

**DOSSIER SOBRE LA ENFERMEDAD DE
POMPE Y SU TRATAMIENTO CON**

MYOZYME®
(ALGLUCOSIDASA ALFA)

sanofi

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Pompe, también conocida como glucogenosis tipo II o déficit de maltasa ácida, es una enfermedad con herencia autosómica recesiva que se produce por un déficit de la enzima alfa-glucosidasa ácida.

La alfa-glucosidasa ácida es fundamental para la degradación del glucógeno en el interior de los lisosomas de las células humanas de todos los tejidos. Cuando existe un déficit de esta enzima, el glucógeno se acumula en el interior de los lisosomas sin degradarse. Las células se van llenando de forma progresiva de lisosomas cargados con glucógeno que impiden su normal funcionamiento, bloqueando de este modo el proceso autofágico de las células. Consecuentemente, el citoplasma celular se llena de un material de desecho celular que no es procesado de forma correcta, y finalmente, existe una disfunción celular que lleva a la muerte de las células afectadas. No se conoce bien el motivo por el que los tejidos que más sufren esta alteración son el músculo esquelético, liso y cardíaco, y las neuronas del sistema nervioso central. En el caso del músculo esquelético, las fibras musculares se llenan de lisosomas repletos de glucógeno y de vacuolas autofágicas, lo que altera el funcionamiento del aparato contráctil de la fibra muscular. En fases avanzadas, los lisosomas se rompen, llenando el sarcoplasma de glucógeno libre que lleva a una disfunción de la fibra muscular y a su muerte.

La actividad enzimática residual determina el momento de inicio de la enfermedad. Así, los casos infantiles se producen en pacientes con una actividad ausente o menor al 1%, mientras que los casos de inicio tardío, juveniles o del adulto, se producen en pacientes con una actividad de entre el 2% y el 30%.

2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE POMPE DEL ADULTO

No existen estudios prospectivos en los que se haya hecho seguimiento a pacientes presintomáticos con la enfermedad de Pompe para saber en qué momento se inician los síntomas. Los estudios de los que disponemos en este sentido son retrospectivos. El grupo del Dr. Hagemans revisó la historia clínica de 54 pacientes y evidenció que en la mayoría de los pacientes los primeros síntomas comienzan en la tercera década de la vida (Figura 1), normalmente con debilidad proximal de las extremidades inferiores, que se manifiesta en forma de alteración de la marcha o dificultad para correr, subir escaleras o para levantarse de la silla.¹

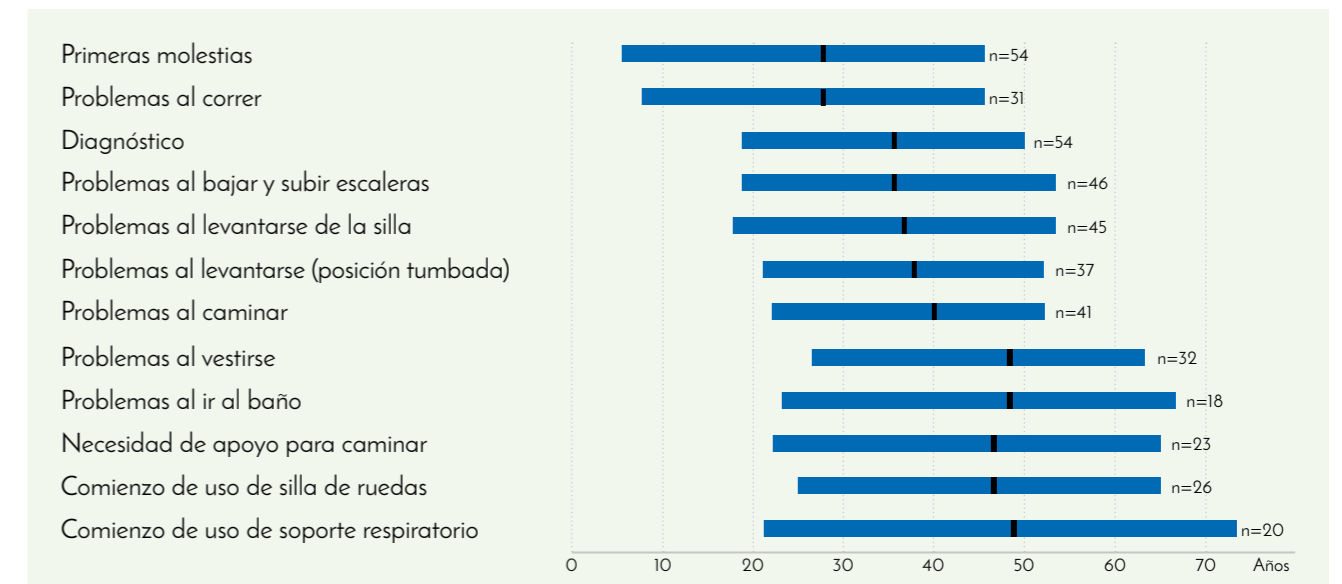


Figura 1. Inicio de la enfermedad y progresión clínica en pacientes con enfermedad de Pompe del adulto (Hagemans ML, et al. Brain 2005¹).

Como se puede ver en la Figura 1, existe una progresión clínica continua desde el inicio de los síntomas, que se caracteriza por un deterioro de las habilidades motoras, lo que lleva al paciente a tener una discapacidad importante, precisando de silla de ruedas entre los 40 y 50 años de media. La mayoría de los pacientes desarrolla alteraciones respiratorias en algún momento de la enfermedad, lo que supone la necesidad de ventilación nocturna no invasiva, generalmente a partir de los 50 años.¹

Existen estudios prospectivos que han analizado la pérdida de fuerza muscular en un año de vida natural de pacientes con enfermedad de Pompe del adulto, bien a través del balance muscular manual, bien usando miómetros de mano o fijos de pared.^{2,3} Existe una correlación positiva entre la duración de la enfermedad y el grado de debilidad de los pacientes (Figuras 2A y 2B).

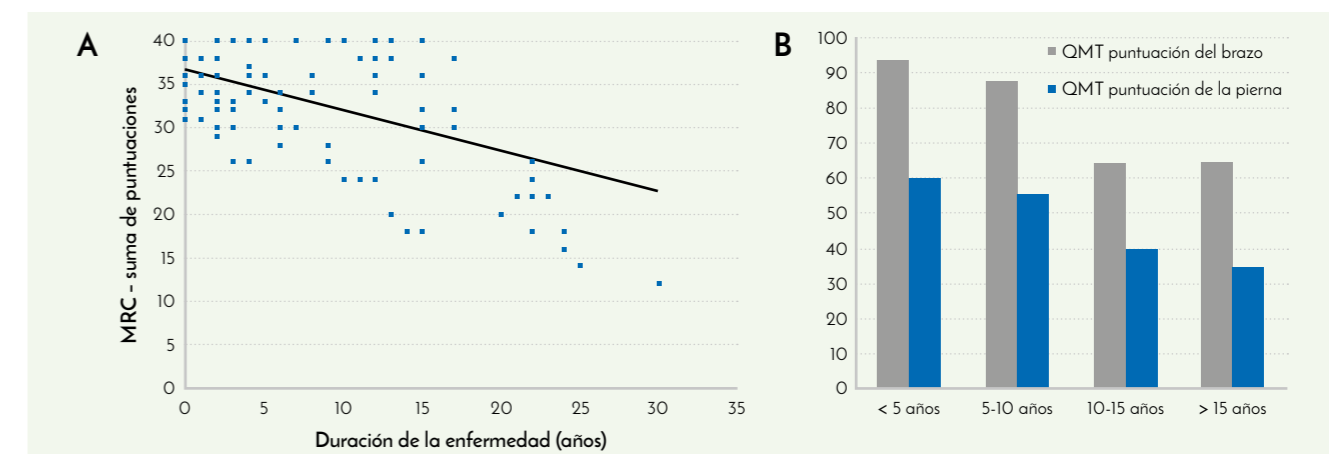


Figura 2. Correlación positiva entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de debilidad muscular de los pacientes, evaluado de forma manual (balance muscular) (A) o mediante el uso de miómetros (B) (Van der Beek NA, et al. Neuromuscular disorders 2009² (A) y Wokke JH, et al. Muscle & Nerve 2008³ (B)).

Se han realizado estudios prospectivos de un año de seguimiento en pacientes con diversos grados de enfermedad de Pompe.³ Estos estudios demostraron una pérdida progresiva de fuerza muscular, la cual en algunos grupos musculares como el cuádriceps o el bíceps podía ser cercana al 10% respecto al inicio del seguimiento (Figura 3).

Puntuaciones de la prueba QMT (test muscular cuantitativo) bilateral desde el valor basal hasta el mes 12 (en libras)						
Músculo/estadística	Basal	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 12	% Cambio desde basal
Extensores de rodilla						
Media (DE)	37,1 (24,1)	35,5 (22,5)	35,2 (23,6)	34,5 (24,5)	33,8 (22,9)	-8,9%
Mediana	31,0	31,6	29,4	25,9	27,5	
Min.; máx.	3,0; 101,5	2,6; 100,8	3,0; 113,1	2,4; 110,7	2,5; 108,2	
Flexores de rodilla						
Media (DE)	21,9 (15,0)	21,9 (15,0)	21,1 (15,0)	21,4 (14,5)	20,5 (14,1)	-6,4%
Mediana	16,0	16,7	15,1	17,5	16,0	
Min.; máx.	4,1; 62,0	2,2; 61,2	2,0; 63,5	2,1; 61,9	2,7; 60,9	
Extensores del codo						
Media (DE)	24,7 (10,9)	24,5 (10,1)	25,3 (11,2)	23,7 (8,8)	24,3 (10,9)	-1,6%
Mediana	24,1	24,3	24,5	23,7	24,8	
Min.; máx.	5,1; 60,1	4,9; 51,6	4,6; 59,6	6,0; 52,1	5,0; 53,4	
Flexores del codo						
Media (DE)	34,9 (15,8)	34,3 (15,0)	33,5 (14,8)	33,0 (14,4)	31,5 (13,9)	-9,7%
Mediana	31,9	33,4	31,5	33,0	29,8	
Min.; máx.	6,5; 69,2	5,9; 64,2	5,5; 67,8	6,2; 63,2	5,5; 64,6	
Agarre						
Media (DE)	74,3 (25,1)	73,4 (24,2)	73,2 (25,6)	73,1 (25,5)	73,5 (24,5)	-1,1%
Mediana	69,8	69,5	69,8	69,8	69,4	
Min.; máx.	26,9; 127,2	26,9; 127,6	25,7; 132,2	19,8; 132,9	22,1; 129,3	

Figura 3. Estudio con miómetro de la fuerza muscular de un grupo de pacientes con enfermedad de Pompe del adulto durante un año. Este estudio demostró una pérdida progresiva de fuerza muscular, especialmente en los músculos proximales de las extremidades superiores e inferiores (Wokke JH, et al. Muscle & Nerve 2008³). DE: desviación estándar.

De forma paralela a lo que ocurre en el músculo esquelético, se ha podido demostrar un empeoramiento progresivo de la función ventilatoria en los pacientes con enfermedad de Pompe del adulto.^{2,3} Este deterioro es debido a una debilidad progresiva de la musculatura diafragmática. Existe una correlación negativa entre el tiempo de duración de la enfermedad y la capacidad vital forzada (CVF) residual (Figura 4). Se estima que la pérdida anual de CVF es del 4,6%.³

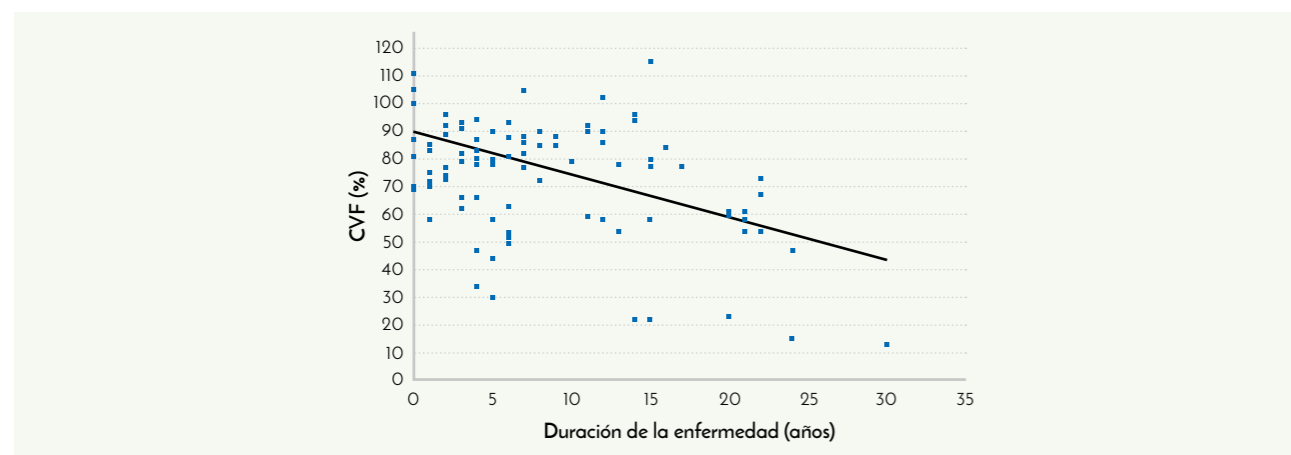


Figura 4. Correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la capacidad vital forzada de los pacientes con enfermedad de Pompe del adulto (Van der Beek NA, et al. Neuromuscular Disorders 2009²).

