

# Myozyme<sup>®</sup>

(alglucosidasa alfa)

Información de seguridad para profesionales sanitarios  
sobre los riesgos asociados a la administración de  
Myozyme<sup>®</sup>, el manejo de los riesgos clínicos y las  
pruebas inmunológicas

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y  
Productos Sanitarios (AEMPS) febrero 2016

Disponible en la web de la AEMPS [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

## TABLA DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN.....	5
1. Descripción de los riesgos asociados a Myozyme.....	7
1.1. Reacciones asociadas a la perfusión, como las reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas.....	7
1.2. Reacciones inmunomediadas.....	8
1.3. Inmunogenicidad.....	9
1.3.1. Anticuerpos IgG anti-rhGAA, como los anticuerpos inhibitorios.....	9
1.3.2. Anticuerpos IgE anti-rhGAA.....	10
1.4. Riesgo asociado a la inmunomodulación concomitante.....	10
1.5. Insuficiencia cardiorrespiratoria aguda asociada a sobrecarga de líquido.....	10
2. Tratamiento clínico de los riesgos relevantes (2,8–14).....	12
2.1. Etapa previa a la perfusión.....	12
2.2. Etapa de perfusión de Myozyme.....	12
2.2.1. Velocidad de perfusión recomendada.....	12
2.2.2. Reacciones leves o moderadas (2,8,9).....	13
2.2.3. Reacciones graves: reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas, incluido el choque anafiláctico y la reacción de hipersensibilidad mediada por IgE (9,10,14).....	15
2.3. Observación tras la perfusión.....	17
3. Pruebas.....	18
3.1. Descripción (Tabla 4).....	18
3.1.1. Programa de inmunovigilancia: pruebas de anticuerpos IgG, incluidos anticuerpos inhibidores.....	18
3.1.2. Pruebas de inmunología para la determinación de reacciones a la perfusión: IgE, activación del complemento y pruebas de triptasa sérica.....	19
3.1.3. Pruebas cutáneas (11,12).....	19
3.1.4. Pruebas de inmunocomplejos circulantes.....	20
3.2. Procedimiento para la prueba.....	22
4. Notificación de sospechas de reacciones.....	24
5. Registro de la Enfermedad de Pompe.....	25
6. Referencias bibliográficas.....	26

## ABREVIATURAS

AA	acontecimiento adverso
ALT	alanina aminotransferasa
AST	aspartato aminotransferasa
ICC	inmunocomplejos circulantes
CK	creatina-cinasa
CRIM	Cross Reactive Immunologic Material (material inmunológico con reactividad cruzada)
TSE	terapia de sustitución enzimática
GAA	$\alpha$ -glucosidasa ácida
GPE	Global Pharmacovigilance and Epidemiology
RAP	reacción asociada a la perfusión
i. v.	Intravenoso
rhGAA	$\alpha$ -glucosidasa ácida recombinante humana

## RESUMEN

### Objetivo del material informativo sobre seguridad

El objetivo de este material consiste en proporcionar información importante a los profesionales sanitarios sobre los riesgos asociados al uso de este medicamento en pacientes con enfermedad de Pompe. Los médicos prescriptores deben poner este material a disposición de los demás profesionales sanitarios implicados en el tratamiento de la enfermedad según convenga (farmacéuticos, médicos no especialistas, alergólogos y enfermeras). Con ello, se pretende:

1. Minimizar los riesgos conocidos asociados al tratamiento con Myozyme.
2. Informar a los profesionales sanitarios en el manejo clínico de estos riesgos.
3. Informar a los profesionales sanitarios a la hora de realizar pruebas inmunológicas que ayudarán a una mejor caracterización de los posibles mecanismos de las reacciones asociadas a la perfusión (RAP) y las reacciones de hipersensibilidad.

El material informativo sobre seguridad también ofrece recomendaciones e instrucciones para la obtención, el procesamiento y el envío de muestras para pruebas inmunológicas, sin ningún cargo.

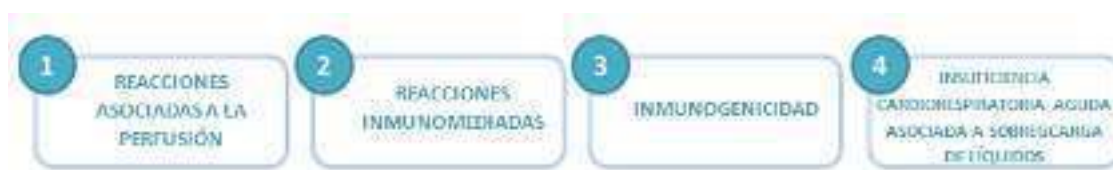
### Myozyme y la enfermedad de Pompe

La enfermedad de Pompe es una enfermedad de depósito lisosomal causada por un déficit de  $\alpha$ -glucosidasa ácida (GAA), una enzima que degrada el glucógeno lisosomal dando lugar a glucosa. El déficit de GAA causa la acumulación de glucógeno y, finalmente, la rotura de los lisosomas, lo que provoca disfunción celular en muchos tejidos del organismo, especialmente las fibras musculares.

Myozyme contiene el principio activo  $\alpha$ -glucosidasa alfa ( $\alpha$ -glucosidasa ácida recombinante humana [rhGAA]). Myozyme está indicado para la terapia de sustitución enzimática (TSE) a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (déficit de  $\alpha$ -glucosidasa ácida). Myozyme está indicado para su uso en pacientes adultos y pediátricos de todas las edades. La pauta posológica recomendada de Myozyme es de 20 mg/kg de peso corporal, administrado una vez cada 2 semanas.

### Descripción de los riesgos relevantes

Se han identificado los siguientes riesgos relevantes asociados a la administración de Myozyme (consultar el apartado 1):



El material informativo sobre seguridad incluye una descripción completa de los riesgos relevantes asociados a la perfusión de Myozyme, además de recomendaciones sobre el tratamiento de las reacciones adversas (consultar el apartado 2).

### **Pruebas inmunológicas**

Se ha establecido un programa de inmunovigilancia postcomercialización para Myozyme por parte de la compañía Sanofi Genzyme con el fin de determinar el grado de formación de anticuerpos con Myozyme y su repercusión clínica, si existe (consultar el apartado 3.1.).

