศีรษะ ³	
	ไม่ทราบความถี่			สั่น ปวดศีรษะ ง่วงซึม ภาวะหมดสติชั่วคราว

ความผิดปกติของระบบ หายใจ ทรวงอกและ ผนังประจัน	พบบ่อยมาก	อัตราหายใจเร็ว ไอ		
	พบบ่อย		แน่นที่ลำคอ	
	ไม่ทราบ ความถี่			การหายใจหยุด การไม่หายใจชั่วขณะ การหายใจลำบากและ อึดอัด หลอดลมหดเกร็ง การหายใจดังเสียงฮืด ๆ คอหอยบวม การหายใจลำบาก อัตราหายใจเร็ว คอตีบ เสียงลั่นจากทางเดิน หายใจส่วนบนขณะ หายใจ ไอ
ความผิดปกติของ กระเพาะอาหารและ ลำไส้	พบบ่อยมาก	อาเจียน		
	พบบ่อย	ขย้อน คลื่นไส้	ท้องเดิน อาเจียน คลื่นไส้	
	ไม่ทราบ ความถี่			ปวดท้อง อาการขย้อน
ความผิดปกติของ ผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ ผิวหนัง	พบบ่อยมาก	ลมพิษ ผื่น		
	พบบ่อย	ผิวหนังแดง ผื่นดวงปนกับผื่นเม็ด ผื่นดวง ผื่นเม็ด คัน	ลมพิษ ผื่นเป็นเม็ด คัน ภาวะหลังเห็งื่อมาก	
	ไม่ทราบ ความถี่			อาการบวมรอบตา หนังลายเหตุเลือดคั่ง (Livedo reticularis)

				น้ำตาลไหลมาก ผื่น ผิวหนังแดง ภาวะหลังห้องมาก
ความผิดปกติของ กล้ามเนื้อโครงกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	พบบ่อย		กล้ามเนื้อหดเกร็ง กล้ามเนื้อบิด ปวดกล้ามเนื้อ	
	ไม่ทราบ ความถี่			ปวดข้อ
ความผิดปกติของหลอดเลือด	พบบ่อยมาก	อาการหน้าแดง		
	พบบ่อย	ความดันโลหิตสูง ซีด	หน้าแดง	
	ไม่ทราบ ความถี่			ความดันโลหิตสูง ความดันโลหิตต่ำ การตีบของหลอดเลือด ซีด
ความผิดปกติทั่วไปและ ความผิดปกติบริเวณที่ ให้ยา	พบบ่อยมาก	เป็นไข้		
	พบบ่อย	ความหูดหงิก หนาวสั่น	เป็นไข้ ไม่สบายบริเวณทรวง อก บวมที่ส่วนปลาย บวมเฉพาะที่ เหนียวอ่อน ³ รู้สึกร้อน	
	ไม่ทราบ ความถี่			ปวดหน้าอก หน้าบวม รู้สึกร้อน เป็นไข้ หนาวสั่น ไม่สบายบริเวณทรวงอก ความหูดหงิก เย็นปลายมือปลายเท้า ปวดบริเวณที่ฉีดยา

				ปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา
ความผิดปกติของระบบ ภูมิคุ้มกัน	พบบ่อย		ภาวะภูมิไวเกิน	
ความผิดปกติทางจิต	พบบ่อย	ภาวะจิตใจไม่สงบ		
	ไม่ทราบ ความถี่			ภาวะจิตใจไม่สงบ ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน
ความผิดปกติของไต และทางเดินปัสสาวะ	ไม่ทราบ ความถี่			กลุ่มอาการเนโฟรติก ภาวะปัสสาวะมีโปรตีน
ความผิดปกติเกี่ยวกับตา	ไม่ทราบ ความถี่			เยื่อตาอักเสบ

¹ ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีการรายงานในผู้ป่วยที่เป็น โรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) จำนวน 39 ราย ในการศึกษาทางคลินิก 2 การศึกษา

² ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีการรายงานในผู้ป่วยที่เป็น โรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) จำนวน 60 ราย ในการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก

³ ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีการรายงานน้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Myozyme ในผู้ป่วยที่เป็น โรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset)

⁴ ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมที่มีการรายงานภายหลังยาถูกจำหน่ายออกสู่ท้องตลาด โปรแกรมการเข้าถึงยา และการทดลองทางคลินิกที่ไม่ควบคุม

ลักษณะเฉพาะของปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์

ผู้ป่วยจำนวนน้อย (<1%) ในการศึกษาทางคลินิกและในทางพยาธิวิทยาเกิดอะนาไฟแลกติกช็อกและ/หรือ หัวใจวายในระหว่างการหยุด Myozyme ซึ่งต้องการมาตรการในการช่วยชีวิต โดยทั่วไปปฏิกิริยาต่างๆ เกิดขึ้นในระยะเวลาไม่นานหลังจากที่เริ่มหยุดยา ผู้ป่วยมาด้วยอาการและอาการแสดงหลักๆเกี่ยวกับการหายใจ หัวใจและหลอดเลือด อาการบวมหน้าและ/หรืออาการผิวหนัง (ดูหัวข้อ 4.4)

พบปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นช้าในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการรักษาด้วยเอนไซม์ α -glucosidase alfa โดยปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นช้านี้ประกอบด้วยอาการปวดคล้ายไข้หวัดใหญ่หรือมีหลายๆเหตุการณ์เกิดร่วมกัน เช่น ไข้, หนาวสั่น, ปวดกล้ามเนื้อ, ปวดข้อ, อาการปวดหรือเมื่อยล้าที่เกิดขึ้นหลังจากเสร็จสิ้นการให้ยาและมักเกิดขึ้นนาน 2-3 วัน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ประสบความสำเร็จกับการรักษาซ้ำด้วย เอนไซม์ α -glucosidase alfa โดยใช้ขนาดยาที่ต่ำลงและ / หรือการให้การบำบัดก่อนการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบและ / หรือ corticosteroids และยังคงได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องภายใต้การดูแลทางการแพทย์อย่างใกล้ชิด

ผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยุดยาที่เป็นแบบขั้นปานกลางถึงรุนแรงหรือกลับเป็นซ้ำ ได้รับการประเมินหา IgE antibodies ที่เฉพาะเจาะจงสำหรับ เอนไซม์ alglucosidase alfa ผู้ป่วยบางรายมีผลทดสอบเป็นบวกรวมถึงผู้ป่วยบางรายที่เกิดปฏิกิริยาอะนาไฟแลกติก

มีรายงานเกี่ยวกับกลุ่มอาการเนโฟรติกและปฏิกิริยาผิวหนังที่รุนแรงซึ่งเป็นไปได้ว่าเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันกับเอนไซม์ alglucosidase alfa ได้แก่ แผลเปื่อยและแผลตายที่ผิวหนัง (ดูหัวข้อ 4.4)

รายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่น่าสงสัย

การรายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ที่น่าสงสัยหลังจากที่ผลิตภัณฑ์ยาได้รับอนุญาตนั้นมีความสำคัญ โดยบุคลากรทางการแพทย์จะถูกขอให้รายงานปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์ใดๆที่น่าสงสัย ซึ่งจะช่วยให้เกิดการเฝ้าสังเกตความสมดุลของผลดี-ผลเสียของผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่อง