Este empeoramiento progresivo en la fuerza del músculo esquelético y en la capacidad ventilatoria lleva a un grado de discapacidad importante. Los pacientes deben abandonar actividades físicas, siendo frecuente el uso de silla de ruedas para poder desplazarse. Asimismo, es preciso el uso de ventilación invasiva debido a la disfunción ventilatoria.²

Además, la enfermedad de Pompe se asocia a un mayor riesgo de mortalidad. En un estudio publicado en 2013⁴, de un grupo de 268 pacientes adultos, 34 fallecieron durante el período de seguimiento. Los factores relacionados con el riesgo de mortalidad eran el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de discapacidad física en el momento del diagnóstico (Figura 5).⁴

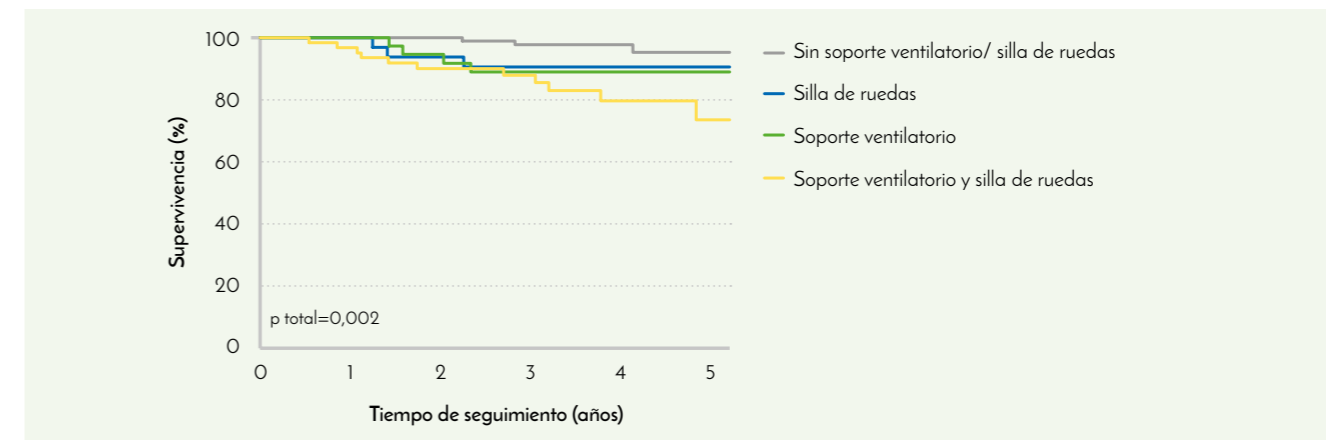


Figura 5. Curvas de Kaplan Meier de estimación del riesgo de mortalidad en una cohorte de 268 pacientes con enfermedad de Pompe. Se puede observar una buena correlación entre el grado de mortalidad y la necesidad de soporte ventilatorio y/o uso de silla de ruedas (Güngör D, et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2013⁴).

En resumen, los estudios realizados han mostrado que los pacientes con enfermedad de Pompe desarrollan debilidad muscular continua que afecta a las extremidades superiores e inferiores y a la musculatura ventilatoria. Como consecuencia de esta debilidad, precisan del uso de silla de ruedas y aparatos de ventilación no invasiva. La enfermedad de Pompe supone un aumento del riesgo de mortalidad en los pacientes, siendo el grado de discapacidad en el momento de inicio del seguimiento el factor de riesgo más importante para fallecer en un período de tiempo de 5 años.²⁻⁴

3. CUÁNDO EMPEZAR EL TRATAMIENTO CON ENZIMA RECOMBINANTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE POMPE DEL ADULTO

En el año 2014 se creó el Consorcio Europeo de la Enfermedad de Pompe (EPOC), un grupo formado por médicos e investigadores europeos interesados en esta enfermedad.⁵ Este consorcio publicó en el año 2017 unas guías sobre cómo realizar el seguimiento de los pacientes y cuándo empezar la terapia enzimática recombinante en los pacientes adultos.⁶

Estas guías recomiendan **iniciar el tratamiento** si se cumplen **todos** los supuestos siguientes:

1. Diagnóstico confirmado de la enfermedad de Pompe mediante la identificación de dos mutaciones en el gen *GAA*. En caso de que solamente se identifique una mutación, es preciso demostrar una reducción en la actividad enzimática en al menos dos tejidos distintos (leucocitos, fibroblastos de piel, biopsia muscular).
2. Pacientes SINTOMÁTICOS, entendiendo como síntomas la existencia de debilidad muscular en la exploración física o la existencia de una disfunción ventilatoria en las pruebas de función respiratoria.
3. Compromiso por parte de los pacientes para acudir a las visitas médicas pautadas y seguir los tratamientos establecidos.
4. Ausencia de una enfermedad terminal que reduzca la expectativa de vida a menos de 6 meses.

Asimismo, se publicaron una serie de criterios de **retirada de la medicación**, siendo necesario que se cumpla **uno solo** de los siguientes criterios:

1. Ausencia de respuesta clínica, entendiendo como tal cuando no se identifica mejoría, estabilización o cambio en la tendencia evolutiva de los pacientes tras dos años de tratamiento.
2. Respuesta alérgica a la medicación que no es capaz de controlarse a pesar de los tratamientos instaurados.
3. Desarrollo de una enfermedad terminal que reduzca la esperanza de vida de los pacientes a menos de 6 meses.
4. Negación de los pacientes a acudir a los controles médicos pautados.

La respuesta a la terapia de sustitución enzimática (TSE) observada a nivel de grupo en 26 poblaciones en estudio ponderado por tamaño (44 estudios) evidenció un efecto beneficioso en el retraso de la progresión de la enfermedad (Figura 6).⁶

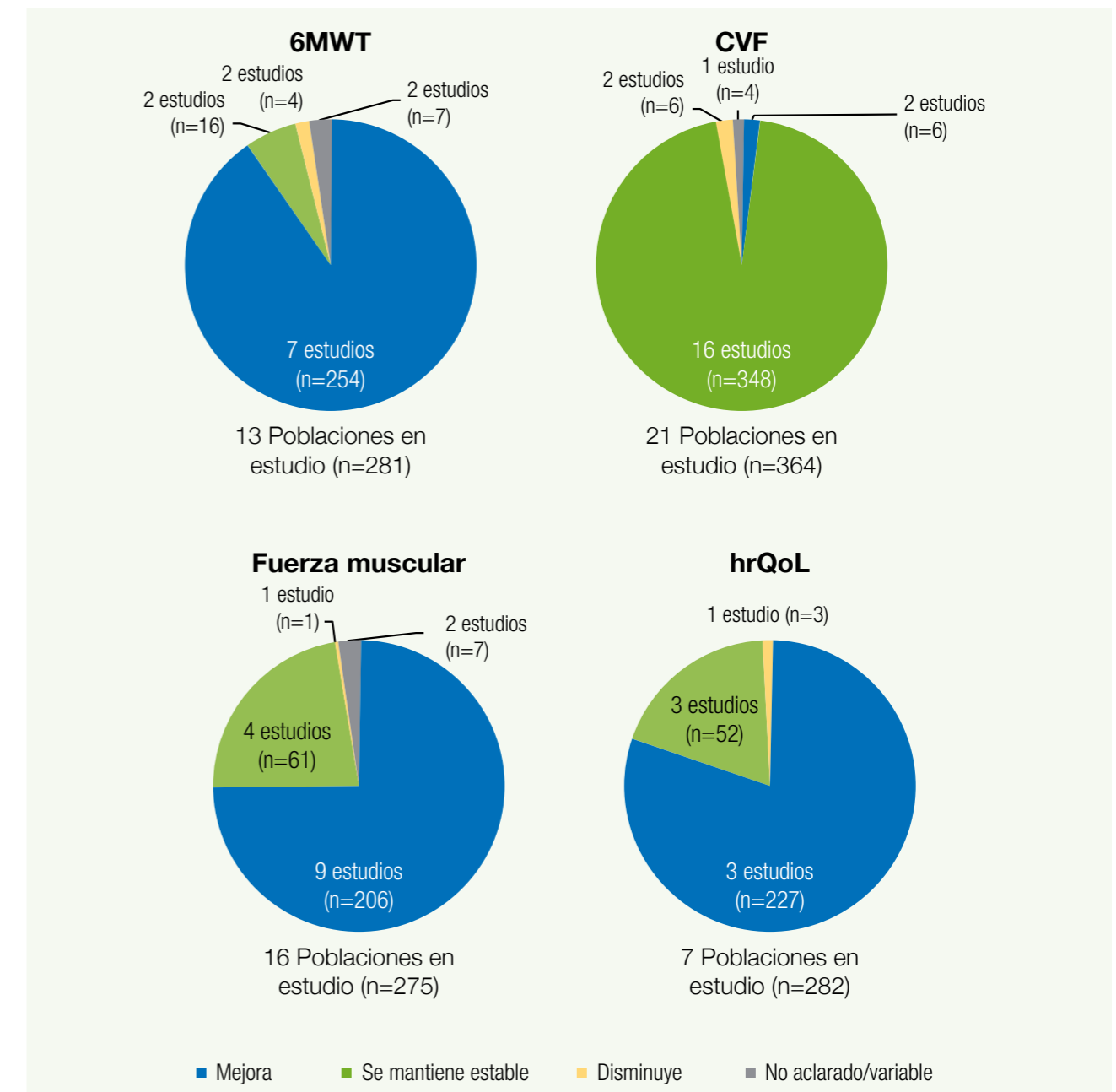


Figura 6. Gráficos de respuesta a la terapia de sustitución enzimática observada a nivel de grupo en 26 poblaciones en estudio ponderado por tamaño (44 estudios) (van der Ploeg AT, et al. Eur J Neurol 2017⁶).

- ▶ Los pacientes tratados con TSE mantuvieron una mejoría o estabilización en la distancia recorrida en el 6MWT.
- ▶ La TSE estabilizó la capacidad vital forzada (CVF) de los pacientes.
- ▶ Se demostró una mejoría o estabilización significativa de la fuerza muscular.
- ▶ También se observó una mejoría o estabilización de la calidad de vida de los pacientes.

6MWT, test de la marcha de 6 minutos; CVF, capacidad vital forzada; hrQoL, calidad de vida relacionada con la salud.

4. TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA (TSE) PARA LA ENFERMEDAD DE POMPE DEL ADULTO

Actualmente, existe un tratamiento farmacológico para la enfermedad de Pompe. Se trata de una enzima recombinante desarrollada por Sanofi Genzyme, bajo el nombre comercial de Myozyme®.

Se han realizado ensayos clínicos que abalan su utilización tanto en los casos de enfermedad de Pompe infantil como en la del adulto. Además, existen numerosas series de casos reportados en los que el tratamiento ha resultado efectivo.⁷

En el caso de la enfermedad de Pompe del adulto, destaca el ensayo clínico publicado en el año 2010 en la revista New England Journal of Medicine.⁸ Este ensayo fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que completaron 81 pacientes con enfermedad de Pompe confirmada genéticamente.

Los criterios de inclusión aseguraban la participación en el ensayo de pacientes sintomáticos en una fase intermedia. Los criterios más relevantes eran los siguientes:⁸

- ▶ Caminar más de 40 metros en el test de la marcha de 6 minutos (6MWT).
- ▶ Tener un resultado del balance muscular obtenido mediante miómetro menor al 80% del valor control.
- ▶ Tener una capacidad vital forzada (CVF) en sedestación de entre un 30% y un 80% del valor control.
- ▶ Tener una disminución de un 10% en la CVF en posición supina respecto a la obtenida en sedestación, demostrando debilidad diafragmática.