- Se recomienda encarecidamente obtener una muestra de suero en el momento basal antes de la primera perfusión.
- Se recomienda realizar un seguimiento de los niveles de anticuerpos IgG de los pacientes de forma periódica (consultar la ficha técnica del producto para obtener más información sobre la monitorización rutinaria de IgG).
- Se anima encarecidamente a los médicos responsables del tratamiento a obtener muestras para pruebas de IgE, activación del complemento y triptasa en los pacientes que experimentan RAP de moderadas a graves, o recurrentes que puedan ser indicativas de reacciones de hipersensibilidad.

El material informativo de seguridad proporciona recomendaciones e instrucciones completas sobre el acceso a kits de recogida de muestras para facilitar la obtención, el procesamiento, el empaquetado y el envío de la muestra de sangre al servicio de inmunología clínica de Sanofi Genzyme. Este servicio es gratuito (consultar el apartado 3.2.).

Póngase en contacto con su contacto local de Sanofi Genzyme o con el departamento médico de Sanofi Genzyme ([ES-GNZ-Departamento-Medico@sanofi.com](mailto:ES-GNZ-Departamento-Medico@sanofi.com)) si tiene preguntas relativas a los kits de recogida de muestras de anticuerpos u otras preguntas relacionadas con las pruebas para Myozyme.

# 1. Descripción de los riesgos asociados a Myozyme

Entre los riesgos relevantes que presenta el tratamiento con Myozyme (alglucosidasa alfa) se incluyen la aparición de RAP —como hipersensibilidad y shock anafiláctico potencialmente mortal y/o paro cardíaco—, reacciones inmunomediadas, respuesta inmunitaria e insuficiencia cardiorrespiratoria aguda asociada a la sobrecarga de líquido.

## 1.1. Reacciones asociadas a la perfusión, como las reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas

Una RAP se define como cualquier acontecimiento adverso (AA) que ocurre durante la perfusión o durante las horas siguientes a la misma, y cuya causa se considera posiblemente relacionada con la administración del producto (Myozyme). Los acontecimientos relacionados que se producen después del periodo post-perfusión pueden considerarse RAP según el criterio del notificador. No se conoce en profundidad el mecanismo exacto de las RAP. En la Tabla 1 se muestra una lista de mecanismos potenciales (1,2):

**Tabla 1. Mecanismos potenciales de las RAP, como las reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas**

- Mediados por IgE
- Mediados por IgG con activación del complemento
- Liberación de citocinas con mecanismo poco claro
- Mecanismo inmunogénico inespecífico
- Estimulación directa de mastocitos por parte de fármacos con liberación de histamina

En los ensayos clínicos, las RAP aparecieron en aproximadamente el 50 % de los pacientes con enfermedad de inicio en la infancia tratados con Myozyme (durante un periodo de 52 semanas) y en el 28 % de los pacientes con enfermedad de inicio tardío (durante un periodo de 18 meses). La aparición de RAP es inesperada dada la presentación clínica de las respuestas inmunogénicas a proteínas humanas recombinantes. Mientras que la mayoría de las reacciones se consideraron de leves a moderadas, algunas fueron graves. Algunos de los pacientes que recibieron una perfusión de Myozyme durante los ensayos clínicos o una vez comercializado sufrieron shock anafiláctico y/o parada cardíaca que requirió medidas de soporte vital. Por lo general, las reacciones se produjeron poco después de iniciar la perfusión. Los pacientes presentaron diversos signos y síntomas, principalmente de naturaleza respiratoria, cardiovascular, edematosa y/o cutánea (Tabla 2).

**Tabla 2. Signos y síntomas observados en las reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas**

Respiratorios	Cardiovasculares	Cutáneos	Sistema nervioso	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
broncoespasmo sibilancias parada respiratoria dificultad respiratoria apnea estridor disnea disminución de la saturación de oxígeno opresión en la garganta	parada cardíaca hipotensión bradicardia taquicardia cianosis vasoconstricción palidez rubefacción hipertensión	urticaria erupción eritema hiperhidrosis	mareos inquietud cefalea parestesia	fiebre náuseas frialdad periférica sensación de calor malestar torácico dolor torácico edema facial edema periférico angioedema

Además, en algunos pacientes tratados con Myozyme se han observado reacciones recurrentes, como enfermedad tipo gripal o una combinación de acontecimientos —como fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, dolor o fatiga—, después de la perfusión y generalmente con una duración de unos pocos días.

Los pacientes que han experimentado RAP (y en particular reacciones anafilácticas) deben tratarse con precaución al reanudar la administración de Myozyme. Para obtener más información y recomendaciones sobre el manejo de la perfusión, consulte el apartado 2. Para obtener más información sobre la preparación, administración y conservación de Myozyme consulte los apéndices 1, 2 y 3, respectivamente.

En la Tabla 3 se presenta una lista de pacientes con mayor riesgo de experimentar complicaciones asociadas a las RAP.

**Tabla 3. Pacientes con mayor riesgo de experimentar complicaciones asociadas a las RAP**



## 1.2. Reacciones inmunomediadas

En algunos pacientes tratados con Myozyme se han notificado reacciones inmunomediadas cutáneas y sistémicas graves (de  $<1/100$  a  $\geq 1/1000$ ). El mecanismo potencial de las reacciones inmunomediadas consiste en el depósito de inmunocomplejos circulantes de tamaño medio en los tejidos y el endotelio vascular dando lugar a inflamación y resultando en un abanico heterogéneo de signos y síntomas clínicos, como glomerulonefritis, hematuria, proteinuria, exantema papular, erupciones purpúricas, artritis, serositis y vasculitis (3,4).

Las reacciones son autolimitantes y suelen aparecer entre 7 y 10 días después de la perfusión del antígeno, empezando con algunos síntomas de tipo gripal generales: fiebre, mialgia, artralgia y exantema. La recuperación clínica suele observarse entre 7 y 28 días después.

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluidas lesiones cutáneas ulcerativas y necrosantes, posiblemente inmunomediadas, con Myozyme. La biopsia cutánea de un paciente demostró la presencia de depósitos de anticuerpos anti-rhGAA en la lesión.

Se han observado reacciones inmunomediadas sistémicas, incluidas posibles reacciones mediadas por inmunocomplejos (de tipo III), con Myozyme. Estas reacciones se produjeron entre varias semanas y 3 años después del inicio de las infusiones de Myozyme.

Se observó síndrome nefrótico en unos pocos pacientes con enfermedad de Pompe tratados con Myozyme y con títulos elevados de anticuerpos IgG ( $\geq 102\ 400$ ). En estos pacientes, la biopsia renal mostró depósitos de inmunocomplejos. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento.