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ในการศึกษาทางคลินิกใช้ขนาดยาสูงถึง 40 มก./กก. ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยุดยาดังกล่าวจะเกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดที่สูงหรือหยุดยาในอัตราที่เร็วกว่าคำแนะนำ ดูหัวข้อคำเตือนและข้อควรระวังพิเศษสำหรับการใช้ยา: ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยุดยา (หัวข้อ 4.4)

อาการและอาการแสดง

ดูหัวข้อคำเตือนและข้อควรระวังพิเศษสำหรับการใช้ยา: ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยุดยา (หัวข้อ 4.4)

การจัดการ

ดูหัวข้อคำเตือนและข้อควรระวังพิเศษสำหรับการใช้ยา: ปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับการหยุดยา (หัวข้อ 4.4)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: ผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับทางเดินอาหารและเมตาบอลิซึม - เอนไซม์
ATC code: A16AB07 alglucosidase alfa

โรค Pompe

โรค Pompe เป็นโรคที่พบได้น้อยเกิดจากความผิดปกติของเซลล์กล้ามเนื้อที่เกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมบกพร่อง มีการดำเนินไปของโรคและเป็นอันตรายถึงชีวิต มีอุบัติการณ์ทั่วโลกประมาณ 1 ใน 40,000

รายของเด็กที่เกิด ชื่ออื่นๆของโรค Pompe ได้แก่ glycogen storage disease type II (GSD-II), acid maltase deficiency (AMD) และ glycogenosis type II โรค Pompe เป็นโรคที่มีความผิดปกติของการสะสม lysosome ซึ่งมีสาเหตุมาจากความบกพร่องของเอนไซม์ lysosomal hydrolase ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ เอนไซม์ acid α -glucosidase (GAA) ซึ่งสลาย lysosomal glycogen ไปเป็น glucose ความบกพร่องของเอนไซม์นี้นำไปสู่การสะสมของไกลโคเจนในเนื้อเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกล้ามเนื้อหัวใจ กล้ามเนื้อระบบทางเดินหายใจ กล้ามเนื้อโครงกระดูกซึ่งนำไปสู่การเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจโต และการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อมากขึ้นเรื่อยๆรวมถึงการทำงานของระบบหายใจบกพร่อง

ลักษณะทางคลินิกของโรค Pompe สามารถอธิบายได้ว่ามีช่วงของโรคตั้งแต่ที่เกิดขึ้นเร็ว (infantile-onset) และมีการดำเนินไปของโรคอย่างรวดเร็ว (อาการแสดงของโรค Pompe เกิดขึ้นภายใน 1 ปีแรกของชีวิตและคาดว่ามียุขัยสั้นมาก) จนถึงที่เกิดขึ้นช้า (late-onset) และมีการดำเนินไปของโรคอย่างรวดเร็วแต่ช้ากว่าแบบแรก

โรค Pompe ที่เกิดขึ้นเร็ว (infantile-onset) มีลักษณะการสะสมอย่างมากของไกลโคเจนในหัวใจและกล้ามเนื้อโครงกระดูกส่งผลให้การดำเนินไปของโรคกล้ามเนื้อหัวใจเป็นไปอย่างรวดเร็ว ภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรงทั้งตัวและกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย บ่อยครั้งที่การพัฒนาเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวหยุกดงอย่างสิ้นเชิงหรือถ้ามีการพัฒนา การพัฒนาเหล่านั้นจะสูญเสียไปในเวลาต่อมา การเสียชีวิตเกิดขึ้นเนื่องจากหัวใจล้มเหลวและ/หรือระบบหายใจล้มเหลวก่อนอายุ 1 ปี

ในการศึกษาประวัติของโรคย้อนหลังในผู้ป่วยโรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) (จำนวน 168 ราย) ค่าเฉลี่ยของอายุที่เกิดอาการแสดงคือ 2.0 เดือนและค่าเฉลี่ยอายุที่เสียชีวิตคือ 9.0 เดือน Kaplan-Meier survival rate ณ อายุ 12, 24 และ 36 เดือนคือ 26%, 9% และ 7% ตามลำดับ

โรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) ที่ไม่มีลักษณะดังกล่าวข้างต้น คือ มีการดำเนินไปของโรคช้ากว่าซึ่งมีลักษณะเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจที่รุนแรงน้อยกว่าและผลที่ตามมาคือมีระยะเวลาการรอดชีวิตที่นานขึ้น

โรค Pome ที่เกิดขึ้นช้า (late-onset) สามารถเกิดในระหว่างที่เป็นทารก วัยเด็ก วัยรุ่นหรือแม้ในวัยผู้ใหญ่ และมีการดำเนินไปของโรคเร็วน้อยกว่าโรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) โดยทั่วไป จะมีลักษณะที่ฤทธิ์ของ GAA มีเล็กน้อยที่เพียงพอต่อการป้องกันการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจ อย่างไรก็ตาม อาการที่เกี่ยวข้องกับหัวใจบางอย่างมีรายงานประมาณ 4% ของผู้ป่วยที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset)

ผู้ป่วยที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดขึ้นช้า (late-onset) มีการดำเนินไปของโรคของกล้ามเนื้อ ส่วนใหญ่ของกล้ามเนื้อส่วน proximal ในกระดูกเชิงกรานและไหล่ และเกี่ยวกับระบบหายใจที่แตกต่างกันหลายระดับ ในที่สุดดำเนินไปสู่การไร้ความสามารถและ/หรือต้องการเครื่องช่วยการหายใจ ระยะเวลาของการดำเนินไปของโรคมีความแตกต่างกันอย่างมากและไม่สามารถคาดการณ์ได้ ผู้ป่วยบางรายเกิดความเสื่อมอย่างรวดเร็วของการทำงานของกล้ามเนื้อโครงกระดูกและที่เกี่ยวกับการหายใจนำไปสู่การสูญเสียความสามารถในการเดินและการหายใจล้มเหลว การดำเนินไปอื่นๆเกิดเร็วน้อยกว่าและการดำเนินไปอย่างอื่นไม่สัมพันธ์กับการดำเนินไปที่เกี่ยวข้องกับกล้ามเนื้อโครงกระดูกและกล้ามเนื้อที่เกี่ยวกับการหายใจ

กลไกการออกฤทธิ์

มีหลักฐานยืนยันว่า Myozyme จะทำให้ฤทธิ์ของ lysosomal GAA คืนกลับมาส่งผลให้เกิดความคงตัวหรือการกลับมาของการทำหน้าที่ของกล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อโครงกระดูก (รวมถึงกล้ามเนื้อที่เกี่ยวกับการหายใจ) เนื่องจากผลของ blood brain barrier และขนาดของเอนไซม์ จึงไม่มีแนวโน้มที่เอนไซม์ alglucosidase alfa จะเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก

โรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset): การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยอายุ 6 เดือนหรือน้อยกว่า

ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Myozyme ได้รับการประเมินในการศึกษาทางคลินิกที่มีการควบคุมประวัติ เป็นแบบสุ่มเปิด 2 ทางในผู้ป่วยซึ่งเป็นโรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) จำนวน 18 ราย ซึ่งไม่ได้ใช้เครื่องช่วยหายใจ อายุ 6 เดือนหรือน้อยกว่าเมื่อตอนเริ่มการรักษา การศึกษา untreated historical cohort ได้ถูกนำมาเปรียบเทียบกับประชากรใน pivotal study และได้มาจากการศึกษาประวัติของโรคย้อนหลัง (จำนวน 42 ราย) ในผู้ป่วยโรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) ผู้ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับขนาด 20 มก./กก. หรือ 40 มก./กก. หนึ่งครั้งทุกๆ 2 สัปดาห์เป็นเวลา 52 สัปดาห์ หลังจากอย่างน้อยที่สุด 52 สัปดาห์ ผู้ป่วย 16 รายจาก 18 รายได้รับการลงทะเบียนในการศึกษาที่ขยายออกไปเพื่อที่จะรับการรักษาอย่างต่อเนื่องในขนาดยาเท่าเดิมเป็นระยะเวลาทั้งหมด 3 ปี (150 สัปดาห์)

จุดยุติปฐมภูมิคือสัดส่วนของผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตและไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างมาก อย่างไรก็ตาม ไม่มีการบันทึกการรอดชีวิตที่ไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างมากในการศึกษา untreated historical cohort และการเปรียบเทียบจุดยุตินี้เป็นไปไม่ได้ หลังจาก 52 สัปดาห์ของการรักษา ผู้ป่วยทั้ง 18 รายที่ได้รับการรักษาด้วย Myozyme ยังมีชีวิตอยู่และ 15 รายจาก 18 รายยังมีชีวิตและไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างมาก ในขณะที่ผู้ป่วย 1 รายจาก 42 รายในการศึกษา untreated historical cohort มีชีวิตอยู่ ณ อายุ 18 เดือน ผู้ป่วย 2 รายเสียชีวิตและไม่ได้เข้าสู่การศึกษาที่ขยายออกไป หลังจาก 104 สัปดาห์ของการรักษา ผู้ป่วยทั้ง 16 รายที่ได้รับการลงทะเบียนเข้าสู่การศึกษาส่วนขยายยังมีชีวิตอยู่และ 10 รายจาก 16 รายไม่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างมาก เมื่อสิ้นสุดการรักษา (ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายระยะเวลา

แตกต่างกันจาก 60 ถึง 150 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการติดตามคือ 119 สัปดาห์) ผู้ป่วย 14 ราย จาก 16 รายยังมีชีวิตอยู่และ 9 รายจาก 16 รายยังมีชีวิตอยู่และไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างมาก ผู้ป่วยเพิ่มเติม 1 รายเสียชีวิตหลังจากสิ้นสุดการรักษาและอีก 1 รายหลังจากถอนตัวออกจากการศึกษา

มีการเปรียบเทียบกราฟของการรอดชีวิตจากเวลาที่วินิจฉัยเทียบกับการศึกษา untreated historical cohort โดยการใช้ Cox proportional hazards regression analysis ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Myozyme มีการรอดชีวิตที่นานขึ้นเปรียบเทียบกับการรอดชีวิตในการศึกษา untreated historical cohort (ดูตารางที่ 2)

ตารางที่ 2: ผลสำหรับจุดยุติของการรอดชีวิตโดยใช้ Cox regression model

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา	กลุ่มเปรียบเทียบอ้างอิงประวัติ	จุดยุติ	Treatment Effect Hazard Ratio	ความเชื่อมั่น 95%	ค่า p-value
จำนวน 18 ราย	จำนวน 42 ราย	การรอดชีวิต	0.05	(0.015, 0.147)	<0.0001
หมายเหตุ: ผลได้มาจาก Cox proportional hazards regression analysis ซึ่งรวมการรักษาที่เป็น time-varying covariate และรวมอายุในการวินิจฉัยและอายุที่เริ่มมีอาการแสดงของโรคด้วย ผู้ป่วยมีอายุ 6 เดือนหรือน้อยกว่า ณ ตอนเริ่มการรักษา ผู้ป่วยในการศึกษา untreated historical cohort เกิดในปี 1993 หรือหลังจากนั้น					

Echocardiographic indices ของโรคกล้ามเนื้อหัวใจพัฒนาขึ้น วัดได้จากการลดลงในมวลของหัวใจห้องล่างซ้าย (Left Ventricular Mass, LVM) หลังจาก 52 สัปดาห์ของการรักษา LVM ลดลงจากตอนเริ่มการรักษาในผู้ป่วยทั้ง 14 รายจากข้อมูลที่มีและอยู่ภายในขีดจำกัดปกติในผู้ป่วย 3 รายจาก 14 ราย หลังจากปีแรก (64 ถึง 130 สัปดาห์) ของการรักษา LVM ลดลงต่อในผู้ป่วย 8 ราย ณ 104 สัปดาห์ของการรักษา มีการประเมิน LVM ในผู้ป่วย 8 ราย ซึ่งมี 5 รายที่ลดลงอยู่ภายในขีดจำกัดปกติ

จากการวัดโดย motor age-equivalent scores ของ Alberta Infant Motor Scale (AIMS) ผู้ป่วย 7 รายจาก 18 รายมีการพัฒนาของการเคลื่อนไหวที่ในระหว่างการศึกษาและกำลังเดินได้โดยตัวเองจากการประเมินการศึกษาในครั้งสุดท้าย (ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายระยะเวลาแตกต่างกันจาก 52 ถึง 130 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการติดตามคือ 94 สัปดาห์) ผู้ป่วยเพิ่มเติมอีก 4 รายมีการพัฒนาของการเคลื่อนไหวที่ในระหว่างการศึกษาและนั่งได้โดยตัวเองจากการประเมินการศึกษาในครั้งสุดท้าย (ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายระยะเวลาแตกต่างกันจาก 78 ถึง 130 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการติดตามคือ 110 สัปดาห์) ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะยังไม่สามารถใช้งานขาได้ ผู้ป่วยที่เหลืออีก 7 รายไม่มีการพัฒนาการเคลื่อนไหวที่อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกหรือไม่สามารถลงการเคลื่อนไหวที่ที่เกิดขึ้นได้และมีการเคลื่อนไหวที่จำกัดมากจาก

การประเมินการศึกษาในครั้งสุดท้าย (ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายระยะเวลาแตกต่างกันจาก 52 ถึง 142 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการติดตามคือ 103 สัปดาห์)

หลังจาก 52 สัปดาห์ของการรักษา ผู้ป่วย 14 รายจาก 18 ราย (77.8%) ยังคงหรือปรับปรุง percentiles น้ำหนักสำหรับอายุ (มากกว่า percentile ที่ 3) ผู้ป่วย 14 รายจาก 15 ราย (93.3%) มากกว่า percentile ที่ 3 สำหรับความยาวและผู้ป่วย 12 รายจาก 15 ราย (80.0%) มากกว่า percentile ที่ 3 สำหรับเส้นรอบศีรษะ ในปีปีที่ 2 ของการรักษา ผู้ป่วย 15 รายจาก 17 รายมีการพัฒนาที่ดีขึ้นใน percentiles น้ำหนักสำหรับอายุ (ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายระยะเวลาแตกต่างกันจาก 78 ถึง 142 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการติดตามคือ 111 สัปดาห์) ผู้ป่วย 10 รายจาก 16 รายมีการพัฒนาที่ดีขึ้นใน percentiles ความยาวสำหรับอายุ (ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายระยะเวลาแตกต่างกันจาก 90 ถึง 130 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการติดตามคือ 113 สัปดาห์) และผู้ป่วย 11 รายจาก 15 รายมีการพัฒนาที่ดีขึ้นใน percentiles เส้นรอบศีรษะสำหรับอายุ (ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายระยะเวลาแตกต่างกันจาก 90 ถึง 130 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการติดตามคือ 110 สัปดาห์) ณ 104 สัปดาห์ของการรักษา จากข้อมูลที่มีผู้ป่วยทั้ง 13 ราย ยังคงหรือปรับปรุง percentiles น้ำหนักสำหรับอายุ (มากกว่า percentile ที่ 3) ผู้ป่วยทั้ง 12 รายจากข้อมูลที่มีอยู่ที่มากกว่า percentile ที่ 3 สำหรับความยาวและผู้ป่วยทั้ง 12 รายจากข้อมูลที่มีอยู่ที่มากกว่า percentile ที่ 3 สำหรับเส้นรอบศีรษะ