Como criterios de exclusión destacaban la necesidad de ventilación mecánica invasiva (es decir, con traqueostomía) o la necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VNI) permanente (es decir, 24 horas al día). Si el paciente necesitaba una VNI durante la noche podía participar en el estudio.⁸

Los pacientes fueron aleatorizados con una distribución 2:1 con placebo. 55 pacientes recibieron el tratamiento mientras que 26 recibieron placebo. La dosis de enzima recombinante fue de 20 mg/kg, administrada por vía endovenosa cada dos semanas durante 78 semanas.⁸

El estudio demostró diferencias significativas en el test de la marcha de 6 minutos (Figura 7). Los pacientes que recibían tratamiento mejoraron de media 25,13 metros, mientras que los que recibían placebo empeoraron 2,19 metros, con una diferencia total de +27,26 metros a favor del grupo tratado.⁸

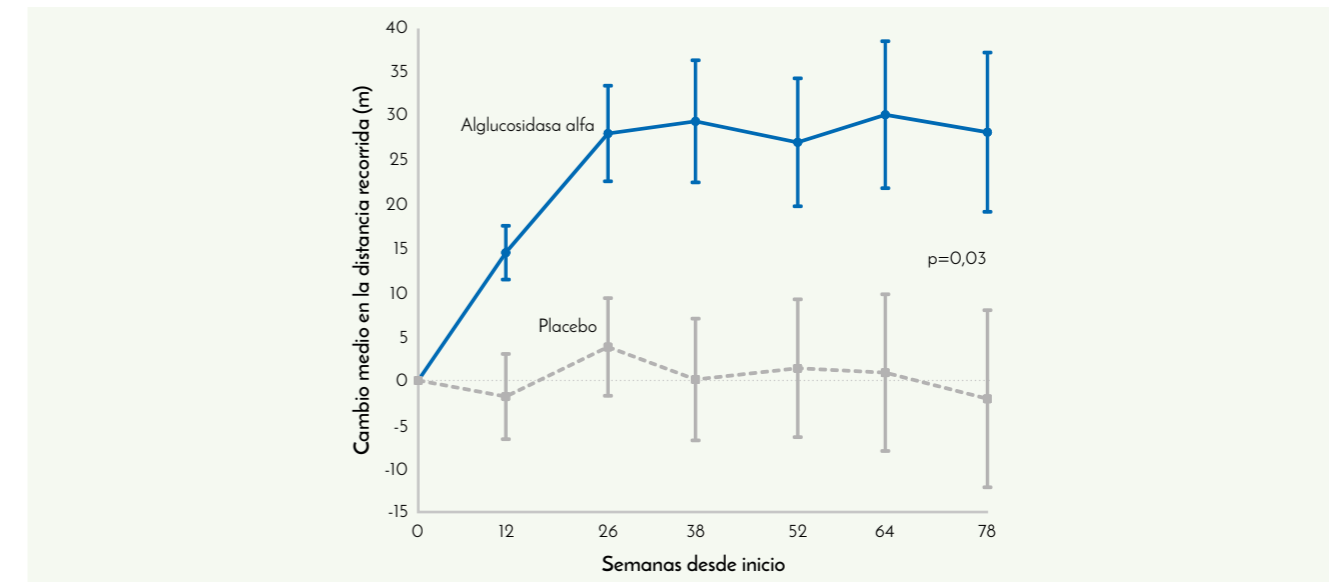


Figura 7. Resultados del test de la marcha de 6 minutos (6MWT) en los pacientes participantes en el ensayo clínico realizado con Myozyme®. Se observan diferencias significativas entre los pacientes que recibieron tratamiento y el grupo control (Van der Ploeg AT, et al. NEJM 2010⁸).

La fuerza muscular se analizó mediante miometría de mano y mostró diferencias entre el grupo tratado y el que recibió placebo, pero que no fueron estadísticamente significativas. No obstante, se pudo comprobar cómo los pacientes tratados mantenían la fuerza muscular intacta respecto al inicio, mientras que en el grupo que recibía placebo había una caída de la fuerza muscular, especialmente en los músculos de las extremidades inferiores, tras 78 semanas de tratamiento (Figura 8).⁸

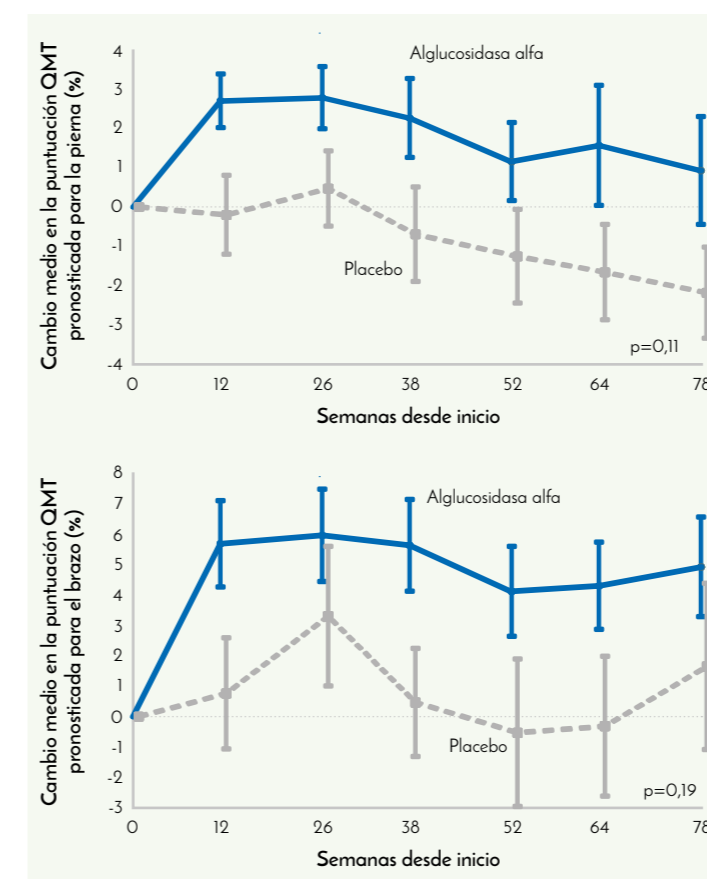


Figura 8. Resultados del estudio de fuerza muscular medido con miómetros. Se observan diferencias que no fueron significativas entre los pacientes que recibieron tratamiento y el grupo control (Van der Ploeg AT, et al. NEJM 2010⁸).

Los estudios de función respiratoria realizados mostraron diferencias significativas entre el grupo tratado y el de placebo. En lo referente a la CVF, se observó una mejoría del 1,2% en el grupo tratado, mientras que en el no tratado existía una pérdida del 2,2% respecto al inicio del tratamiento, lo que suponía una ganancia final del 3,4% del grupo tratado respecto a placebo (Figura 9).⁸

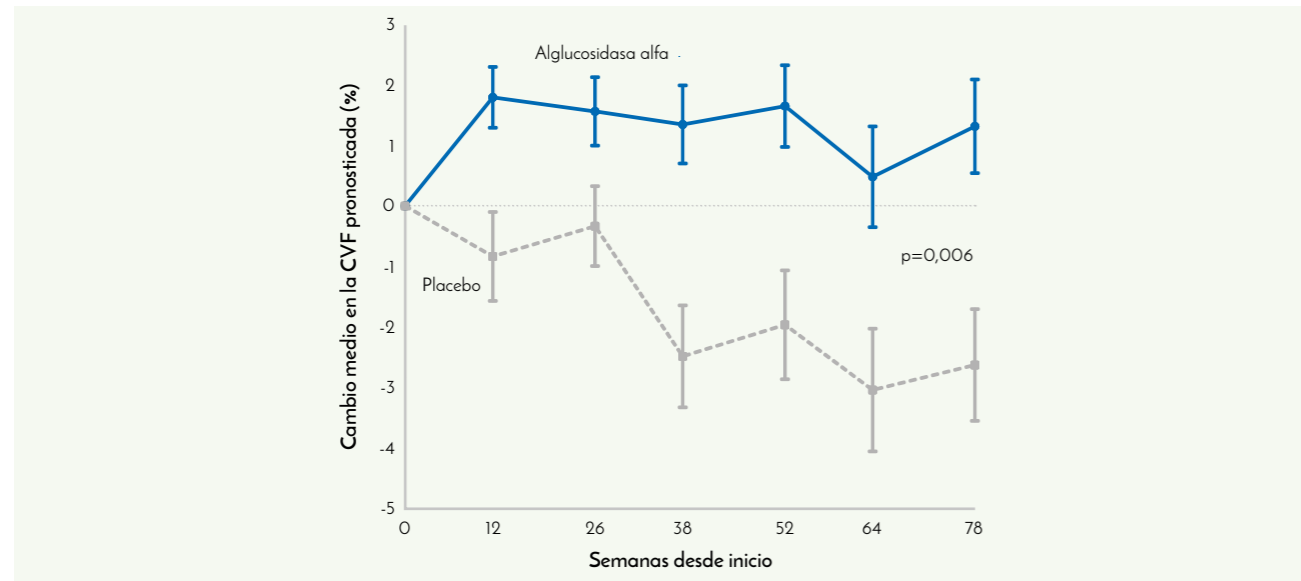


Figura 9. Evolución de la CVF de los pacientes durante las 78 semanas del ensayo clínico. Se observaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron tratamiento y el grupo control (Van der Ploeg AT, et al. NEJM 2010⁸).

Finalmente, cabe destacar la mejoría de los parámetros de presión espiratoria máxima (PEM) en los pacientes tratados (+3,24%), mientras que en el grupo control se observó una caída de la PEM (-0,56%) durante el seguimiento. Aunque los valores de presión inspiratoria máxima (PIM) se mantuvieron estables, no hubo diferencias significativas entre los grupos.⁸

El fármaco se toleró bien, no hubo efectos secundarios graves en ningún caso, destacando una reacción de hipersensibilidad al fármaco en dos casos (3% del grupo tratado). Todos los pacientes tratados desarrollaron anticuerpos contra la enzima, sin que hubiese relación entre el título de anticuerpos y una mala respuesta al tratamiento.⁸

Este estudio se completó con un ensayo en fase abierta.⁹ En este caso, se realizó seguimiento a 28 pacientes durante 130 semanas de tratamiento. Los resultados tanto del test de la marcha de 6 minutos como de la función ventilatoria mostraron una estabilidad importante, sin que se observasen variaciones destacables durante el tiempo de seguimiento (Figura 10).⁹

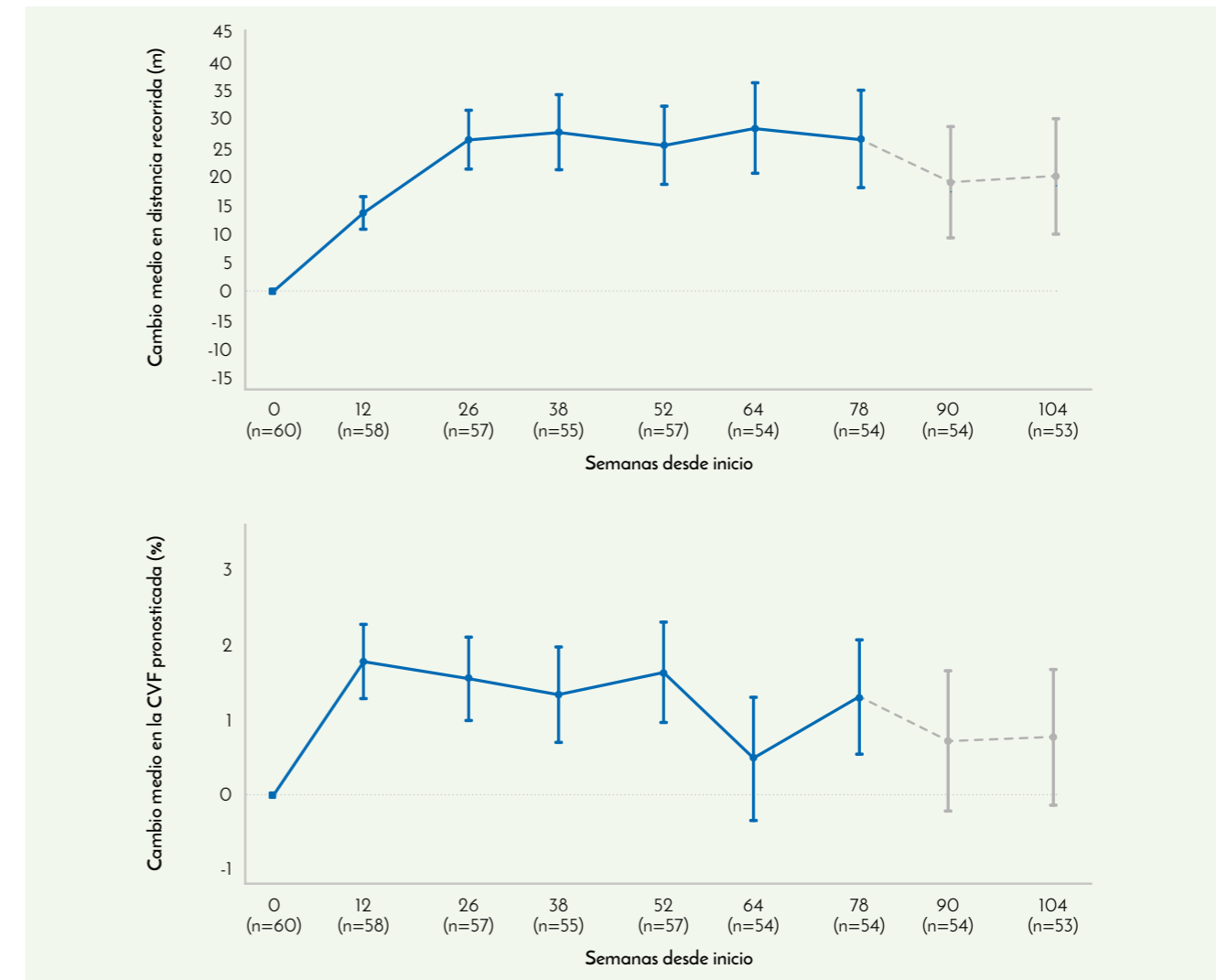


Figura 10. Seguimiento de pacientes con enfermedad de Pompe del adulto tratados con Myozyme®. Se observa una estabilización de los resultados tanto para la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos como para la capacidad vital forzada (van der Ploeg AT, et al. Molecular Genetics and Metabolism 2012⁹).