Se debe controlar a los pacientes en caso que presenten reacciones sistémicas inmunomediadas. Si se producen reacciones inmunomediadas, debe considerarse la interrupción de la administración de Myozyme y el inicio del tratamiento médico apropiado. Deben tenerse en cuenta los riesgos y beneficios de la reanudación de Myozyme tras una reacción inmunomediada. Algunos pacientes han sido sometidos de nuevo a pruebas de provocación con resultados satisfactorios y han seguido recibiendo Myozyme bajo estrecha supervisión clínica.

### 1.3. Inmunogenicidad

Como proteína terapéutica, Myozyme tiene el potencial de desencadenar una respuesta inmunitaria, lo que implica la formación de anticuerpos contra  $\alpha$ -glucosidasa ácida recombinante humana (anticuerpos IgG anti-rhGAA y anticuerpos IgE anti-rhGAA) (5).

#### 1.3.1. Anticuerpos IgG anti-rhGAA, como los anticuerpos inhibitorios

En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia e inicio tardío presentaron anticuerpos IgG frente a  $\alpha$ -glucosidasa alfa, generalmente al cabo de 3 meses del inicio del tratamiento (6,7). Un porcentaje similar de pacientes tratados con el fármaco una vez comercializado presentó anticuerpos IgG anti-rhGAA. En los pacientes con inicio de la enfermedad en la infancia tratados con una dosis más elevada (40 mg/kg) de Myozyme se observó una tendencia a presentar anticuerpos IgG, y experimentaron un mayor número de RAP.

**Recomendación:** Los pacientes deben someterse a controles frecuentes para detectar la formación de anticuerpos IgG.

Se ha observado que algunos pacientes que presentan títulos de anticuerpos IgG elevados y sostenidos, incluidos los pacientes negativos para la presencia de material inmunológico con reactividad cruzada (CRIM) (pacientes en los que no se ha detectado proteína GAA endógena en el análisis mediante transferencia Western), pueden experimentar una eficacia clínica reducida del tratamiento con Myozyme. Se cree que la mala respuesta clínica de estos pacientes se debe a múltiples factores.

Algunos pacientes tratados con Myozyme en ensayos clínicos y/o tras su comercialización dieron resultados positivos para la inhibición de la actividad enzimática y/o la captación de enzima. No se conoce la relevancia clínica de la inhibición in vitro. Por lo general, en estudios de inicio en la infancia e inicio tardío, los pacientes positivos para la inhibición de la captación de enzima presentaban títulos de anticuerpos IgG más elevados que los pacientes que se mantenían negativos para la inhibición de la captación. Hasta la fecha, no se ha establecido una relación entre el estado inhibitorio y los acontecimientos adversos. Los efectos de la presencia de anticuerpos inhibitorios sobre la seguridad y eficacia a largo plazo de Myozyme no se conocen del todo.

Consulte el apartado 3.1.1 para las pruebas de anticuerpos IgG e inhibidores.



### 1.3.2. Anticuerpos IgE anti-rhGAA

Algunos de los pacientes tratados con Myozyme en ensayos clínicos y tras su comercialización que fueron evaluados, dieron resultados positivos para la presencia de anticuerpos IgE específicos frente a alglucosidasa alfa, y algunos de ellos experimentaron anafilaxia.

Las pruebas se realizaron generalmente para RAP moderadas, graves o recurrentes indicativas de reacciones de hipersensibilidad. En algunos pacientes también se llevaron a cabo pruebas cutáneas, una determinación más sensible para la detección de anticuerpos IgE. Todos los pacientes mostraron una completa recuperación de las reacciones. Algunos pacientes fueron sometidos de nuevo a pruebas de provocación y siguieron recibiendo tratamiento con Myozyme con una menor velocidad de perfusión en el caso de las dosis iniciales más bajas (de acuerdo con las recomendaciones de desensibilización) además de seguir recibiendo el tratamiento bajo estrecha supervisión clínica. Los pacientes que presentan anticuerpos IgE frente a alglucosidasa alfa parecen tener un riesgo más elevado de sufrir RAP y/o reacciones anafilácticas.

**Recomendación:** los pacientes que presentan anticuerpos IgE deben supervisarse más estrechamente durante la administración de Myozyme, ya que parece que tienen un riesgo más elevado de sufrir RAP y/o reacciones anafilácticas.

### 1.4. Riesgo asociado a la inmunomodulación concomitante

Los pacientes con enfermedad de Pompe presentan riesgo de infecciones respiratorias debido a los efectos progresivos de la enfermedad sobre los músculos respiratorios. Se han administrado agentes inmunosupresores en contextos experimentales en un número reducido de pacientes, en un intento de reducir o prevenir la formación de anticuerpos contra la alglucosidasa alfa. Se han observado infecciones respiratorias mortales y potencialmente mortales en algunos de estos pacientes. Por lo tanto, la administración de agentes inmunosupresores a los pacientes con enfermedad de Pompe puede aumentar todavía más el riesgo de padecer infecciones respiratorias graves, por lo que se recomienda vigilarlos.

### 1.5. Insuficiencia cardiorrespiratoria aguda asociada a sobrecarga de líquido

Los pacientes pediátricos con hipertrofia cardíaca subyacente presentan riesgo. Los pacientes con una enfermedad aguda subyacente en el momento de la perfusión de Myozyme pueden presentar un mayor riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda. Se han recibido unas pocas notificaciones de sobrecarga de líquido.

Se ha observado insuficiencia cardiorrespiratoria aguda con necesidad de intubación y tratamiento inotrópico hasta 72 horas después de la perfusión de Myozyme en algunos pacientes con enfermedad de inicio en la infancia con hipertrofia cardíaca subyacente, posiblemente en relación con la sobrecarga de líquido por la administración intravenosa de Myozyme.

### **IMPORTANTE**

- Pueden aparecer RAP durante la perfusión o durante las horas posteriores a esta. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas, algunas de ellas mediadas por IgE, que se produjeron, generalmente, durante o poco después del inicio de la perfusión de Myozyme.
- En algunos casos se han notificado reacciones inmunomediadas, como reacciones cutáneas y sistémicas graves.
- Puesto que Myozyme es una proteína terapéutica puede causar una respuesta inmunitaria. Los anticuerpos IgG frente a alglucosidasa alfa suelen presentarse al cabo de 3 meses tras el inicio del tratamiento.
- Los pacientes deben someterse a controles habituales para detectar la formación de anticuerpos IgG.
- Algunos de los pacientes tratados con Myozyme que fueron evaluados, dieron resultados positivos para la presencia de anticuerpos IgE específicos frente a alglucosidasa alfa, y algunos de ellos experimentaron anafilaxia.
- Los pacientes que presentan anticuerpos IgE deben supervisarse más estrechamente durante la administración de Myozyme, ya que parece que tienen un riesgo más elevado de sufrir RAP y/o reacciones anafilácticas.