การวิเคราะห์ผลไม่ได้เปิดเผยถึงความแตกต่างที่มีความหมายระหว่างกลุ่มที่ได้รับขนาดยาต่างกัน 2 กลุ่มสำหรับการรอดชีวิต การรอดชีวิตที่ไม่มีการใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างมาก การรอดชีวิตใดๆ โดยที่ไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ การลดลงในค่า LVM การได้รับพารามิเตอร์ต่างๆที่เกี่ยวกับการเจริญเติบโตและความสามารถเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อได้จากผลต่างๆเหล่านี้ แนะนำให้ใช้ยาในขนาดยา 20 มก./กก.

โรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset): การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยอายุ 6 เดือนถึง 3.5 ปี

การศึกษาทางคลินิกแบบเปิด การศึกษาที่ 2 มีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Myozyme ในผู้ป่วย 21 รายที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) มีอายุตั้งแต่ 6 เดือนจนถึง 3.5 ปี ตอนเริ่มการรักษา ผู้ป่วยที่ได้รับ Myozyme ในขนาด 20 มก./กก. หนึ่งครั้งทุกๆ 2 สัปดาห์ เป็นเวลา 52 สัปดาห์ ยกเว้นสำหรับผู้ป่วย 8 รายซึ่งได้รับยาในขนาด 40 มก./กก. หลังจากอย่างน้อย 26 สัปดาห์ของการรักษา หลังจาก 52 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลารวมทั้งหมดนาน 3 ปี (168 สัปดาห์ โดยมีค่าเฉลี่ย 121 สัปดาห์)

จุดยุติของการศึกษาคือสัดส่วนของผู้ป่วยซึ่งมีชีวิต หลังจาก 52 สัปดาห์ของการรักษา ผู้ป่วย 16 รายจาก 21 ราย (76.2%) ที่ได้รับการรักษาด้วย Myozyme ยังมีชีวิตอยู่ หลังจาก 104 สัปดาห์ของการรักษา ผู้ป่วย 14 รายจาก 21 ราย (66.7%) ยังมีชีวิตอยู่และผู้ป่วยหนึ่งรายยังมีชีวิตแต่หยุดและออกจากการศึกษา

สัดส่วนเหล่านี้ยังคงอยู่บนเส้นสุดการศึกษา (ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายระยะเวลาแตกต่างกันจาก 1 ถึง 168 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการติดตามคือ 109 สัปดาห์) ในการศึกษา untreated historical cohort ผู้ป่วย 5 รายจาก 47 ราย (10.6%) ที่มีข้อมูลมีชีวิตอยู่ ณ อายุ 30 เดือน (2.5 ปี)

การรอดชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาได้รับการเปรียบเทียบกับการรอดชีวิตในการศึกษา untreated historical cohort ที่คล้ายกัน โดยใช้ Cox proportional hazards regression analysis (ดูตารางที่ 3)

ตารางที่ 3: ผลสำหรับจุดยุติของการรอดชีวิตโดยใช้ Cox regression model

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา	กลุ่มเปรียบเทียบอ้างอิงประวัติ	จุดยุติ	Treatment Effect Hazard Ratio	ความเชื่อมั่น 95%	ค่า p-value
จำนวน 21 ราย	จำนวน 48 ราย	การรอดชีวิต	0.301	(0.112, 0.804)	0.0166

หมายเหตุ: ผลได้มาจาก Cox proportional hazards regression analysis ซึ่งรวมการรักษาที่เป็น time-varying covariate และรวมอายุในการวินิจฉัยและอายุที่เริ่มมีอาการแสดงของโรคด้วย
 ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 6 เดือนถึง 3.5 ปี ณ ตอนเริ่มการรักษา
 ผู้ป่วยในการศึกษา untreated historical cohort เกิดในปี 1995 หรือหลังจากนั้น

ข้อมูลด้านประสิทธิผลเพิ่มเติมแสดงว่าผู้ป่วย 16 รายซึ่งไม่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างมาก ณ ตอนเริ่มการรักษา 7 รายยังคงเหมือนเดิมหลังจาก 104 สัปดาห์ของการรักษา ผู้ป่วยที่เหลืออีก 9 ราย เสียชีวิต (5 ราย) หรือต้องอาศัยเครื่องช่วยหายใจอย่างมาก (4 ราย) ผู้ป่วยทั้ง 5 รายซึ่งต้องใช้เครื่องช่วยหายใจอย่างมาก ณ ตอนเริ่มการรักษา ยังคงต้องการเครื่องช่วยหายใจตลอดการศึกษา (4 รายรอดชีวิตนานกว่า 104 สัปดาห์และหนึ่งรายเสียชีวิต)

หลังจาก 52 สัปดาห์ของการรักษา LVM ลดลงจากตอนเริ่มการรักษาในผู้ป่วยทั้ง 12 รายจากข้อมูลที่มีอยู่และอยู่ภายในขีดจำกัดปกติ 6 รายจาก 12 ราย หลังจากปีแรก (58 ถึง 168 สัปดาห์) ของการรักษา LVM ลดลงอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วย 9 รายจาก 12 รายจากข้อมูลที่มีอยู่ ณ 104 สัปดาห์ของการรักษา มีการประเมิน LVM สำหรับผู้ป่วย 10 ราย ในจำนวนนี้ 9 รายลดลงอยู่ภายในขีดจำกัดปกติ

หลังจาก 52 สัปดาห์ของการรักษา ผู้ป่วย 3 รายจาก 8 รายซึ่งมีข้อมูลสามารถเคลื่อนที่ได้มากกว่าตอนเริ่มการรักษา วัดจาก raw scores และ age-equivalent scores จากตอนเริ่มการรักษาใน AIMS ผู้ป่วย 6 รายจาก 11 รายที่มีข้อมูลมีการพัฒนาการเคลื่อนที่อย่างต่อเนื่องเกินกว่าสัปดาห์ที่ 52 (ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายระยะเวลาแตกต่างกันจาก 58 ถึง 168 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการติดตามคือ 121 สัปดาห์) รวมถึงผู้ป่วย 3 รายที่สามารถเดินได้และ 3 รายเพียงแค่นั่งได้จากการพบผู้ป่วยครั้งสุดท้าย

ผู้ป่วยที่เหลืออีก 5 รายไม่แสดงการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในการพัฒนาการเคลื่อนไหวที่หลังจาก สัปดาห์ที่ 52 (ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายระยะเวลาแตกต่างกันจาก 104 ถึง 168 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยของ ระยะเวลาการติดตามคือ 140 สัปดาห์) รวมถึงผู้ป่วย 4 รายที่ไม่มีทักษะการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อที่สำคัญในทุกๆตำแหน่งที่ได้รับการประเมินและผู้ป่วย 1 รายมีทักษะเฉพาะเพียงการนั่งเท่านั้นจากการ พบผู้ป่วยครั้งสุดท้าย