El uso de terapia de sustitución enzimática (TSE) se ha asociado de forma positiva a una mayor supervivencia, como demostró un estudio de seguimiento de 283 pacientes con enfermedad de Pompe del adulto (204 tratados y 79 no tratados) en el que se observó una reducción en la tasa de mortalidad en los pacientes que recibían la enzima recombinante. Existía una relación positiva entre la supervivencia y el tratamiento con TSE.⁴

5. CÓMO REALIZAR EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE POMPE DEL ADULTO

Debemos distinguir dos situaciones clínicas completamente distintas: pacientes sintomáticos que sigan tratamiento y pacientes presintomáticos en los que no se haya detectado ningún síntoma clínico.

• *Pacientes ya tratados:*

El objetivo del tratamiento con Myozyme® es estabilizar la función motora o enlentecer el empeoramiento de los síntomas. Como se ha descrito previamente, el tratamiento es capaz de mejorar la función motora de los pacientes durante los 6 primeros meses, pero a partir de este punto los pacientes entran en una fase de meseta en la que lo que predomina es una estabilización motora y respiratoria o un empeoramiento muy lentamente progresivo. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento a largo plazo con Myozyme® en pacientes con enfermedad de Pompe del adulto es estabilizar la función motora.

Para poder establecer que el tratamiento está siendo efectivo es necesario realizar un seguimiento periódico de la función motora de los pacientes. Las guías clínicas recomiendan ver al paciente al menos una vez cada 6 meses. En estas visitas debería realizarse una entrevista clínica detallada para valorar la necesidad o no de mecanismos de ayuda para caminar (bastones, muletas, silla de ruedas...), así como una exploración física que incluya el balance muscular (MRC). Se recomienda notablemente realizar medidas funcionales que incluyan una prueba de 6MWT, asociada o no a otras pruebas funcionales como el tiempo para caminar 10 metros o el timed up&go test. Las medidas de función respiratoria son fundamentales y deben realizarse al menos una vez al año, incluyendo una espirometría en la que mediremos capacidad vital forzada en sedestación y decúbito supino. Se recomienda seguimiento en neumología para valorar las necesidades de ventilación, siendo recomendable realizar capnografía al menos en la visita inicial y posteriormente cada dos o tres años en función de la espirometría basal. El seguimiento cardiológico no debe ser tan estricto como en las formas infantiles, recomendándose una ECG anual y una ecografía del corazón en la primera visita.

Si el resultado de las pruebas muestra una estabilización clínica, podemos concluir que el tratamiento está siendo efectivo, siendo recomendable mantenerlo sin modificar la dosis. Es especialmente importante pesar al paciente para ajustar la dosis.

Si el resultado de las pruebas muestra una variación mayor al 10% se recomienda repetir las pruebas en un período de tiempo no inferior a 3 meses antes de valorar si el paciente está o no empeorando. Si confirmamos la existencia de un empeoramiento, es importante ajustar los resultados a la edad del paciente, con el objetivo de obviar aquellos empeoramientos fisiológicos. En el caso de que el ajuste muestre un empeoramiento mayor del 10%, podemos plantearnos varias opciones. La literatura científica no aclara cuál es la mejor de las medidas. Es razonable revisar el estado de los anticuerpos en sangre, si bien los estudios recientes muestran que el papel de los anticuerpos en adultos es poco o nada relevante, ya que en la mayoría de los casos son a título bajo y tienen tendencia a reducirse con el paso del tiempo.^{10,11} En el improbable caso de que

se detecten anticuerpos a títulos elevados, puede plantearse un tratamiento inmunosupresor con rituximab, metotrexato e inmunoglobulinas con la infusión del tratamiento, siguiendo el esquema que se realiza en formas infantiles, si bien no hay casos descritos de tratamiento de esta índole en pacientes adultos.¹² En el caso de que se descarte la existencia de anticuerpos a títulos elevados se recomienda confirmar que se ha ajustado la dosis al peso del paciente. También se recomienda seguir con el tratamiento al menos durante dos años para evidenciar si el paciente continúa con esta tendencia o no.

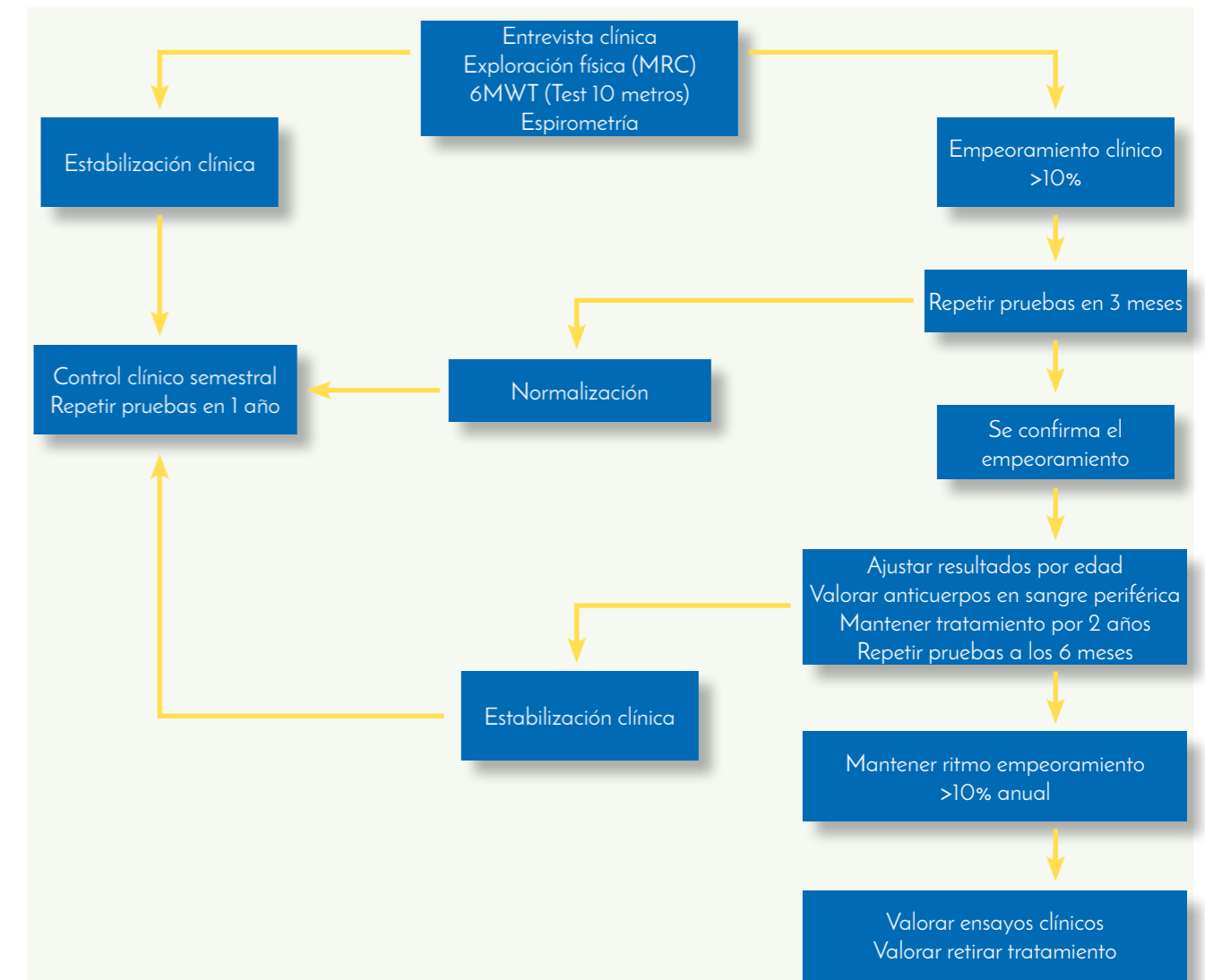


Figura 11. Cómo realizar el seguimiento de un paciente con enfermedad de Pompe del adulto que ya está realizando el tratamiento de forma activa.

• **Pacientes no tratados presintomáticos:**

El seguimiento de los pacientes no tratados presintomáticos varía considerablemente en función de la situación basal de los mismos. En una primera visita, se recomienda realizar una exploración física completa que incluya entrevista clínica, balance muscular (MRC), pruebas funcionales motoras (al menos 6MWT asociado al test del tiempo para caminar 10 metros o timed up&go test), espirometría completa (que incluya CVF en sedestación y decúbito), analítica general, ECG y ecocardiografía. La RM muscular de cuerpo entero con secuencias en T1 nos puede mostrar la existencia de sustitución grasa, lo que indica de forma contundente que el proceso degenerativo se ha iniciado. Los músculos que típicamente se ven afectados en pacientes presintomáticos son: musculatura paraespinal y abdominal, glúteo menor y medio y aductor mayor.¹³

Si todas las pruebas son normales, se recomienda visita anual del paciente. Las pruebas se repetirán en cada una de las visitas. Si existe una variación de más del 10% en los resultados, se recomienda repetir las pruebas en un período de 3 meses para confirmar la tendencia al empeoramiento. Si se confirma, se recomienda iniciar la terapia de sustitución enzimática.⁶

La RM muscular puede repetirse para seguir la evolución de los pacientes, si bien no está claramente establecido el momento en que debe repetirse, no teniendo sentido que se haga con una frecuencia menor a un año entre resonancias.

6. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES TRATADOS CON TERAPIA DE SUSTITUCIÓN ENZIMÁTICA (TSE)

Todos los datos publicados hasta el momento respecto al seguimiento de pacientes con enfermedad de Pompe por períodos prolongados de tiempo, es decir, durante varios años, proceden de estudios abiertos no aleatorizados. Estos estudios proporcionan datos de indudable interés científico, ya que nos informan de cómo evolucionan los pacientes en condiciones reales de tratamiento, pero tienen deficiencias metodológicas, debido fundamentalmente a la falta de estandarización de los métodos de seguimiento.