## 2. Tratamiento clínico de los riesgos relevantes (2,8–14)

### 2.1. Etapa previa a la perfusión

Antes de iniciar la TSE con Myozyme (alglucosidasa alfa) se deben tener en cuenta los complejos problemas médicos subyacentes a la enfermedad de Pompe. Los pacientes con una enfermedad aguda subyacente en el momento de la perfusión de Myozyme parecen presentar un mayor riesgo de RAP. Antes de la administración de Myozyme se debe considerar cuidadosamente el estado clínico del paciente. Se debe evaluar clínicamente a todos los pacientes antes de cada perfusión de Myozyme para descartar cualquier enfermedad aguda o subyacente.

Se debe prestar especial atención a los posibles efectos a corto y largo plazo del uso repetido y prolongado de corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos, especialmente en los pacientes pediátricos. Las recomendaciones posológicas para estos tratamientos deben estar de acuerdo con la ficha técnica de cada uno de ellos.

#### Pretratamiento en pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad mediada por IgE

- **El uso de antihistamínicos para el pretratamiento no se recomienda en pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad mediada por IgE.** Los antihistamínicos pueden enmascarar los síntomas tempranos de una reacción de hipersensibilidad (reacción cutánea) dificultando al personal el reconocimiento de los signos iniciales de alteración y la necesidad de reducir la velocidad de perfusión y/o de intervención. Asimismo, en los casos en que se libera una cantidad significativa de histamina, la administración de antihistamínicos tras la liberación o como premedicación no será totalmente eficaz para tratar las reacciones anafilácticas (13).
- **La exposición a  $\beta$  bloqueantes puede exacerbar las reacciones anafilácticas, y se trata de una contraindicación relativa** en el caso de pacientes con riesgo de anafilaxia. Los  $\beta$  bloqueantes también son una contraindicación relativa en el caso de la administración de adrenalina (10,11,14).

### 2.2. Etapa de perfusión de Myozyme

Las recomendaciones deben utilizarse únicamente a modo de guía. Las decisiones finales en relación con el tratamiento de cada uno de los pacientes serán responsabilidad del médico prescriptor.

#### 2.2.1. Velocidad de perfusión recomendada

- Se recomienda una velocidad de perfusión inicial de Myozyme que no supere 1 mg/kg/h. La velocidad de perfusión puede aumentarse en 2 mg/kg/h cada 30 minutos, una vez que se haya establecido la tolerancia del paciente a la velocidad de perfusión, hasta alcanzar la máxima velocidad de perfusión recomendada de 7 mg/kg/h. Al final de cada paso deben comprobarse las constantes vitales. Los pacientes que han experimentado RAP deben tratarse con precaución al reanudar la administración de Myozyme.
- Si se producen RAP, se recomienda aplicar una o varias de las modificaciones siguientes en el aumento de la velocidad de la perfusión:
  - reducir la velocidad máxima de perfusión, y/o
  - prolongar cada paso de aumento de la velocidad de perfusión en 15-30 minutos.

## 2.2.2. Reacciones leves o moderadas<sup>1</sup> (2,8,9)

- Ralentizar la perfusión a la mitad de la velocidad o detener temporalmente la perfusión hasta que los síntomas **mejoren o desaparezcan**.
  - Si los **síntomas desaparecen**, reanudar la velocidad de perfusión a la mitad de la velocidad a la que aparecieron las RAP durante 30 minutos, y a continuación aumentar la velocidad de perfusión en un 50 % durante 15-30 minutos.
  - Si los **síntomas no desaparecen**, aumentar la velocidad de perfusión hasta la velocidad a la que aparecieron las RAP y valorar la posibilidad de seguir aumentando la velocidad de manera escalonada hasta alcanzar la velocidad de perfusión máxima.
- Si los **síntomas persisten** a pesar de la interrupción temporal de la perfusión, se recomienda que el médico prescriptor espere al menos 30 minutos más a que los síntomas de RAP desaparezcan antes de decidir interrumpir la perfusión para lo que resta de día.

### Ejemplo:

Si el paciente experimenta una RAP leve o moderada con una velocidad de perfusión de 5 mg/kg/h, reducir la velocidad de perfusión a 2,5 mg/kg/h, o detener temporalmente la perfusión y esperar a que los síntomas desaparezcan.

Si los síntomas desaparecen, administrar la perfusión a una velocidad de 2,5 mg/kg/h durante 30 minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad de perfusión a 3,75 mg/kg/h durante al menos 15-30 minutos.

Si se tolera bien, aumentar la velocidad de perfusión a 5 mg/kg/h y administrarla durante 15-30 minutos.

Si se tolera bien, aumentar la velocidad de perfusión hasta la velocidad de perfusión máxima de 7 mg/kg/h y administrar a esta velocidad durante el resto de la perfusión siempre que se tolere.

Al final de cada paso deben comprobarse las constantes vitales.

### **Recomendaciones terapéuticas para reacciones leves o moderadas**

- Administre antipiréticos en el caso de reacciones febriles.
- Administre la dosis de antihistamínico [bloqueante H1] adecuada según la edad.
- Valore la posibilidad de administrar corticoesteroides intravenosos (i. v.).
- Para los síntomas significativos como broncoespasmo, desaturación de oxígeno, cianosis, disnea o sibilancias, valore la posibilidad de administrar oxígeno mediante mascarilla o cánula nasal con un flujo moderado o alto, o bien un agonista  $\beta$  (p. ej., salbutamol) mediante inhalador dosificador o nebulizador.
- Si los síntomas respiratorios persisten o empeora su gravedad, estudie la posibilidad de administrar adrenalina por vía subcutánea en una extremidad superior o el muslo. El uso de adrenalina debe valorarse cuidadosamente en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular subyacente.
- Administre líquidos i. v. según sea necesario para mantener la normalidad de las constantes