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) ซึ่งได้รับการรักษาด้วย Myozyme แสดงถึง การปรับปรุงการทำงานของหัวใจเช่นเดียวกับการทำให้พารามิเตอร์ต่างๆของการเจริญเติบโตคงที่หรือ ปรับปรุงขึ้น อย่างไรก็ตาม การตอบสนองของการเคลื่อนไหวและการหายใจต่อการรักษายังมีความแปร ปรวนมาก

ผู้ป่วยที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) ซึ่งได้รับผล สามารถเคลื่อนไหวที่ได้ มีการรักษาไว้ซึ่ง การเคลื่อนไหวที่มากกว่าและมีปริมาณไกลโคเจนต่ำกว่าในกล้ามเนื้อ quadriceps ณ ตอนเริ่มการรักษา ควร ระลึกไว้ว่าสัดส่วนที่สูงกว่าของผู้ป่วยที่มีผลการเคลื่อนไหวที่ดีกว่าแสดงถึงพารามิเตอร์ต่างๆ (น้ำหนัก) ของการเจริญเติบโตที่คงที่หรือปรับปรุงขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถ้าไม่คำนึงถึงผลของการเคลื่อนไหวที่ หรือค่าตอนเริ่มการรักษา แสดงว่ามีอาการที่ดีขึ้นของ โรคกล้ามเนื้อหัวใจวัดจากการเปลี่ยนแปลงในค่า LVM Z-score

ข้อมูลทั้งหมดเสนอแนะว่าการวินิจฉัยและการรักษาโรคตั้งแต่ระยะแรกของโรคอาจเป็นสิ่งสำคัญที่จะ ให้ได้ผลลัพธ์ของการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยโรค Pompe ที่เกิดเร็วเหล่านี้

โรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset); การศึกษาทางคลินิกที่สำคัญ

ความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Myozyme ได้รับการประเมินในการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยา หลอก แบบสุ่ม ปิดสองทางในผู้ป่วย 90 รายที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) มีอายุตั้งแต่ 10 ถึง 70 ปีในตอนเริ่มการรักษาและทั้งหมดไม่เคยได้รับการรักษาด้วยการให้เอนไซม์มาก่อน ผู้ป่วยถูกสุ่มใน อัตรา 2:1 และได้รับ Myozyme ในขนาด 20 มก./กก. (จำนวน 60 ราย) หนึ่งครั้งทุกๆ 2 สัปดาห์เป็นเวลา 78 สัปดาห์ (18 เดือน)

การประเมินประสิทธิผลปฐมภูมิรวมคือระยะทางในการเดินใน 6 นาที (6-Minute Walk Test) และ FVC (Force Vital Capacity) % predicted ในทำนอง หลังจาก 78 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Myozyme แสดงการพัฒนาในระยะทางที่เดินจากการวัดโดย 6MWT และการทำงานของปอดคงที่วัด โดย FVC % predicted เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 15.0 เมตรสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Myozyme และลดลงเฉลี่ย 7.5 เมตรสำหรับ

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกบ่งชี้ผลการรักษาของ Myozyme ที่มีนัยสำคัญทางสถิติเปรียบเทียบกับยาหลอก ($p=0.0283$) FVC % predicted เปลี่ยน โดยเฉลี่ยเท่ากับ 0.0 สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Myozyme และลดลงเฉลี่ย 3% สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกบ่งชี้ผลการรักษาที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.0026$) ผลต่างๆแสดงอยู่ในตารางที่ 4

ตารางที่ 4: การเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษา: ผลของประสิทธิผลในการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก

		Myozyme (จำนวน 60 ราย)	ยาหลอก (จำนวน 30 ราย)
ระยะทางในการทดสอบการเดินนาน 6 นาที (เมตร)			
Pre-treatment ตอนเริ่มการรักษา	ค่าเฉลี่ย+ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าเฉลี่ย	332.20 ± 126.69 360.0	317.93 ± 132.29 339.0
สัปดาห์ที่ 78/การสังเกตครั้งสุดท้าย	ค่าเฉลี่ย+ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าเฉลี่ย	357.85 ± 141.32 367.5	313.07 ± 144.69 307.0
การเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาถึงสัปดาห์ที่ 78/การสังเกตครั้งสุดท้าย	ค่าเฉลี่ย+ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าเฉลี่ย	26.08 ± 64.41 15.0	-4.87 ± 45.24 -7.5
Wilcoxon-Mann-Whitney Test	ค่า p-value	0.0283	
Forced Vital Capacity (Percent of predicted normal)			
Pre-treatment ตอนเริ่มการรักษา	ค่าเฉลี่ย+ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าเฉลี่ย	55.43 ± 14.44 53.5	53.00 ± 15.66 49.0
สัปดาห์ที่ 78/การสังเกตครั้งสุดท้าย	ค่าเฉลี่ย+ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าเฉลี่ย	56.67 ± 16.17 55.5	50.70 ± 14.88 49.0
การเปลี่ยนแปลงจากตอนเริ่มการรักษาถึงสัปดาห์ที่ 78/การสังเกตครั้งสุดท้าย	ค่าเฉลี่ย+ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่าเฉลี่ย	1.25 ± 5.55 0.0	-2.3 ± 4.33 -3.0
Wilcoxon-Mann-Whitney Test	ค่า p-value	0.0026	
*ผู้ป่วยหนึ่งรายที่ไม่มีข้อมูลหลังเริ่มการรักษาไม่ได้นำมาวิเคราะห์			

โรค Pome ที่เกิดขึ้น (late-onset): การวิจัยทางคลินิกอื่น ๆ และการวิเคราะห์

โครงการวิจัยที่ไม่ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทยาได้ดำเนินการศึกษา Myozyme ขึ้น ซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยด้วยตนเองทางคลินิกแบบ open-label, single arm 3 การวิจัย ได้แก่ :

- การศึกษาขึ้นหนึ่งในประเทศอิตาลีซึ่งทำการติดตามผู้ป่วยโรค Pome ที่เกิดขึ้น (late-onset) 74 ราย นาน 48 เดือน

- การศึกษาชิ้นหนึ่งในประเทศเยอรมนีซึ่งทำการติดตามผู้ป่วยโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) 38 ราย นาน 36 เดือน
- การศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ซึ่งทำการติดตามผู้ป่วยโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) 69 ราย โดยค่ามัธยฐานในการติดตามนาน 23 เดือน

การศึกษาด้วยยา Myozyme ทั้ง 3 การศึกษา (มีการติดตามอย่างน้อย 3 ปีใน 2 การศึกษาและมีค่ามัธยฐานในการติดตามนาน 23 เดือนในอีกหนึ่งการศึกษา) ได้ชี้แนะถึงการรักษาเสถียรภาพหรือการพัฒนาการที่ดีขึ้นในด้านการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อและการรักษาเสถียรภาพในด้านการทำงานของปอด

การศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์ที่กล่าวถึงข้างต้น แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) 69 ราย ที่ได้รับยา Myozyme นั้นมีการพัฒนาการที่ดีขึ้นในด้านความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ แต่อย่างไรก็ตามทำงานของกล้ามเนื้อที่พัฒนาขึ้นนั้นเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่นั่งรถเข็นที่พึ่งตัวเองได้และผู้ป่วยที่มีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงเด่นชัดน้อยเท่านั้น

ในการศึกษาทางคลินิกด้วยยา Myozyme เพิ่มเติมอีก 2 การศึกษาซึ่งเป็นการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบ open-label ที่ทำการติดตามผู้ป่วยโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) ชั้นรุนแรง 10 ราย นาน 24 เดือน (ความบกพร่องทางการเคลื่อนไหวและอาศัยเครื่องช่วยหายใจระดับปานกลางถึงรุนแรง) แสดงให้เห็นถึงความหลากหลายของการตอบสนองจากการประเมินในด้านการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อและการหายใจ ส่วนใหญ่เป็นการพัฒนาระดับปานกลาง (AGLU03105, AGLU04107)

การศึกษาทางคลินิกแบบเปิดมีการประเมินความปลอดภัยและประสิทธิผลของ Myozyme ในผู้ป่วย 5 รายที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) มีอายุตั้งแต่ 5 ถึง 15 ปี ณ ตอนเริ่มการรักษา ผู้ป่วยได้รับ Myozyme ในขนาด 20 มก./กก. หนึ่งครั้งทุกๆ 2 สัปดาห์ เป็นเวลา 26 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายเคลื่อนไหวได้โดยอิสระและผู้ป่วยเกือบทุกรายไม่ต้องการเครื่องช่วยหายใจ (ผู้ป่วย 1 รายต้องการเครื่องช่วยหายใจในตอนกลางคืนแต่ไม่มาก) จากผู้ป่วย 3 รายที่มีความเกี่ยวข้องกับปอดอย่างมีนัยสำคัญ ณ ตอนคัดกรอง/ตอนเริ่มการรักษา (% predicted forced vital capacity ในท่านั่ง มีค่าตั้งแต่ 58-67%) 2 รายมีการพัฒนาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกของค่า FVC (+11.5% และ +16.0%) ในท่านั่งในสัปดาห์ที่ 26 การประเมินเกี่ยวกับการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อให้ผลที่แตกต่างกัน

ผู้ป่วย 10 รายที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) ระยะลุกลาม (เช่น ใช้รถเข็น 10/10 และ อาศัยเครื่องช่วยหายใจ 9/10) อายุ 9-54 ปีได้รับการรักษาในโปรแกรมการเข้าถึงยาที่มีการขยายด้วยเอนไซม์ *α*-glucosidase ขนาด 20-40 มก./กก. หนึ่งครั้งทุกๆ 2 สัปดาห์ในช่วงเวลาต่างๆ ในระหว่าง 6 เดือน

และ 2.5 ปี ประโยชน์ที่เกิดกับปอดสังเกตพบในผู้ป่วยรวมถึงการพัฒนาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกของค่า FVC 35% ในผู้ป่วยหนึ่งราย และการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในจำนวนชั่วโมงที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ในผู้ป่วย 2 ราย พบผลประโยชน์ของการรักษาที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อรวมถึงทักษะการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อที่สูญเสียไปกลับคืนมาในผู้ป่วยบางราย มีผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่ไม่ต้องใช้รถเข็น ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบการตอบสนองที่แตกต่างในด้านการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อ

การใช้ ITI และ alglucosidase alfa

การใช้ ITI และ alglucosidase alfa ได้รับการประเมินจาก 1 การทดลองทางคลินิก และการทบทวนบันทึกการรักษาย้อนหลังของผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วย ERT ในช่วงเริ่มต้นการรักษา และ 1 การทดลองทางคลินิกของผู้ป่วยที่ได้รับ alglucosidase alfa ณ เวลาที่เริ่มให้ ITI

การทบทวนบันทึกการรักษาย้อนหลังที่ศูนย์ Duke พบผู้ป่วยโรค Pompe ชนิด infantile onset (IOPD) ซึ่งมีผล CRIM เป็นลบ จำนวน 21 ราย โดยผู้ป่วยจำนวน 19 รายยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วย ERT ณ เวลาที่เริ่มให้ ITI พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 16 รายจาก 21 รายอยู่ครบตลอดการศึกษา โดยค่าเฉลี่ยเวลาดังแต่เริ่มการให้ ERT จนสิ้นสุดการศึกษาอยู่ที่ 44.6 เดือน (อยู่ในช่วง 5.7 ถึง 105.47) พบผู้ป่วย 5 รายเสียชีวิตเนื่องจากระบบหายใจล้มเหลวและการดำเนินของโรค โดยผู้ป่วยทั้งหมดยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วย ERT และเริ่มต้นการรักษาด้วย ERT + ITI ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาแต่แรก และผู้ที่ได้รับ ITI ร่วมกับการเริ่ม ERT มีแนวโน้มที่จะมีอัตราการรอดชีวิตดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาที่ใกล้เคียงกันแต่มีอายุมากกว่า ข้อมูลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ามาตรการป้องกัน ITI ช่วยป้องกันหรือลดการเกิดแอนติบอดีต่อ alglucosidase alfa ตลอดระยะเวลาซึ่งอาจช่วยคงผลการรักษาทางคลินิกของ ERT และเพิ่มการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรค Pompe ซึ่งมีผล CRIM เป็นลบ (IOPD)

ผลการศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วยโรค Pompe ซึ่งมีผล CRIM เป็นลบ (IOPD) ที่มีอายุน้อยกว่า 6 เดือน (การศึกษา AGLU03807) มีความสอดคล้องกับที่พบในการศึกษาย้อนหลัง Duke พบผู้ป่วย 2 รายเสียชีวิตระหว่างการรักษาในการศึกษา จากการประเมินไม่พบเหตุการณ์ที่นำไปสู่การเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับ alglucosidase alfa หรือ ขนาดยา ITI

การศึกษา AGLU03707 เป็นการศึกษาแบบเปิดทำในผู้ป่วยโรค Pompe ซึ่งมีผล CRIM เป็นลบ (IOPD) ซึ่งมีอายุน้อยกว่า 3 ปี ณ เวลาลงทะเบียน และมีโรค Pompe ที่รุนแรง ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการรักษาด้วย ERT เป็นระยะเวลาหลายเดือนและมีแอนติบอดีไตเตอร์สูงต่อ alglucosidase alfa เมื่อเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยได้รับ 1 จาก 2 ขนาดยา ITI ที่แตกต่างกันร่วมกับ alglucosidase alfa และรักษาด้วย ITI จนครบอย่างน้อย 1 รอบการรักษา แอนติบอดีต่อ alglucosidase alfa แสดงให้เห็นความผันผวนแต่โดยทั่วไป อาจลดลงหรือคงที่ระหว่างการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น ในการศึกษาไม่พบประสิทธิผลที่ดี

ขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา ผู้ป่วยจำนวน 3 ใน 4 เสียชีวิต (หัวใจเต้นผิดจังหวะ (n=1), ไข้หวัดใหญ่ (n=1), ไม่ทราบสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยรายที่สาม) การเสียชีวิตจากระบบหายใจล้มเหลวเนื่องจากการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่สายพันธุ์ A นั้นอาจเกี่ยวข้องกับการรักษาด้วย ITI