Se han publicado una serie de estudios abiertos de seguimiento de unos 2-3 años de pacientes con enfermedad de Pompe del adulto que mostraron una mejoría funcional, tanto motora como respiratoria, que se mantenía estable durante el tiempo de seguimiento (Figura 12).¹⁴

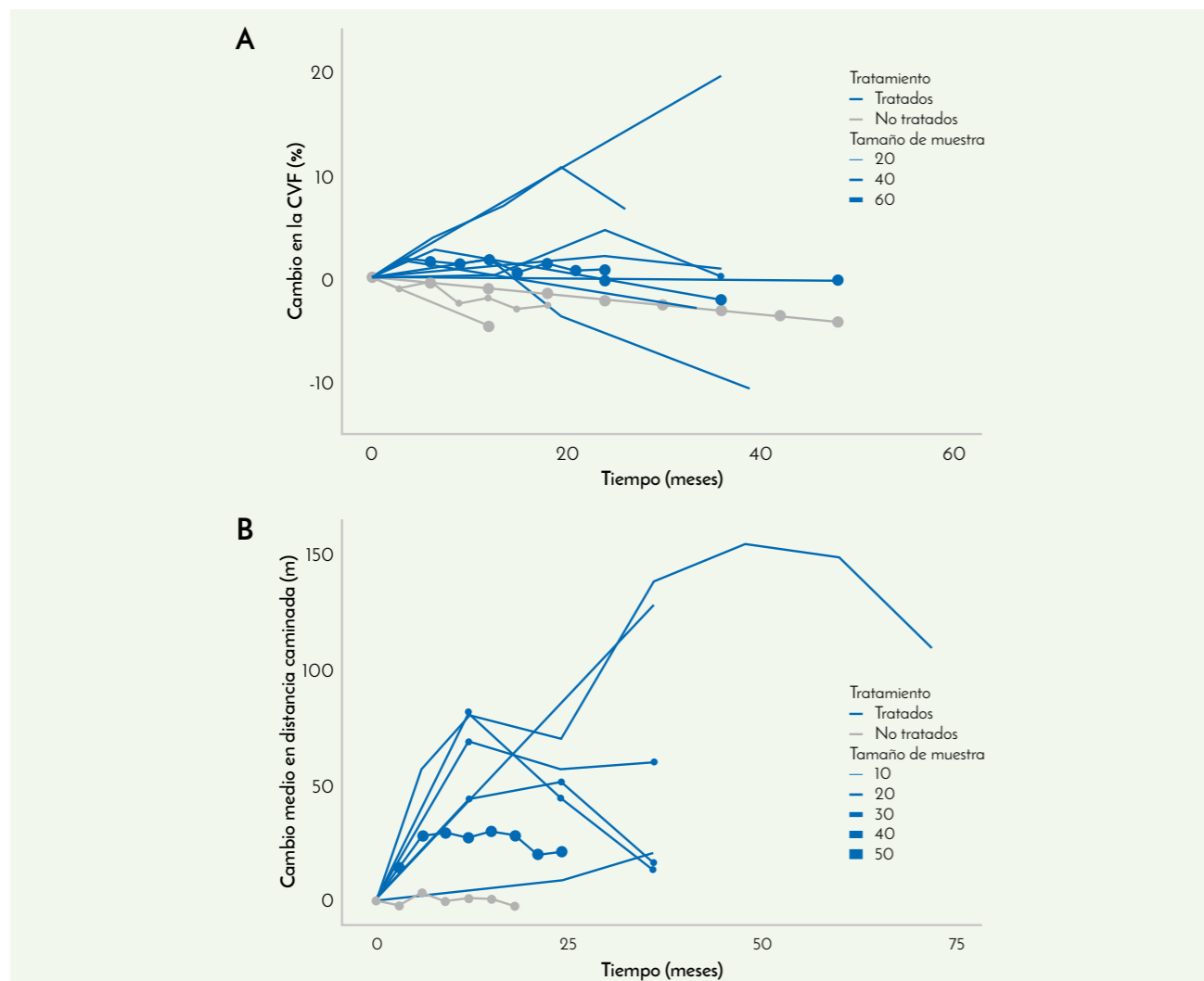


Figura 12. Cambios observados en la capacidad vital forzada (A) y en el test de la marcha de 6 minutos (B) a lo largo del tiempo para pacientes tratados y no tratados. Cada línea representa un estudio independiente. El tamaño de los puntos representa el tamaño aproximado de la muestra en seguimiento (Schoser B, et al. J Neurol 2017¹⁴).

En el año 2017, el grupo holandés liderado por la Dra. van der Ploeg publicó los resultados del seguimiento de un grupo de 88 pacientes tratados por un período medio de 5 años, de los que 45 pacientes habían recibido tratamiento durante más de 5 años, mientras que tan sólo 7 pacientes habían recibido tratamiento durante menos de 1 año.¹⁵

El estudio mostró una mejoría inicial en la función motora de los pacientes durante los 6 primeros meses de tratamiento, valorada mediante la escala de fuerza muscular (MRC) o con la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos (Figura 13), que se mantuvo durante 2 o 3 años de seguimiento, apareciendo un posterior deterioro de la función muscular. A pesar de este deterioro final, existían diferencias significativas entre los resultados observados en los pacientes seguidos y los resultados esperados de pacientes seguidos en la época previa al tratamiento.¹⁵

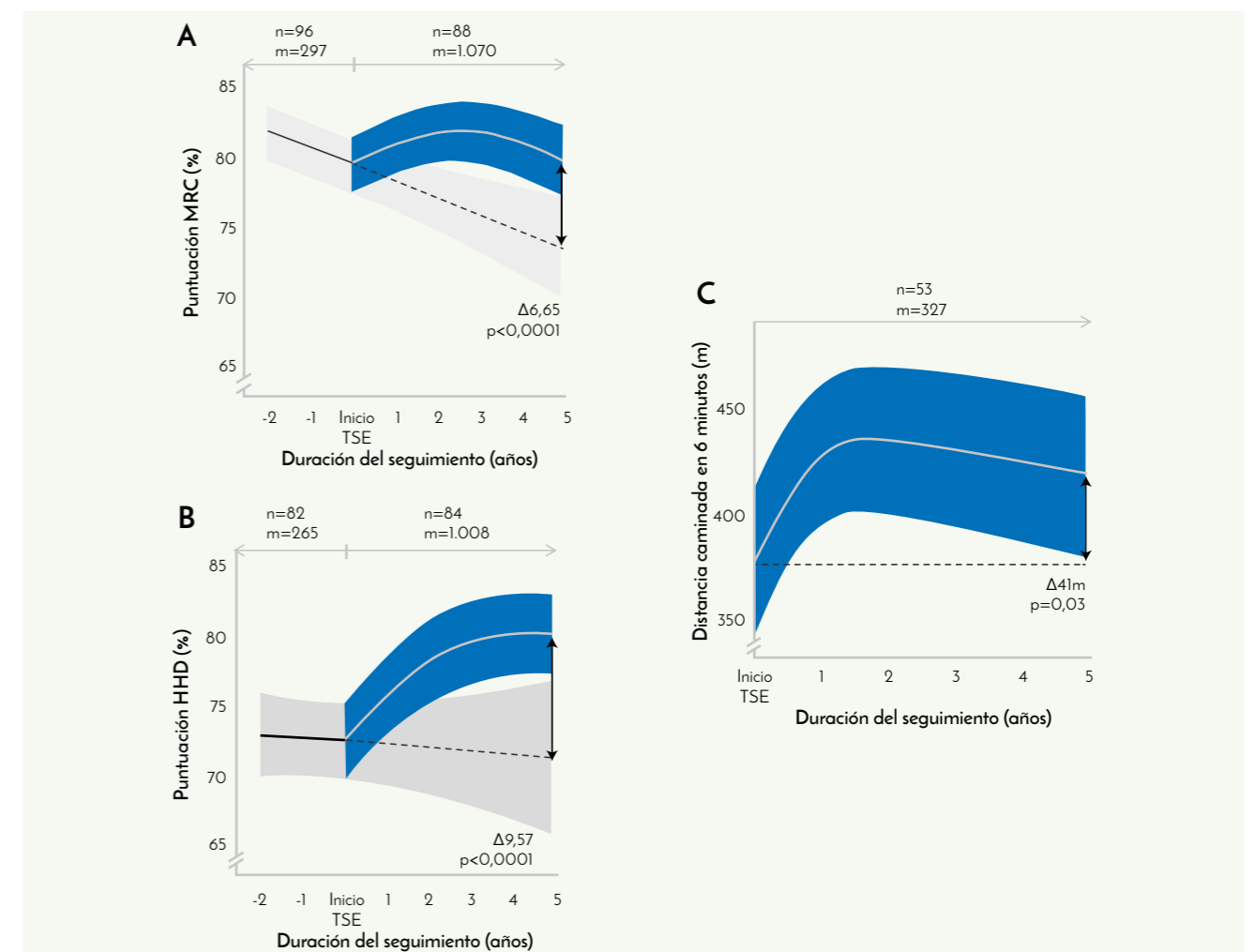


Figura 13. Cambios observados en la función muscular analizada mediante test manual de fuerza muscular (A), test de miometría manual (B) y test de la marcha de 6 minutos (C) (Kuperus E, et al. Neurology 2017¹⁵).

Los datos mostraron que la mayoría de los pacientes seguidos tenían mejores resultados de función motora que al inicio del tratamiento, o a pesar de estar peor que al inicio, tenían mejor función motora que la esperada si no hubiesen recibido tratamiento (Figura 14).¹⁵

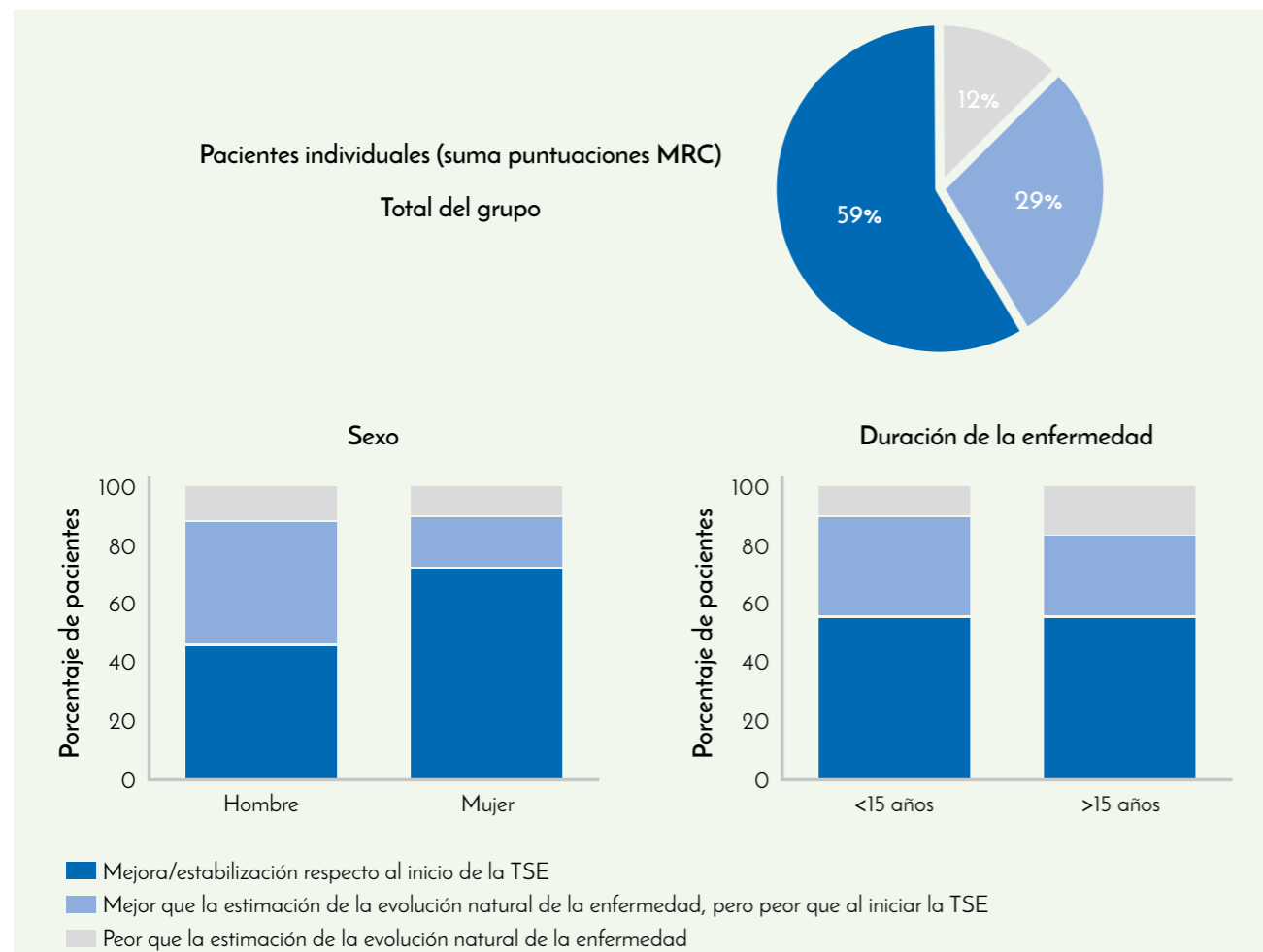


Figura 14. Situación funcional motora de los pacientes con enfermedad de Pompe seguidos en el estudio publicado por el grupo holandés (Kuperus E, et al. Neurology 2017¹⁵).