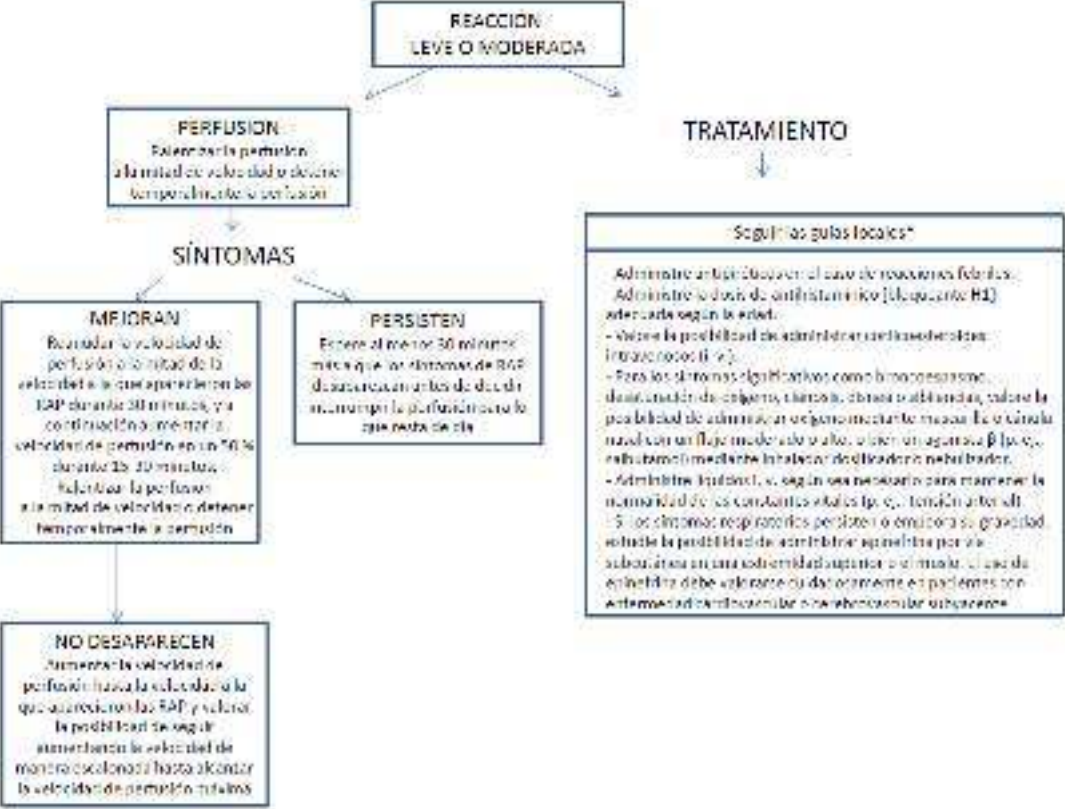
<sup>1</sup> Estas definiciones sirven únicamente a modo de recomendaciones según la terminología estándar del CDSIC SDTM v3.1.1. La valoración global de la gravedad queda a criterio del médico prescriptor:

**Leve:** un tipo de AA que suele ser transitorio y puede que solo necesite tratamiento o intervención terapéutica mínima. El acontecimiento no suele interferir con las actividades habituales de la vida diaria.

**Moderada:** un tipo de AA que suele aliviarse mediante la adición de intervención terapéutica específica. El acontecimiento interfiere con las actividades habituales de la vida diaria, causando molestias, pero no supone un riesgo de daño permanente o significativo para el participante en la investigación.

vitales (p. ej., tensión arterial).

Figura 1. Tratamiento clínico de reacciones leves o moderadas



\* Las contraindicaciones siempre deben valorarse teniendo en cuenta el beneficio o la necesidad del uso de adrenalina como medida vital en caso de reacciones anafilácticas potencialmente mortales

### 2.2.3. Reacciones graves<sup>2</sup>: reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas, incluido el shock anafiláctico y la reacción de hipersensibilidad mediada por IgE (9,10,14)

**Advertencia:** se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas potencialmente mortales, en pacientes durante la perfusión de Myozyme, algunas de las cuales eran mediadas por IgE. Algunos pacientes experimentaron shock anafiláctico y/o parada cardíaca durante la perfusión de Myozyme que requirió medidas de reanimación cardiopulmonar. Se debe disponer de medidas de soporte médico adecuadas, incluido un equipo de reanimación cardiopulmonar, al administrar Myozyme.

- Las reacciones anafilácticas suelen ser potencialmente mortales con un inicio agudo a los pocos minutos o a las varias horas tras el inicio de la perfusión. Incluso en presencia de síntomas inicialmente leves, debe tenerse en cuenta la posibilidad de progresión a un desenlace grave e incluso irreversible. Debido al potencial de reacciones graves de hipersensibilidad o anafilaxia, se debe disponer de medidas de soporte médico adecuadas, incluido un equipo de reanimación cardiopulmonar, al administrar Myozyme.
- La detección temprana de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas puede ayudar en el tratamiento eficaz de los pacientes y evitar así posibles desenlaces significativos o irreversibles.
- Es importante reconocer la reacción alérgica de forma temprana para poder detener la perfusión, reducir la velocidad de perfusión y/o establecer otras medidas correctoras.
- Deben tenerse en cuenta los riesgos y beneficios de la readministración de Myozyme tras una reacción anafiláctica o una reacción grave de hipersensibilidad. Algunos pacientes han sido sometidos de nuevo a pruebas de provocación y han seguido recibiendo Myozyme bajo estrecha supervisión clínica. Si se decide reanudar la administración del producto, debe prestarse especial atención y disponer de las medidas de reanimación cardiopulmonar adecuadas.

#### **Recomendaciones terapéuticas para reacciones graves**

- Debe valorarse la posibilidad de interrumpir inmediatamente la administración de Myozyme, y debe iniciarse el tratamiento médico apropiado, según las indicaciones siguientes.
  - La administración de adrenalina i. m. en una extremidad superior o el muslo suele estar indicada para las reacciones anafilácticas potencialmente mortales. Aunque, en general, deben valorarse cuidadosamente las contraindicaciones del uso de adrenalina. Las contraindicaciones siempre deben valorarse teniendo en cuenta el beneficio o la necesidad del uso de adrenalina como medida vital en caso de reacciones anafilácticas potencialmente mortales. Para obtener información más detallada consulte la ficha técnica de adrenalina.
  - Para los síntomas significativos como broncoespasmo, desaturación de oxígeno, cianosis, disnea o sibilancias, valore la posibilidad de administrar oxígeno mediante mascarilla o cánula nasal con un flujo moderado o alto, o bien un agonista  $\beta$  (p. ej., salbutamol) mediante inhalador dosificador o nebulizador.