การลงทะเบียนผู้ป่วยโรค Pompe

บุคลากรทางการแพทย์หรือผู้ดูแลผู้ป่วยได้รับการสนับสนุนให้ลงทะเบียนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรค Pompe ที่ www.PompeRegistry.com ข้อมูลของผู้ป่วยจะมีการเก็บโดยไม่เปิดเผยชื่อในการลงทะเบียนครั้งนี้ วัตถุประสงค์ของ “การลงทะเบียนผู้ป่วยโรค Pompe” คือเพื่อเพิ่มความเข้าใจเกี่ยวกับโรค Pompe และเพื่อติดตามผู้ป่วยและการตอบสนองของผู้ป่วยต่อการรักษาโดยการให้เอนไซม์ในช่วงเวลาหนึ่ง โดยมีจุดมุ่งหมายที่จะปรับปรุงผลทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยเหล่านี้

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

โรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset)

ในการศึกษาทางคลินิกที่รวมผู้ป่วย 18 ราย เภสัชจลนศาสตร์ของเอนไซม์ α -glucosidase ได้รับความประเมินในผู้ป่วย 15 รายที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) (ทั้งหมดมีอายุน้อยกว่า 6 เดือน ณ ตอนที่เริ่มการรักษา) ซึ่งได้รับเอนไซม์ α -glucosidase ขนาด 20 มก./กก. หรือ 40 มก./กก. โดยการหยดนานประมาณ 4 ถึง 6.5 ชม. ตามลำดับ

การกระจายและการกำจัดยา

หลังจากการหยด Myozyme ครั้งแรกและครั้งที่ 6 ความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุดเฉลี่ย (C_{max}) มีค่าตั้งแต่ 178.2 ถึง 263.7 มก./มล. สำหรับกลุ่มที่ได้รับขนาด 20 มก./กก. และ 40 มก./กก. ตามลำดับ ค่า AUC_{∞} เฉลี่ยมีค่าตั้งแต่ 977.5 ถึง 1872.5 มก.*ชม./มล. สำหรับกลุ่มที่ได้รับขนาด 20 มก./กก. และ 40 มก./กก. ค่าการขจัดในพลาสมาเฉลี่ย (CL) คือ 21.4 มล./ชม./กก. และค่าปริมาตรการกระจายเฉลี่ย ณ ภาวะคงที่ (V_{ss}) คือ 66.2 มล./กก. สำหรับทั้งสองกลุ่มขนาดยาโดยมีความแตกต่างกันในระหว่างผู้ป่วยเล็กน้อย 15% และ 11% ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาในพลาสมา ($t_{1/2}$) คือ 2.75 ชม. สำหรับของทั้งสองกลุ่มขนาดยา

ค่า Linearity/non linearity

เภสัชจลนศาสตร์เป็นสัดส่วนกับขนาดของยาและไม่เปลี่ยนแปลงตามเวลา

เภสัชจลนศาสตร์ของเอนไซม์ α -glucosidase ได้รับความประเมินในการศึกษาทางคลินิกที่แยกกันในผู้ป่วย 21 รายที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset) (ทุกรายมีอายุอยู่ระหว่าง 6 เดือนและ 3.5 ปี ณ เวลาที่เริ่มการรักษา) ซึ่งได้รับเอนไซม์ α -glucosidase ขนาด 20 มก./กก. ในผู้ป่วย 12 รายที่มีข้อมูล

อยู่ ค่า AUC_{∞} และ C_{max} เทียบเท่ากับที่พบในกลุ่มที่ได้รับขนาด 20 มก./กก. ในการศึกษาทางคลินิก (pivotal trial) ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2-3 ชม. คล้ายกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้

โรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset)

เภสัชจลนศาสตร์ของเอนไซม์ α -glucosidase ได้รับความประเมินในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วย 5 รายที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) มีอายุ 6-15 ปีซึ่งได้รับเอนไซม์ α -glucosidase ขนาด 20 มก./กก. หนึ่งครั้งทุกๆ 2 สัปดาห์ ไม่มีความแตกต่างในเภสัชจลนศาสตร์ของเอนไซม์ α -glucosidase ในผู้ป่วยเด็กเหล่านี้ที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรค Pompe ที่เกิดเร็ว (infantile-onset)

เภสัชจลนศาสตร์ของเอนไซม์ α -glucosidase ได้รับความศึกษาในการวิเคราะห์ประชากรของผู้ป่วยโรค Pompe ที่เกิดช้า (late-onset) 32 รายจากการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม ปิดสองทาง ที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก อายุระหว่าง 21 ถึง 70 ปีซึ่งได้รับ Myozyme ขนาด 20 มก./กก. หนึ่งครั้งทุกๆ 2 สัปดาห์ ค่า AUC และ C_{max} คล้ายกัน ณ สัปดาห์ที่ 0, 12 และ 52 ที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์บ่งชี้ว่าเภสัชจลนศาสตร์ของเอนไซม์ α -glucosidase ไม่ขึ้นกับเวลา (ตารางที่ 5)

การกระจายและการกำจัดยา

ตารางที่ 5: เภสัชจลนศาสตร์ของเอนไซม์ α -glucosidase จากการให้ยาเพียงครั้งเดียวและหลังจาก 12 และ 52 สัปดาห์ของการรักษา

พารามิเตอร์	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 12	สัปดาห์ที่ 52
C_{max} (มก./มล.)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
AUC_{α} (มก.*ชม./มล.)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (มล./ชม./กก.)	8.1 ± 1.8	8.9 ± 2.3	8.2 ± 2.4
V_{ss} (มล./กก.)	904 ± 1158	919 ± 1154	896 ± 1154
ค่าครึ่งชีวิต (ชม.)	2.4 ± 0.4	2.4 ± 0.3	2.5 ± 0.4

ไม่มีหลักฐานว่า IgG antibodies ต่อเอนไซม์ α -glucosidase มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ พบค่าการจับเฉลี่ยที่สูงกว่า ค่า AUC เฉลี่ยที่ต่ำกว่าและค่า C_{max} เฉลี่ยที่ต่ำกว่าในผู้ป่วย 5 รายที่ได้ผลบวกในการทดสอบการยับยั้งการเข้าเซลล์ของเอนไซม์ อย่างไรก็ตาม ไม่มีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างการยับยั้งการเข้าเซลล์และจุดยุติของประสิทธิภาพผลปฐมภูมิร่วม (ดูหัวข้อ 4.4)

5.3 ข้อมูลด้านความปลอดภัยในระยะก่อนคลินิก

ข้อมูลการศึกษาที่ไม่ใช่การศึกษาทางคลินิกเปิดเผยว่าไม่มีอันตรายเป็นพิเศษสำหรับมนุษย์จากการศึกษาเภสัชวิทยาด้านความปลอดภัย ความเป็นพิษเมื่อให้ยาเพียงครั้งเดียวและเมื่อให้ยาซ้ำ ไม่พบผลที่ไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญต่อการพัฒนาของเอมบริโอและฟีตัสในการศึกษาเอมบริโอและฟีตัสของหนูเม้าส์และกระต่าย และไม่พบผลที่ไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญในการศึกษาการมีลูกของหนูเม้าส์และการศึกษาการพัฒนาการของเอมบริโอในช่วงต้น ในการศึกษาการพัฒนาการของเอมบริโอและฟีตัสของกระต่าย หลังจากให้ Myozyme (10-40 มก./กก./วัน) ร่วมกับการให้ diphenhydramine พบอุบัติการณ์ของการแท้งและการคลอดก่อนกำหนดที่เพิ่มขึ้นซึ่งเกี่ยวข้องกับยาที่ให้ ผลนี้ส่วนหนึ่งมาจากความเป็นพิษต่อมารดาเนื่องจากพบการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในการบริโภคและการเพิ่มน้ำหนักตัว