Los resultados de la función respiratoria mostraron datos similares. Se observó una mejoría funcional, medida mediante espirometría (capacidad vital forzada (CVF) en sedestación y en posición supina, presión espiratoria máxima (PEM), y presión inspiratoria máxima (PIM)), durante los primeros 6 meses de tratamiento, que se mantenía estable por un período de 2-3 años mostrando un leve empeoramiento posterior. Al igual que ocurría con la función motora, la función respiratoria observada al final del seguimiento era mejor que la esperada por los estudios de evolución natural (Figura 15).¹⁵

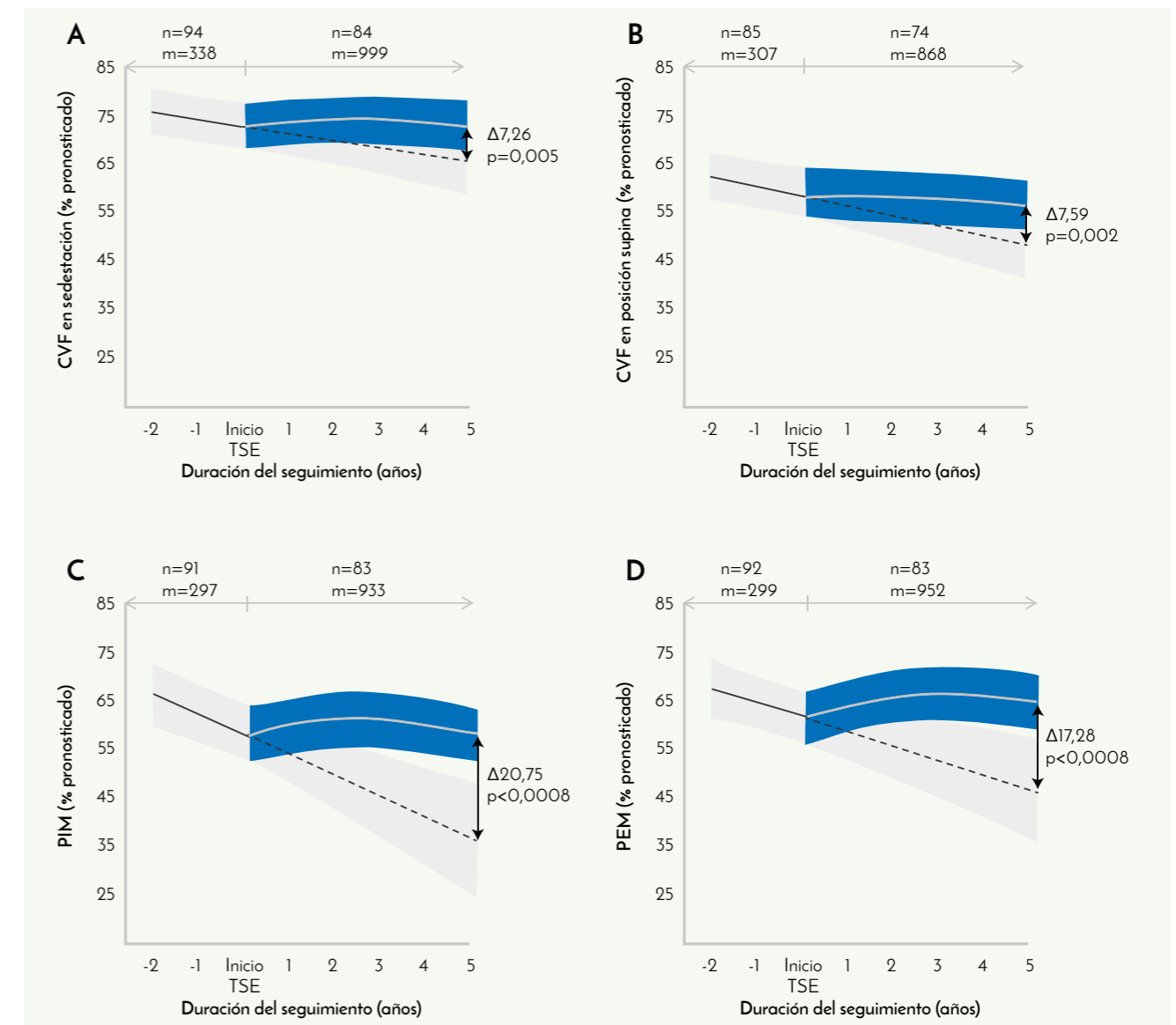


Figura 15. Cambios observados en la función respiratoria analizada mediante capacidad vital forzada en sedestación (A), capacidad vital forzada en posición supina (B), presión inspiratoria máxima (C) y presión espiratoria máxima (D) (Kuperus E, et al. Neurology 2017¹⁵).

Una publicación reciente analiza los datos de función respiratoria de un grupo de 396 pacientes con enfermedad de Pompe del adulto tratados con TSE y seguidos durante un período de cinco años.¹⁶ Los datos se han obtenido del Pompe Registry, que es un registro de pacientes con enfermedad de Pompe activo que recoge datos de forma longitudinal y está financiado y administrado por Sanofi Genzyme. Este estudio confirma los resultados positivos de la TSE sobre la función ventilatoria obtenidos en otras series de pacientes. El principal resultado es que la CVF se mantuvo estable en los pacientes del registro, tanto cuando se analizaban como un solo grupo como cuando se dividían en subgrupos, dependiendo del nivel basal de CVF (Figura 16).

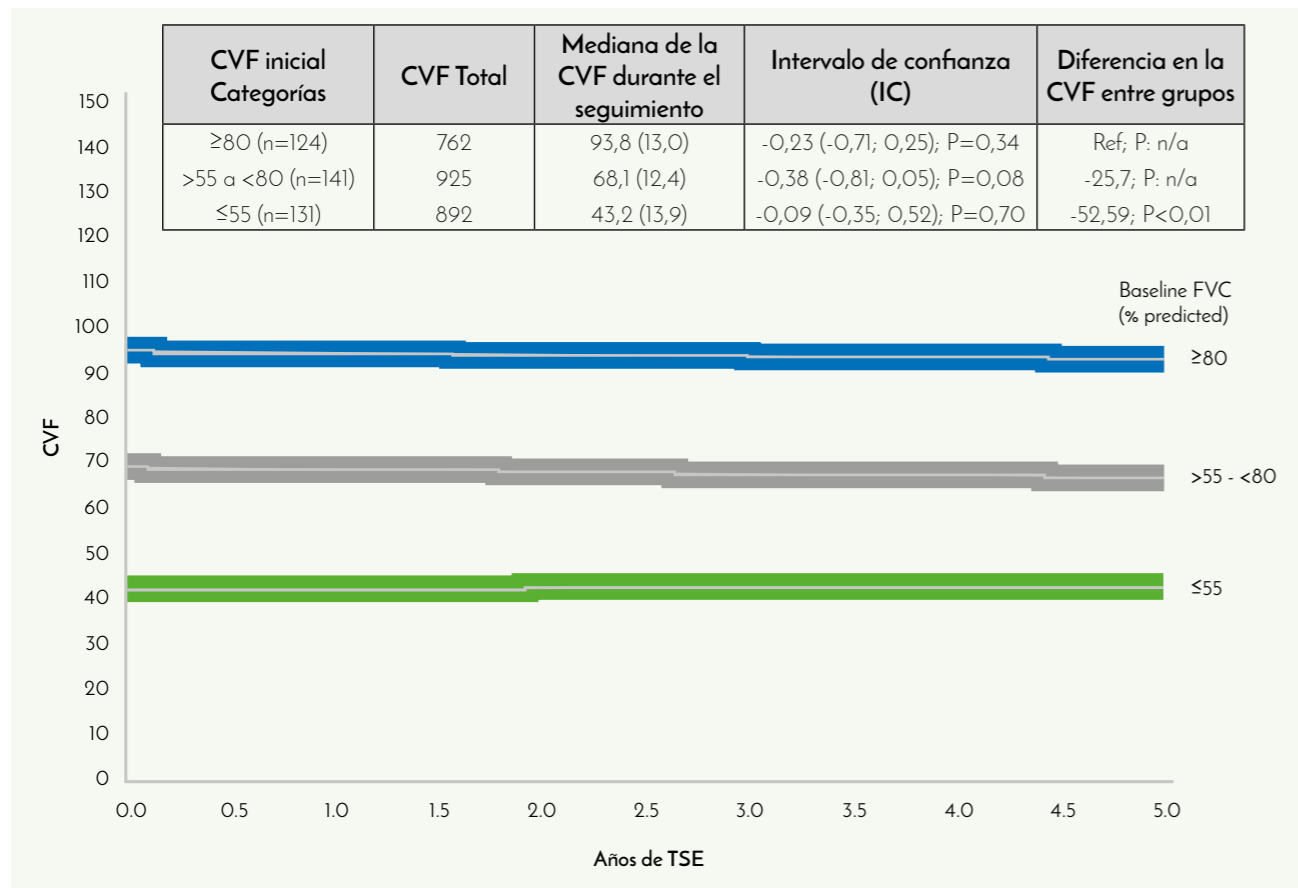


Figura 16. Cambios en la CVF en sedestación en un grupo de 396 pacientes con enfermedad de Pompe del adulto durante un período de seguimiento de 5 años. Los pacientes fueron divididos en 3 subgrupos en función de su CVF basal: ≥80%, >55 a <80% y ≤55%. No se observaron diferencias significativas en la CVF a lo largo del seguimiento en ninguno de los tres subgrupos (Modelo lineal general, $p>0,05$).

Este estudio identificó además que existían diferencias en la evolución de la CVF en función del tiempo desde el diagnóstico al inicio de la TSE. Así, aquellos pacientes que habían empezado el tratamiento en un período de tiempo inferior a 1,7 años tenían una CVF mayor, de media un 3,7%, que aquellos que habían iniciado el tratamiento en un período de tiempo superior a 1,7 años, lo que sugiere un efecto beneficioso del tratamiento temprano sobre la función ventilatoria.

Recientemente se ha publicado un artículo que recoge datos de seguimiento de pacientes con enfermedad de Pompe tratados durante 10 años.¹⁷ Se incluyó un total de 30 pacientes de los que se tenían datos prospectivos de seguimiento. Se pudo observar que existían varios tipos característicos de respuesta a la medicación como se muestra en la figura 17: pacientes en los que existía una mejoría desde el inicio que podía o no estabilizarse, pacientes que se mantenían estables con el tratamiento y pacientes que empeoraban a pesar del tratamiento. Se analizó la función motora y respiratoria mediante el test de los 6MWT y espirometría. Al igual que en los estudios realizados a los 5 años, si bien se demostró que existía un empeoramiento medio en los valores tanto del 6MWT como de la CVF en sedestación, los resultados obtenidos eran significativamente mejores a los que se habrían obtenido si se comparaba la curva de progresión de la enfermedad. El artículo mostraba que un 14% de los pacientes tenían valores de 6MWT y de CVF mejores que

al inicio del tratamiento, un 38% tenía uno de los dos valores (6MWT o CVF en sedestación) mejor que al inicio del tratamiento y en un 48% de los casos, ambos valores, tanto 6MWT como CVF, eran peores que al inicio del tratamiento.

En este estudio dada la gran variabilidad interindividual, una mayoría de pacientes con LOPD se beneficia del tratamiento con TSE, al menos durante los primeros 3 a 5 años de tratamiento, seguido de un lento empeoramiento posterior por la historia natural de la enfermedad.

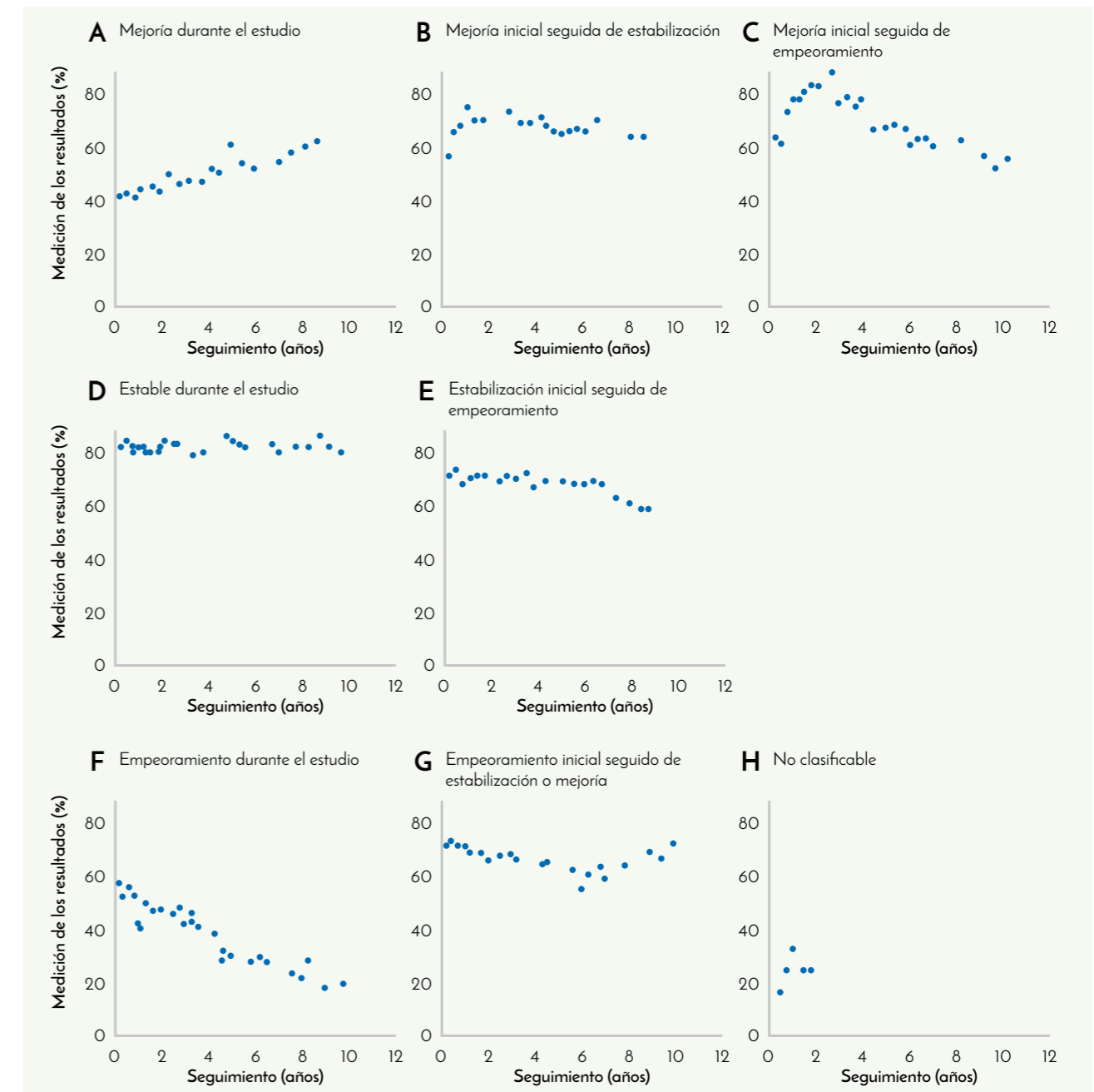


Figura 17. Diferentes patrones de progresión de los pacientes con enfermedad de Pompe del adulto tratados con TSE.¹⁷

REFERENCIAS.