<sup>2</sup> Esta definición sirve únicamente a modo de recomendación según la terminología estándar del CDISC SDTM v3.1.1. La valoración global de la gravedad queda a criterio del médico prescriptor:

**Grave:** un tipo de AA que interrumpe las actividades habituales de la vida diaria, que afecta de forma importante al estado clínico o que podría requerir intervención terapéutica intensiva.



### 2.3. Observación tras la perfusión

Se recomienda observar a los pacientes por motivos de seguridad tanto durante como una vez finalizada cada perfusión intravenosa de Myozyme por parte de personal médico cualificado familiarizado con la enfermedad de Pompe y las posibles reacciones a Myozyme. En ensayos clínicos, se controló a los pacientes durante 2 horas una vez finalizada la perfusión de Myozyme. La duración adecuada del seguimiento posterior a la perfusión debe determinarla el médico prescriptor en función del estado clínico y el historial de perfusiones del paciente en concreto.



## 3. Pruebas

### 3.1. Descripción (Tabla 4)

#### 3.1.1. Programa de inmunovigilancia: pruebas de anticuerpos IgG, incluidos anticuerpos inhibidores

En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron anticuerpos IgG frente a alglucosidasa alfa, generalmente en los 3 meses posteriores al tratamiento (6,7,15). Por lo tanto, se espera que la seroconversión se produzca en la mayoría de los pacientes tratados con Myozyme (alglucosidasa alfa). La formación de anticuerpos frente a proteínas recombinantes se conoce bien y se ha observado en otras TSE (5). En los pacientes con enfermedad de inicio en la infancia tratados con una dosis mayor, se observó una tendencia a presentar títulos más elevados de anticuerpos IgG. No parece que haya una correlación entre la aparición de las RAP y el tiempo de formación de anticuerpos IgG. No se conoce del todo el efecto de la formación de anticuerpos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de la alglucosidasa alfa.

En estudio clínicos, las muestras con resultados positivos para la presencia de anticuerpos IgG anti-rhGAA también se analizaron para la inhibición in vitro mediante ensayos de actividad enzimática y captación celular. También se llevaron a cabo pruebas tras la comercialización en pacientes que mostraron un empeoramiento clínico y/o recibieron ventilación mecánica invasiva. Se desconoce la relevancia clínica de la formación de anticuerpos inhibidores en pacientes tratados con Myozyme. Los niños negativos para CRIM (pacientes en los que no se detectó la proteína GAA endógena mediante análisis de transferencia Western), han mostrado un efecto clínico reducido en presencia de títulos elevados y sostenidos de anticuerpos IgG con actividad inhibidora (16–18).

Para medir la inhibición de la actividad enzimática de rhGAA por parte de anticuerpos presentes en el suero del paciente, las muestras de pacientes con un porcentaje de inhibición por encima del 20 % a cualquier dilución sérica se consideraron positivas mediante ensayo de anticuerpos inhibidores (actividad enzimática). Se desarrolló un ensayo basado en la citometría de flujo para evaluar si los anticuerpos del paciente interferían con la captación de rhGAA por parte de los fibroblastos humanos en cultivo. Las muestras con una inhibición de la captación enzimática por encima del 20 % en dos o más diluciones séricas se consideraron positivas en dicho punto temporal mediante el análisis celular por citometría de flujo. Los pacientes se consideraron positivos para la inhibición de la captación si demostraban actividad positiva con una dilución >1/20 en uno o más puntos temporales.

Como parte de la vigilancia general de seguridad postautorización, Sanofi Genzyme ha iniciado un programa de inmunovigilancia de Myozyme para determinar el grado de formación de anticuerpos frente a Myozyme a fin de comprender la repercusión clínica, si existe. Actualmente no se dispone de pruebas postcomercialización para detectar anticuerpos frente a alglucosidasa alfa; no obstante, *Sanofi Genzyme* proporciona un servicio de pruebas. Para obtener más información sobre las pruebas y obtener una caja de recogida de muestras, póngase en contacto con el Departamento Médico de Sanofi Genzyme a través del correo electrónico ES-GNZ-DepartamentoMedico@sanofi.com. Para la obtención, el procesamiento, el embalaje y el envío de muestras de sangre, consulte el apartado 3.2.

**Recomendación:**

- Los títulos de anticuerpos IgG se deben verificar habitualmente.
- Los pacientes se deben someter a pruebas de inhibición de la captación o actividad enzimática si experimentan una disminución de los beneficios clínicos a pesar del tratamiento continuo con Myozyme.
- Se recomienda encarecidamente obtener una muestra de suero en el momento basal antes de la primera perfusión al paciente.

### 3.1.2. Pruebas de inmunología para la determinación de reacciones a la perfusión: IgE, activación del complemento y pruebas de triptasa sérica

Las pruebas se realizaron normalmente para RAP moderadas, graves o recurrentes indicativas de reacciones de hipersensibilidad. Algunos de los pacientes que fueron evaluados dieron resultados positivos para la presencia de anticuerpos IgE específicos frente a alglucosidasa alfa, y algunos de ellos experimentaron reacciones anafilácticas.

Algunos pacientes han sido sometidos de nuevo a pruebas de provocación con resultados favorables con el uso de velocidades más lentas y/o dosis iniciales más bajas y han seguido recibiendo tratamiento con Myozyme bajo estrecha supervisión clínica.

**Recomendación:** Las muestras utilizadas para determinar la presencia de triptasa en suero y la activación del complemento deben extraerse en un plazo de entre 1 y 3 horas después de la aparición de la reacción. Las muestras para determinación de IgE deben extraerse al menos 72 horas tras finalizar la perfusión.

Para obtener más información sobre las pruebas y obtener una caja de recogida de muestras, póngase en contacto con el Departamento Médico de Sanofi Genzyme a través del correo electrónico ES-GNZ-DepartamentoMedico@sanofi. Para la obtención, el procesamiento, el embalaje y el envío de muestras de sangre, consulte el apartado 3.2.