6. ข้อมูลทางเภสัชกรรม

6.1 รายการส่วนประกอบ

Mannitol

Sodium phosphate monobasic monohydrate

Sodium phosphate dibasic heptahydrate

Polysorbate 80

6.2 ความเข้ากันไม่ได้

ในขณะที่ยังไม่มีการศึกษาการเข้ากันได้ ผลิตภัณฑ์ยานี้ต้องไม่นำไปผสมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ

6.3 อายุของยา

3 ปี

หลังจากการเจือจางยา แนะนำให้ใช้ยาที่ผสมแล้วในทันที อย่างไรก็ตาม ความคงตัวของเคมีและทางกายภาพในระหว่างการใช้ยามีการศึกษาเป็นเวลา 24 ชม. ที่อุณหภูมิ 2 ถึง 8 องศาเซลเซียส เมื่อเก็บภายใต้สภาวะที่ป้องกันแสง

6.4 ข้อควรระวังพิเศษสำหรับการเก็บรักษา

เก็บยาในตู้เย็น (2-8 องศาเซลเซียส)

สำหรับสภาวะการเก็บรักษาหลังจากการเจือจางยา ดูหัวข้อ 6.3

6.5 ธรรมชาติและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ผงยาขนาด 50 มก. ในไวแอล (ใส แก้วชนิดที่ 1) พร้อมที่ปิด (เป็น siliconised butyl) และหุ้มด้วยฝา (พลาสติก) แบบ flip-off

ขนาดบรรจุ 1, 10 หรือ 25 ไวแอล

ไม่มีจำหน่ายทุกขนาดบรรจุ

6.6 ข้อควรระวังพิเศษสำหรับการกำจัดและการดูแล

Myozyme ต้องผสมด้วยน้ำสำหรับฉีด หลังจากนั้นเจือจางด้วยสารละลาย NaCl 0.9% และให้โดยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ การผสมและการเจือจางควรทำตามหลักปฏิบัติที่ดีโดยเฉพาะอย่างยิ่งในแง่ของการปราศจากเชื้อ

เนื่องจากธรรมชาติที่เป็น โปรตีนของผลิตภัณฑ์ การสร้างอนุภาคอาจเกิดขึ้นได้ในสารละลายที่ผสมและในถุงสำหรับหยดยา ดังนั้นควรใช้สายหยดยาที่มีตัวกรองขนาด 0.2 ไมครอนในการให้ยา มีการแสดงให้เห็นแล้วว่า การใช้สายหยดยาที่มีตัวกรองขนาด 0.2 ไมครอนจะขจัดอนุภาคที่สามารถมองเห็นได้ออกไปและไม่ทำให้เกิดการสูญเสียโปรตีนหรือฤทธิ์

ประเมินจำนวนของไวแอลที่ใช้สำหรับผสมยาตามขนาดยาของผู้ป่วยแต่ละราย (มก./กก.) และนำไวแอลที่ต้องการออกจากตู้เย็นมาตั้งไว้เพื่อให้ไวแอลมีอุณหภูมิอยู่ที่อุณหภูมิห้อง (ประมาณ 30 นาที) เนื่องจาก Myozyme ไม่มีสารถนอม ดังนั้น Myozyme แต่ละไวแอลมีไว้สำหรับใช้เพียงครั้งเดียวเท่านั้น

ใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ

การผสมยา

ผสม Myozyme ขนาด 50 มก. แต่ละไวแอลด้วยน้ำสำหรับฉีด 10.3 มล. เติมน้ำสำหรับฉีดโดยหยดที่ด้านข้างของไวแอลช้าๆ และไม่เติมลงไปตรงๆ ที่ก้น ไลโอฟิลล์ เอียงและกลิ้งแต่ละไวแอลเบาๆ ห้ามพลิกหัวกลับ หมุนวนหรือเขย่าไวแอล ปริมาตรที่ผสมแล้วคือ 10.5 มล. ประกอบด้วย 5 มก./มล. และปรากฏเป็นสารละลายใส ไม่มีสีถึงสีเหลืองซีดซึ่งอาจมีอนุภาคต่างๆ ในรูปของเกล็ดขุ่นบางๆ สีขาวหรือไฟเบอร์ที่โปร่งแสง ตรวจสอบไวแอลที่ผสมแล้วในทันทีสำหรับอนุภาคและสี ถ้าการตรวจในทันทีพบอนุภาคอื่นๆ ที่ไม่ใช่ที่อธิบายไว้ที่ด้านบนหรือถ้าสารละลายเปลี่ยนสี ห้ามใช้ยา pH ของสารละลายที่ผสมแล้วมีค่าประมาณ 6.2

หลังจากผสมยา แนะนำให้เจือจางยาในทันที (ดูด้านล่าง)

การเจือจาง

เมื่อผสมยาตามที่กล่าวไว้ด้านบน สารละลายที่ผสมแล้วในไวแอลประกอบด้วยเอนไซม์ α -glucosidase 5 มก./มล. ปริมาณที่ผสมแล้วสามารถดูดยาได้ 10.0 มล. (เทียบเท่า 50 มก.) จากแต่ละไวแอล สารละลายที่ได้ควรเจือจางต่อดังนี้: คุณผสมสารละลายที่ผสมแล้วซ้ำๆ จากแต่ละไวแอลจนกระทั่งได้ ปริมาตรสำหรับขนาดยาของผู้ป่วยแต่ละราย ความเข้มข้นสุดท้ายของเอนไซม์ α -glucosidase ในถุง สำหรับหยดยาที่แนะนำคือช่วงจาก 0.5 มก./มล. ถึง 4 มก./มล. ใส่อากาศภายในถุงหยดยา นำเอา ปริมาตรที่เท่ากันของสารละลาย NaCl 0.9% ที่จะถูกแทนที่ด้วย Myozyme ที่ผสมแล้วออกด้วย นิด Myozyme ที่ผสมแล้วอย่างซ้ำๆ เข้าไปในสารละลาย NaCl 0.9% พลิกหัวกลับไวแอลเบาๆ หรือนวดถุง หยดยาเบาๆ เพื่อผสมสารละลายที่เจือจาง ห้ามเขย่าหรือไปรบกวนถุงหยดยามากเกินไป

สารละลายสุดท้ายสำหรับหยดควรให้กับผู้ป่วยใกล้กับเวลาที่เตรียมมากที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้

ผลิตภัณฑ์ยาใดๆ ที่ไม่ได้ใช้หรือขยะควรกำจัดตามหลักเกณฑ์ของแต่ละท้องถิ่น

7. ผู้ถือใบอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

sanofi-aventis (Thailand) Ltd.

8. เลขที่ใบอนุญาต

1C 26/55 (NB)

9. วันที่ที่ได้รับอนุญาตครั้งแรก/วันที่ที่ต่ออายุ

31 ตุลาคม 2560

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

CCDS v12 (02 พฤษภาคม 2567)