1. Hagemans ML, Winkel LP, van Doorn PA, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*. 2005;128(Pt 3):671-7.
2. Van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2009;19(2):113-7.
3. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve*. 2008;38(4):1236-45.
4. GÜNGÖR D, Kruijshaar ME, Plug I, et al. Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:49.
5. Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar ME, et al. European Pompe Consortium (EPOC). 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014. *Neuromuscul Disord*. 2015;25:674-8.
6. Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, et al. European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol*. 2017;24:768-e3.
7. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol*. 2013;260(4):951-9.
8. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1396-406.
9. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, et al. Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):456-61.
10. Fernández-Simón E, Carrasco-Rozas A, Gallardo E, et al. Study of the effect of anti-rhGAA antibodies at low and intermediate titers in late onset Pompe patients treated with ERT. *Mol Genet Metab*. 2019;128(1-2):129-136.
11. Masat E, Laforêt P, De Antonio M, et al. Long-term exposure to Myozyme results in a decrease of anti-drug antibodies in late-onset Pompe disease patients. *Sci Rep*. 2016;6:36182.
12. Desai AK, Li C, Rosenberg AS, et al. Immunological challenges and approaches to immunomodulation in Pompe disease: a literature review. *Ann Transl Med*. 2019;7(13):285.
13. Figueroa-Bonaparte S, Segovia S, Llauger J, et al. Muscle MRI Findings in Childhood/Adult Onset Pompe Disease Correlate with Muscle Function. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163493.
14. Schoser B, Stewart A, Kanters S, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2017;264:621-30.
15. Kuperus E, Kruijshaar M, Wens S, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: a 5-year prospective study. *Neurology*. 2017;89:2365-2373.
16. Stockton DW, Kishnani P, Van der Ploeg A, et al. Respiratory function during enzyme replacement therapy in lateonset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *Journal of Neurology* 2020.
17. Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, et al. Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology* 2019; 93: 1756-1767.



VER FICHA TÉCNICA
DE MYOZYME®

The Sanofi logo is centered in the lower half of the page. It features the word "sanofi" in a bold, lowercase, sans-serif font. The first dot of the "s" and the dot above the "i" are colored purple, while the rest of the letters are black. The background consists of a dark blue upper section with a pattern of overlapping triangles and lines, and a white lower section with a pattern of overlapping triangles and lines.

sanofi

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Myozyme 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un vial contiene 50 mg de alglucosidasa alfa. Después de la reconstitución, la solución contiene 5 mg de alglucosidasa alfa* por ml y después de la dilución, la concentración varía de 0,5 mg a 4 mg/ml. * La α -glucosidasa ácida humana se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de un cultivo de células de mamíferos procedentes de ovario de hámster chino (CHO). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Polvo para concentrado para solución para perfusión. Polvo blanco a blanquecino. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Myozyme está indicado como terapia enzimática de sustitución (TES) a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (déficit de α -glucosidasa ácida). Myozyme está indicado para pacientes adultos y pediátricos de todas las edades. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con Myozyme deberá ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Pompe u otras enfermedades metabólicas o neuromusculares hereditarias. **Posología.** La pauta posológica recomendada de alglucosidasa alfa es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada 2 semanas. La respuesta del paciente al tratamiento debe evaluarse de forma rutinaria conforme a una evaluación completa de todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. **Pacientes pediátricos y pacientes de edad avanzada.** No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando Myozyme se administre a pacientes pediátricos de todas las edades o pacientes de edad avanzada. **Pacientes con insuficiencia renal o hepática.** No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Myozyme en pacientes con deterioro hepático o renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos grupos de pacientes. **Forma de administración.** Myozyme debe administrarse en perfusión intravenosa. La administración de las perfusiones se debe incrementar progresivamente. Se recomienda que la velocidad inicial de perfusión sea de 1 mg/kg/hora, y que se aumente de forma gradual en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos si no aparecen signos de reacciones asociadas con la perfusión (RAPs) hasta que se alcance una velocidad máxima de 7 mg/kg/hora. Las reacciones asociadas con la perfusión se describen en la sección Reacciones adversas. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Precauciones especiales de eliminación (y otras manipulaciones). **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad (reacción anafiláctica) potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Lista de excipientes cuando la reexposición no sea eficaz (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Trazabilidad.** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Hipersensibilidad/Reacciones anafilácticas.** Se han notificado reacciones anafilácticas graves y potencialmente mortales, incluyendo el shock anafiláctico, en pacientes con enfermedad infantil y de inicio tardío durante las perfusiones de Myozyme (ver sección Reacciones adversas). Dada la posibilidad de aparición de reacciones graves asociadas a la perfusión, se debe disponer de medidas de soporte médico adecuadas, incluyendo un equipo de reanimación cardiopulmonar, al administrar Myozyme. Si se presentan reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad graves, debe considerarse la inmediata interrupción de la perfusión de Myozyme y se iniciará el tratamiento médico adecuado. Deben seguirse los protocolos clínicos actuales para el tratamiento de urgencia de las reacciones anafilácticas. **Reacciones asociadas a la perfusión.** Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con Myozyme en ensayos clínicos de la enfermedad de Pompe infantil y el 28% de los pacientes tratados con Myozyme en un ensayo clínico de enfermedad de Pompe de inicio tardío desarrollaron reacciones asociadas a la perfusión. Las reacciones asociadas a la perfusión se definen como cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante la perfusión o durante las horas siguientes a la misma. Algunas reacciones fueron graves (ver sección Reacciones adversas). En los pacientes con enfermedad infantil tratados con una dosis mayor (40 mg/kg), se observó una tendencia a experimentar más síntomas al desarrollar reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con enfermedad infantil que desarrollan niveles elevados de anticuerpos IgG parecen tener mayor riesgo de desarrollar, más frecuentemente, reacciones asociadas a la perfusión. Los pacientes con una enfermedad aguda (por ejemplo, neumonía, sepsis) en el momento de la perfusión de Myozyme parecen presentar un mayor riesgo de desarrollar reacciones asociadas a la perfusión. Se debe considerar detenidamente el estado clínico del paciente antes de la administración de Myozyme. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados y deben notificarse al titular de la autorización de comercialización todos los casos de reacciones asociadas a la perfusión, reacciones retardadas y posibles reacciones inmunológicas. Los pacientes que han experimentado reacciones asociadas a la perfusión (y, en particular, reacciones anafilácticas) deben tratarse con precaución al volver a administrar Myozyme (ver secciones Contraindicaciones y Reacciones adversas). Los efectos leves y transitorios pueden no requerir tratamiento médico o interrupción de la perfusión. La mayoría de las reacciones se han controlado de forma efectiva mediante la reducción de la velocidad de perfusión, la interrupción temporal de la misma o el pretratamiento, generalmente con antihistamínicos orales, antipiréticos y/o corticosteroides. Las reacciones asociadas a la perfusión pueden producirse en cualquier momento durante la administración de Myozyme o en general hasta 2 horas después, y con mayor probabilidad, con velocidades de perfusión más altas. Los pacientes con un estado avanzado de la enfermedad de Pompe pueden tener la función respiratoria y cardíaca comprometida, lo que puede predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves derivadas de reacciones asociadas a la perfusión. Por tanto, se debe vigilar más estrechamente a estos pacientes durante la administración de Myozyme. **Immunogenicidad.** En los ensayos clínicos, la mayoría de pacientes desarrollaron anticuerpos de IgG a la alglucosidasa alfa, generalmente en los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se espera que la seroconversión se produzca en la mayoría de los pacientes tratados con Myozyme. En los pacientes con enfermedad de inicio en la infancia tratados con una dosis mayor (40 mg/kg), se observó una tendencia a desarrollar niveles elevados de anticuerpos IgG. No parece que haya una correlación entre la aparición de las reacciones asociadas a la perfusión y el tiempo de formación de anticuerpos IgG. Un número limitado de los pacientes evaluados positivos a IgG dio resultado positivo a los efectos inhibidores en las pruebas *in vitro*. Debido a que es una enfermedad rara y a la limitada experiencia con que se cuenta hasta la fecha, actualmente no está totalmente establecido el efecto de la formación de anticuerpos IgG sobre la seguridad y la eficacia. La probabilidad de un resultado desfavorable y de desarrollar niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG parece mayor entre los pacientes negativos para CRIM (pacientes negativos para material inmunológico con reactividad cruzada en los que no se detectó proteína GAA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot") que entre los pacientes positivos para CRIM en los que se detectó la proteína GAA endógena mediante análisis por la técnica de "Western blot" y/o se predijo en función del genotipo. No obstante, también se pueden observar niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG en algunos pacientes positivos para CRIM. Se cree que la causa del resultado clínico desfavorable y el desarrollo de niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG es multifactorial. Los niveles de anticuerpos IgG deberían ser controlados regularmente. En los pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad también se pueden analizar los niveles de anticuerpos IgE frente a alglucosidasa alfa y de otros mediadores de la anafilaxia. Los pacientes que desarrollan anticuerpos IgE frente a la alglucosidasa alfa parecen tener mayor riesgo de aparición de reacciones asociadas a la perfusión cuando se vuelve a administrar Myozyme (ver sección Reacciones adversas). En consecuencia, estos pacientes deben ser controlados más estrechamente durante la administración de Myozyme. Algunos pacientes IgE positivos fueron reexpuestos con éxito a Myozyme empleando una velocidad de perfusión más lenta a dosis iniciales más bajas y han continuado recibiendo Myozyme bajo estrecha supervisión clínica. **Reacciones inmunomediadas.** Se han notificado reacciones cutáneas extensas, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con alglucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas (ver sección Reacciones adversas). Se observó síndrome nefrótico en algunos pacientes con enfermedad de Pompe tratados con alglucosidasa alfa y que presentaban con niveles elevados de anticuerpos IgG (\geq