### 3.1.3. Pruebas cutáneas (11,12)

Las pruebas cutáneas deben realizarse, a criterio del médico prescriptor, a pacientes que experimentan una RAP y que cumplen los criterios siguientes (Tabla 4):

- Reacción asociada a la perfusión indicativa de reacción mediada por IgE, con síntomas persistentes como broncoespasmo, hipotensión y/o urticaria que requieren intervención o bien cualquier otro signo o síntoma que el médico prescriptor considere relevante.
- Las pruebas cutáneas constituyen una prueba pronóstica para las reacciones mediadas por IgE y pueden proponerse para confirmar los resultados de IgE.

Si se toma la decisión de realizar las pruebas cutáneas, se recomienda posponer la perfusión de Myozyme hasta que se haya realizado la prueba y los resultados hayan sido revisados por el médico prescriptor.

**Nota:** determinados medicamentos (p. ej., antihistamínicos y adrenérgicos) pueden interferir en los resultados de las pruebas. Antes de las pruebas cutáneas, debe revisarse la medicación del paciente para evaluar si esta puede interferir o no en los resultados de las pruebas.

Se recomienda que las pruebas cutáneas las realice un alergólogo cualificado o personal médico formado en pruebas cutáneas de alergia, y que las pruebas se realicen por lo menos 48 horas después de la perfusión de Myozyme y, preferiblemente, >3 semanas después de un episodio anafiláctico por desensibilización transitoria.

El procedimiento solamente comprende pruebas intraepidérmicas. Si las pruebas intraepidérmicas son negativas, deben garantizarse las pruebas intradérmicas. Las pruebas incluyen Myozyme y controles positivos y negativos. Las instrucciones detalladas para los procedimientos de pruebas cutáneas se pondrán a disposición de los médicos responsables del tratamiento previa solicitud. Póngase en contacto con el departamento de Farmacovigilancia de Sanofi Genzyme para obtener las guías de procedimientos de pruebas cutáneas. Encontrará los datos de contacto en **INFORMACIÓN ADICIONAL**.

### 3.1.4. Pruebas de inmunocomplejos circulantes

En el caso de que un paciente muestre signos o síntomas indicativos de reacciones sistémicas mediadas por el sistema inmunitario que afectan a la piel u otros órganos durante el tratamiento con alglucosidasa alfa, se obtendrán muestras de suero para la evaluación de inmunocomplejos circulantes. Debe hacerse un seguimiento de los pacientes en cuanto a los síntomas continuos relacionados con inmunocomplejos, y recogerse muestras de suero adicionales para su evaluación, según corresponda. El médico prescriptor valorará si es necesario llevar a cabo una nueva evaluación de posible enfermedad por inmunocomplejos, incluida la biopsia de órganos sospechosos implicados (p. ej., piel para evaluar la posibilidad de vasculitis y biopsia de riñón para evaluar la posibilidad de depósitos de inmunocomplejos en la membrana basal glomerular)

Las muestras recogidas en el momento basal y cualquier muestra posterior preparada como suero centrifugado congelado pueden guardarse congeladas y enviarse más adelante si el centro de tratamiento todavía no ha recibido una caja de recogida de muestras. Se recomienda el cumplimiento de las instrucciones proporcionadas, ya que las muestras que se etiqueten o manipulen incorrectamente pueden resultar inservibles o generar resultados inexactos.

**Tabla 4. Inmunología clínica y características de las pruebas cutáneas.**

Nombre del Test	Tipo de Muestra	Condiciones de almacenaje	Condiciones de envío	Tiempos de recogida
<b>ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO</b>	Plasma	≤ -20°C	Acumuladores de frío	Las muestras DEBEN recogerse entre 1 - 3 horas después de la aparición del supuesto AE.
<b>TRIPTASA</b>	Suero	≤ -20°C	Acumuladores de frío	Las muestras DEBEN recogerse entre 1 - 3 horas después de la aparición del supuesto AE.
<b>ANTICUERPOS IgE</b>	Suero	≤ -20°C	Acumuladores de frío	Las muestras DEBEN tomarse antes de la infusión de la enzima o por lo menos 72 horas después de la infusión.
<b>ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES</b>	Suero	≤ -20°C	Acumuladores de frío	Las muestras DEBEN tomarse antes de la infusión de la enzima o por lo menos 72 horas después de la infusión.

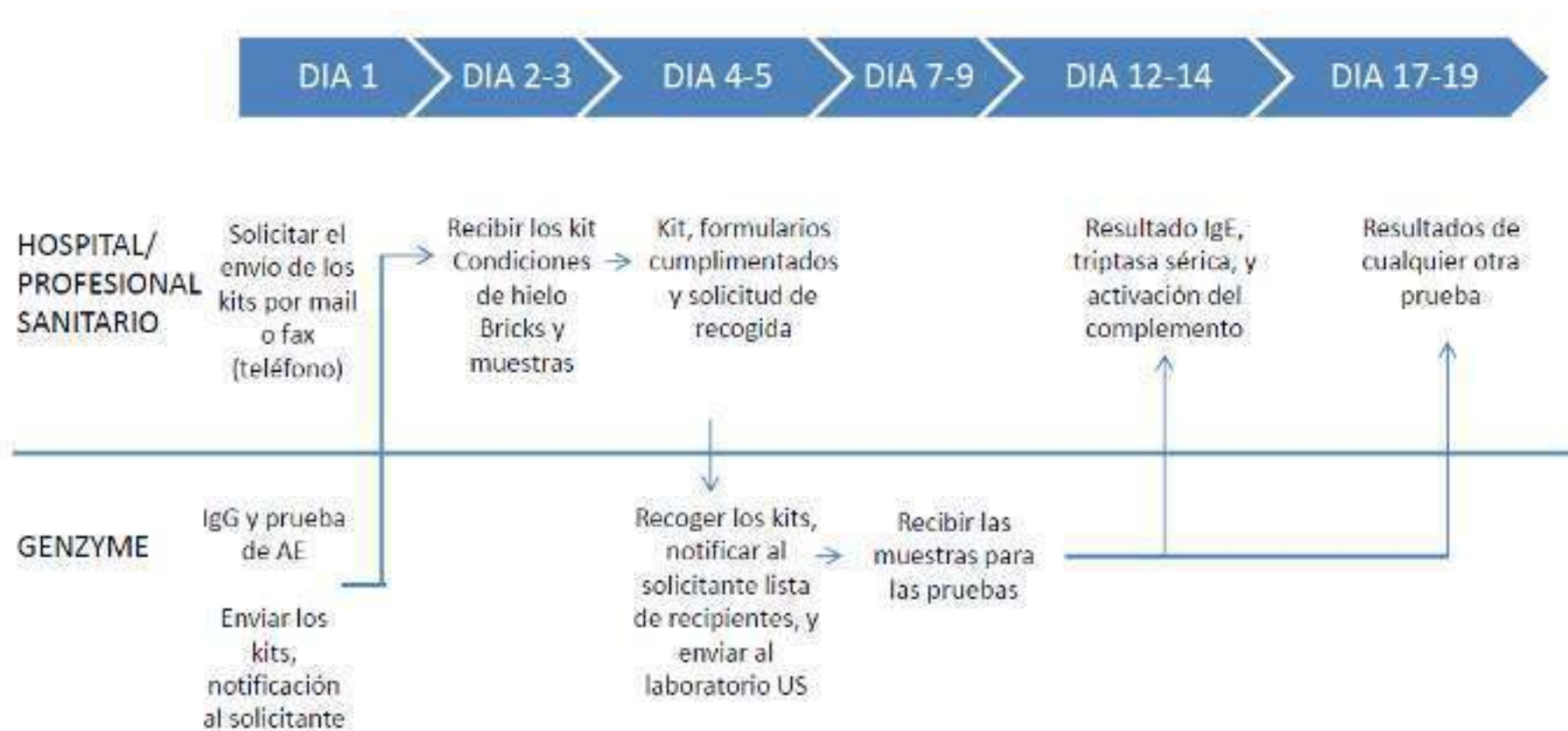
<sup>a</sup>Sanofi Genzyme ofrece un servicio gratuito para la obtención, el procesamiento, el embalaje y el envío de muestras de sangre a su laboratorio central. Este servicio puede utilizarse para todas las pruebas realizadas como parte del estudio de una RAP (incluidos anticuerpos IgG, anticuerpos IgE, anticuerpos inhibidores, activación del complemento, ICC y triptasa sérica), así como para todas las muestras clínicas para control rutinario de IgG. Las pruebas cutáneas suelen realizarse localmente.