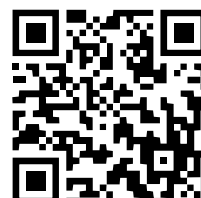
102.400) (ver sección Reacciones adversas). En estos pacientes la biopsia renal mostró depósito de inmunocomplejos. Los pacientes mejoraron después de interrumpir el tratamiento. Por tanto, se recomienda realizar análisis de orina periódicos a los pacientes que presenten niveles elevados de anticuerpos IgG. Se debe monitorizar a los pacientes durante el tratamiento con alglucosidasa alfa para los signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por el sistema inmunitario que afecten a la piel y otros órganos. En caso de que se produzcan reacciones inmunitarias, se debe considerar la interrupción de la administración de alglucosidasa alfa e iniciar un tratamiento médico adecuado. Los riesgos y beneficios de una nueva administración de alglucosidasa alfa tras una reacción inmunológica deben ser considerados. En algunos pacientes se ha logrado reiniciar con éxito el tratamiento y han continuado recibiendo alglucosidasa alfa bajo una estrecha supervisión clínica. **Immunomodulación.** Los datos de inmunogenicidad de los ensayos clínicos y la literatura publicada en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD, por sus siglas en inglés) negativos para CRIM sugieren que la administración de la pauta posológica de inducción de la tolerancia inmune (ITI) administrada a pacientes sin tratamiento previo con alglucosidasa alfa (ITI profiláctica) puede ser eficaz para prevenir o reducir el desarrollo de niveles elevados y sostenidos de anticuerpos (HSAT, por sus siglas en inglés) contra la alglucosidasa alfa. Los datos de un número pequeño de pacientes con HSAT, con o sin actividad inhibitoria, mostraron un efecto de tratamiento ITI limitado. Se observaron mejores respuestas al tratamiento en pacientes más jóvenes con enfermedad menos avanzada que recibieron ITI profiláctica antes del desarrollo de HSAT, lo que sugiere que el inicio temprano de ITI puede dar lugar a mejores resultados clínicos. Se puede necesitar que las pautas posológicas de ITI se adapten a las necesidades individuales del paciente. Los pacientes con enfermedad de Pompe presentan riesgo de infecciones respiratorias debido a los efectos progresivos de la enfermedad sobre los músculos respiratorios. Los pacientes con enfermedad de Pompe tratados con agentes inmunosupresores pueden tener además un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves, por lo que se recomienda vigilancia. Se han observado infecciones respiratorias mortales y potencialmente mortales en algunos de estos pacientes. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se han realizado estudios sobre interacciones. Como se trata de una proteína recombinante humana, es improbable que con alglucosidasa alfa se den interacciones fármaco-fármaco mediadas por el citocromo P450. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No hay datos sobre el uso de la alglucosidasa alfa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Myozyme no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. **Lactancia.** Es posible que la alglucosidasa alfa se excrete en la leche materna. Como no se dispone de datos sobre los efectos producidos en los recién nacidos expuestos al fármaco a través de la leche materna, se recomienda interrumpir la lactancia cuando se utilice Myozyme. **Fertilidad.** No existen datos clínicos acerca de los efectos de la alglucosidasa alfa en la fertilidad. Los datos preclínicos no revelaron ningún hallazgo significativo adverso. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado que se han notificado mareos como reacción asociada a la perfusión, es posible que la capacidad para conducir y utilizar máquinas pudiera verse afectada el día que se realice la perfusión. **Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** **Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia.** En ensayos clínicos, se trató con Myozyme a 39 pacientes con enfermedad de Pompe infantil durante más de tres años (168 semanas, con una media de 121 semanas). Las reacciones adversas notificadas en al menos 2 pacientes se indican en la Tabla 1, según el sistema de clasificación de órganos. Las reacciones adversas fueron principalmente de intensidad leve a moderada, y casi todas se produjeron durante la perfusión o durante las 2 horas siguientes a la misma (reacciones asociadas a la perfusión). Las reacciones graves asociadas a la perfusión que se han notificado son urticaria, estertores, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, broncoespasmo, taquipnea, edema periorbital e hipertensión. **Enfermedad de Pompe de inicio tardío.** En un estudio controlado con placebo de 78 semanas de duración, 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, con edades comprendidas entre 10 y 70 años, recibieron tratamiento con Myozyme o placebo asignado aleatoriamente en una relación 2:1. En general, el número de pacientes que experimentaron reacciones adversas y reacciones adversas graves fue comparable entre los dos grupos. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron las reacciones asociadas a la perfusión, apareciendo en un número ligeramente superior de pacientes del grupo de Myozyme que del grupo placebo (28% frente al 23%). La mayoría de estas reacciones no fueron graves pero sí de intensidad leve a moderada y se resolvieron espontáneamente. Las reacciones adversas notificadas en al menos 2 pacientes se recogen en la Tabla 1. Las reacciones adversas graves notificadas en 4 pacientes tratados con Myozyme fueron: angioedema, malestar torácico, opresión en la garganta, dolor de pecho no cardíaco y taquicardia supraventricular. Las reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE. **Tabla de reacciones adversas.** **Tabla 1: Reacciones adversas (notificadas en al menos 2 pacientes) y reacciones adversas notificadas en el entorno post-comercialización, los programas de acceso expandido y los ensayos clínicos no controlados, según la Clasificación de Órganos del Sistema y presentadas según las categorías de frecuencia: muy frecuente (\geq 1/10), frecuente (\geq 1/100 a $<$ 1/10), poco frecuente (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100), raras veces (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000), muy raras veces (\geq 1/10.000) y no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Debido a la pequeña población de pacientes, una reacción adversa notificada en 2 pacientes se clasifica como frecuente. Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones se presentan en orden de gravedad decreciente. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** Un pequeño número de pacientes ($<$ 1%) en ensayos clínicos y en el ámbito comercial desarrollaron shock anafiláctico y/o parada cardíaca durante la perfusión de Myozyme que requirieron medidas de reanimación. Las reacciones generalmente se produjeron poco después del inicio de la perfusión. Los pacientes presentaban un conjunto de signos y síntomas principalmente respiratorios, cardiovasculares, edematosos y/o cutáneos en cuanto a naturaleza (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). En algunos pacientes tratados con alglucosidasa alfa se han observado reacciones recurrentes consistentes en enfermedad pseudogripal o en una combinación de acontecimientos como fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, dolor o fatiga que se producen después de la perfusión y duran normalmente unos pocos días. La mayoría de los pacientes fueron expuestos nuevamente y de forma satisfactoria a alglucosidasa alfa utilizando dosis más bajas y/o pretratamiento con fármacos antiinflamatorios y/o corticosteroides y continuaron recibiendo tratamiento bajo estricta supervisión clínica. Los pacientes con reacciones adversas asociadas a la perfusión consideradas de moderadas a graves o recurrentes han sido evaluados para determinar la existencia de anticuerpos IgE frente a alglucosidasa alfa; algunos pacientes dieron un resultado positivo, incluyendo algunos pacientes que presentaron una reacción anafiláctica. Se ha notificado síndrome nefrótico, así como reacciones cutáneas extensas, posiblemente inmunitarias, con el tratamiento con alglucosidasa alfa, incluidas lesiones cutáneas necrosantes y ulcerosas (ver sección Advertencias y precauciones de empleo). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Sobredosis.** No hay experiencia en casos de sobredosis de alglucosidasa alfa. En los ensayos clínicos se utilizaron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Manitol (E421). Dihidrogeno fosfato sódico monohidratado (E339). Fosfato disódico heptahidratado (E339). Polisorbato 80 (E433). **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de incompatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. **Periodo de validez.** 3 años. Después de la dilución, se recomienda utilizar inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física durante 24 horas, si se mantiene a una temperatura de entre 2°C y 8°C y se conserva en un lugar protegido de la luz. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección Periodo de validez.**

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa (Nivel de término preferente)		Reacciones adversas adicionales ⁴
		Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia ¹	Enfermedad de Pompe de inicio tardío ²	Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia y tardío
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente		Hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Agitación		
	No conocida			Agitación, Inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Temblores	Mareos, Parestesia, Cefalea ³	
	No conocida			Temblores, Cefalea
Trastornos oculares	No conocida			Conjuntivitis
Trastornos cardíacos	Muy frecuente	Taquicardia		
	Frecuente	Cianosis		
	No conocida			Parada cardíaca, Bradicardia, Taquicardia, Cianosis
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Sofofos		
	Frecuente	Hipertensión, Palidez	Sofofos	
	No conocida			Hipertensión, Hipotensión, Vasoconstricción, Palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Taquipnea, Tos		
	Frecuente		Opresión en la garganta	
	No conocida			Parada respiratoria, Apnea, Dificultad respiratoria, Broncoespasmo, Sibilancia, Edema faríngeo, Disnea, Taquipnea, Opresión en la garganta, Estridor, Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Vómitos		
	Frecuente	Arcadas, Náuseas	Diarrea, Vómitos, Náuseas ³	
	No conocida			Dolor abdominal, Arcadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Urticaria, Erupción cutánea		
	Frecuente	Eritema, Erupción maculopapular, Erupción macular, Erupción papular, Prurito	Urticaria, Erupción papular, Prurito, Hiperhidrosis	
	No conocida			Edema periorbital, Livedo reticularis, Lagrimeo aumentado, Erupción, Eritema, Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente		Espasmos musculares, Sacudidas musculares, Mialgia	
	No conocida			Artralgia
Trastornos renales y urinarios	No conocida			Síndrome nefrótico, Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Pirexia		
	Frecuente	Irritabilidad, Escalofríos	Pirexia, Malestar en el pecho, Edema periférico, Hinchazón local, Fatiga ³ , Sensación de calor	
	No conocida			Dolor torácico, Edema facial, Sensación de calor, Pirexia, Escalofríos, Malestar torácico, Irritabilidad, Frialdad periférica, Dolor en el lugar de perfusión, Reacción en el lugar de perfusión, Inflamación en el lugar de la perfusión, Induración en el lugar de la perfusión, Extravasación en el lugar de la perfusión
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Saturación de oxígeno disminuida		
	Frecuente	Frecuencia cardíaca aumentada, Presión arterial aumentada, Temperatura corporal elevada	Presión arterial aumentada	
	No conocida			Saturación de oxígeno disminuida, Frecuencia cardíaca aumentada

¹ Reacciones notificadas en 39 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia de 2 ensayos clínicos. ² Reacciones notificadas en 60 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío en un ensayo clínico controlado frente a placebo. ³ Reacciones notificadas más frecuentemente en el grupo placebo que en el grupo de Myozyme en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío. ⁴ Reacciones adversas adicionales en la postcomercialización, los programas de acceso expandido y los ensayos clínicos no controlados.

Naturaleza y contenido del envase. 50 mg de polvo en un vial (viales de vidrio de Tipo I) con un tapón (butilo silicizado) y un precinto (aluminio) con un capuchón (plástico). Se presenta en envases de 1 vial. **Precauciones especiales de eliminación (y otras manipulaciones).** Myozyme debe reconstituirse con agua para preparaciones inyectables, diluirse en una solución de cloruro sódico para inyección que contenga 9 mg/ml (0,9%) y administrarse mediante perfusión intravenosa. La reconstitución y la dilución se deben realizar de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente respecto a las normas de asepsia. Debido a la naturaleza proteínica del producto, se puede producir la formación de partículas en la solución reconstituida y en las bolsas de infusión final. Por lo tanto, para la administración, se debe usar un filtro en línea de 0,2 micras con baja unión de proteínas plasmáticas. Se demostró que el uso de un filtro en línea de 0,2 micras elimina las partículas visibles y no tiene como resultado una pérdida aparente de proteínas o de actividad. Calcule el número de viales necesarios para la reconstitución en función de la pauta posológica de cada paciente (mg/kg) y saque los viales necesarios de la nevera para que se establezcan a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Cada vial de Myozyme es para un solo uso. **Utilice una técnica aséptica. Reconstitución.** Reconstituya cada vial de Myozyme de 50 mg con 10,3 ml de agua para preparaciones inyectables. Añada el agua para preparaciones inyectables lentamente mediante goteo por el lado del vial y no directamente en el polvo liofilizado. Incline cada vial con cuidado y hágalo girar suavemente. No invierta, gire violentamente ni agite el vial. El volumen, una vez reconstituido, es de 10,5 ml con un contenido de 5 mg/ml, y la solución tiene una apariencia transparente, de incolora a amarillo pálido que pudiera contener partículas en forma de hebras finas y blancas o fibras traslúcidas. Haga una inspección inmediata de los viales reconstituídos para comprobar si la solución contiene partículas y si ha habido cambio de color. No utilice el vial si, al hacer la inspección inmediata, observa partículas extrañas distintas a las descritas anteriormente, o si la solución cambia de color. El pH de la solución reconstituida es aproximadamente de 6,2. Después de la reconstitución, se recomienda **diluir inmediatamente** los viales (ver abajo). **Dilución.** Al hacer la reconstitución como se indica anteriormente, la solución reconstituida en el vial contiene 5 mg de alglucosidasa alfa por ml. El volumen reconstituido permite una extracción precisa de 10,0 ml (igual a 50 mg) de cada vial. La dilución posterior de la solución debe realizarse de la siguiente manera: extraiga la solución reconstituida lentamente de cada vial hasta que se obtenga el volumen para la dosis del paciente. La concentración final recomendada de alglucosidasa en las bolsas de infusión oscila entre 0,5 mg/ml y 4 mg/ml. Retire el aire contenido en la bolsa de infusión. Retire también un volumen equivalente de solución para inyección de cloruro sódico que contenga 9 mg/ml (0,9%), que se reemplazará con el Myozyme reconstituido. Inyecte poco a poco el Myozyme reconstituido directamente en la solución para inyección de cloruro sódico que contenga 9 mg/ml (0,9%). Remueva cuidadosamente la bolsa de infusión para mezclar la solución diluida. No sacuda ni agite la bolsa de infusión. La solución para

perfusión final se debe administrar inmediatamente después de la preparación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Genzyme Europe B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Países Bajos. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/06/333/001-003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 29 Marzo 2006. Fecha de la última renovación: 29 Marzo 2011. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2020. **Representante local:** sanofi-aventis, S.A. C/ Josep Pla, nº 2 - 08019 Barcelona (España). La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Myozyme 50 mg polvo concentrado para solución para perfusión – 1 vial (CN 654213.2): PVP: 580,91 €, PVP IVA: 604,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR.*



CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.