<sup>b</sup>Documente la hora y la fecha de obtención de la muestra.

### 3.2. Procedimiento para la prueba

Este procedimiento puede utilizarse en todas las pruebas realizadas como parte del estudio de una RAP (incluidos anticuerpos IgG, anticuerpos IgE, anticuerpos inhibitorios, activación del complemento, ICC y triptasa sérica), así como para todas las muestras clínicas para análisis y notificación rutinarios tras la comercialización (Figura 3).

**Figura 3. Procedimiento para el análisis y notificación de muestras relacionadas con acontecimientos adversos y muestras para evaluación rutinaria de anticuerpos tras la comercialización**



Tiempo estimado para la recepción de los resultados:

5 días: IgE, triptasa sérica, activación del complemento

10 días: para cualquier otra prueba

Póngase en contacto con el Departamento Médico de Sanofi Genzyme para la obtención, el procesamiento, el embalaje y el envío de muestras de sangre. Encontrará los datos de contacto en **INFORMACIÓN ADICIONAL**.

## 4. Notificación de sospechas de reacciones

Recuerde que debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa al Sistema Español de Farmacovigilancia a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de Tarjeta Amarilla. Estas notificaciones también podrán realizarse on-line a través del siguiente enlace: <https://www.notificaRAM.es/>

Adicionalmente, puede notificarlos al departamento de Farmacovigilancia de Sanofi Genzyme:

### Departamento de Farmacovigilancia. Sanofi Genzyme (España)

Torre Diagonal Mar, Calle Josep Pla, 2.

08019 Barcelona, España

TEL.: 93.485 96 49

FAX: 93 489 96 08

E-mail: [es-farmacovigilancia@sanofi.com](mailto:es-farmacovigilancia@sanofi.com)

## INFORMACIÓN ADICIONAL

- **Para preguntas sobre cajas de recogida de muestras de anticuerpos u otras preguntas relacionadas con la prueba para Myozyme:**

Póngase en contacto con el departamento Médico de Sanofi Genzyme:

Teléfono: 91 724 57 00 Ext. 5643

Fax: 91 724 59 81

Correo electrónico: [ES-GNZ-Departamento-Medico@sanofi.com](mailto:ES-GNZ-Departamento-Medico@sanofi.com)

- **Para obtener información médica sobre la enfermedad de Pompe o Myozyme:**

Póngase en contacto con el departamento de Información Médica de Sanofi Genzyme:

Teléfono: 934859400

Fax: 934895900

Correo electrónico: [es-bibliografia@sanofi.com](mailto:es-bibliografia@sanofi.com)

Para obtener más información, visite [www.pompe.com](http://www.pompe.com)

## 5. Registro de la Enfermedad de Pompe

Se pide a los médicos o profesionales sanitarios que registren a los pacientes a los que se ha diagnosticado la enfermedad de Pompe en [www.PompeRegistry.com](http://www.PompeRegistry.com). En este registro, los datos de los pacientes se recogen de manera anónima. Los objetivos del Registro de la Enfermedad de Pompe son potenciar el conocimiento de la enfermedad de Pompe y controlar a los pacientes y su respuesta a la terapia de sustitución enzimática a lo largo del tiempo, con la finalidad primordial de mejorar los resultados clínicos de estos pacientes.



## 6. Referencias bibliográficas

1. Luskin AT, Luskin SS. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions: Diagnosis and Management. *Am J Ther.* 1996 Jul;3(7):515–20.
2. Lenz H-J. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist.* 2007 May;12(5):601–9.
3. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy.* Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
4. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994 Jan;6(1):20–4.
5. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology.* 2005 Apr 15;209(2):155–60.
6. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genet Med.* 2009 Mar;11(3):210–9.
7. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res.* 2009 Sep;66(3):329–35.
8. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009 Jan;47 Suppl 1:S100–6.
9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):391–7.
10. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):477–80.e1–42.
11. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
12. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995 Dec;75(6 Pt 2):543–625.
13. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ.* 1998 May 16;316(7143):1511–4.
14. Bernstein L, Et.al. Disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. *Ann allergy, asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy, Asthma, Immunol.* 1999;83(6):665–700.

15. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology*. 2007 Jan 9;68(2):99–109.
16. Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC-H, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr*. 2006 Jul;149(1):89–97.
17. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArmey SL, Heller J, Benjamin D, Young S, et al. Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants. *Mol Genet Metab*. 2010 Jan;99(1):26–33.