

Guía para profesionales sanitarios sobre el tratamiento con Myozyme[®] (alglucosidasa alfa)

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)- Octubre 2024

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	3
1. Descripción de los riesgos asociados a Myozyme®	5
1.1. Reacciones asociadas a la perfusión, como las reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas con o sin desarrollo de anticuerpos IgG e IgE	5
1.2. Reacciones inmunomediadas	7
1.3. Riesgo de inmunogenicidad.....	8
1.3.1. Anticuerpos IgG anti-rhGAA, como los anticuerpos neutralizantes.....	8
2. Tratamiento clínico de los riesgos importantes (2,16-22)	10
2.1. Antes de la perfusión	10
2.2. Durante la perfusión de Myozyme®	11
2.2.1. Velocidad de perfusión recomendada.....	11
2.2.2. Reacciones leves o moderadas* (2,16,17).....	11
2.2.3. Reacciones graves: reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas, incluido el shock anafiláctico y la reacción de hipersensibilidad mediada por IgE (17,18,22).....	14
.....	16
2.3. Después de la perfusión.....	16
3. Pruebas Inmunológicas	17
3.1. Introducción	17
3.1.1. Programa de inmunovigilancia: pruebas de anticuerpos IgG, incluidos anticuerpos neutralizantes	17
3.1.2. Pruebas de inmunología para la determinación de RAPs moderadas/severas: IgG, IgE, activación del complemento y pruebas de triptasa sérica	17
3.1.3. Pruebas cutáneas (19,20)	18
3.1.4. Pruebas de inmunocomplejos circulantes	18
3.2. Procedimiento para la prueba.....	22
4. Notificación de sospechas de reacciones adversas	22
5. Registro de la Enfermedad de Pompe	23
6. Referencias bibliográficas	23

RESUMEN

Objetivo del material

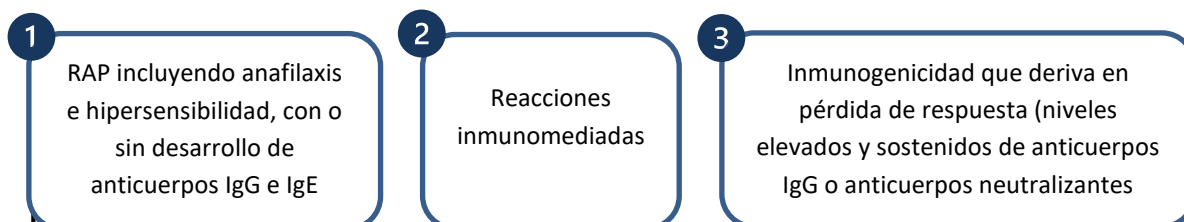
La Información sobre prevención de riesgos de Myozyme® (alglucosidasa alfa) es un material educativo suplementario para el médico responsable del manejo de los pacientes tratados con este producto. El médico responsable puede proporcionarlo a otros profesionales sanitarios involucrados en el manejo de la enfermedad (farmacéuticos, médicos no especialistas, alergólogos, personal de enfermería). El objetivo de este material consiste en:

1. Informar sobre los riesgos conocidos asociados al tratamiento con este medicamento así como las técnicas de minimización y manejo clínico de estos.
2. 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 información sobre el programa de pruebas inmunológicas específicas para enfermedades raras de Sanofi.

Descripción de los riesgos relevantes

Se han identificado los siguientes riesgos asociados a la administración de Myozyme®:



Se ha establecido un programa de inmunovigilancia postcomercialización este producto por parte de la compañía Sanofi con el fin de determinar el grado de formación de anticuerpos con Myozyme®, y por lo tanto, su repercusión clínica. La información resumida a continuación se detalla en las secciones 1 y 3. "Las principales recomendaciones al respecto son:

1. Obtener una muestra de suero en el momento basal antes de la primera perfusión.
2. Realizar un seguimiento de los niveles de anticuerpos IgG de los pacientes de forma periódica en base a su fenotipo clínico.
 - a. Para pacientes con la Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia (IOPD, por sus siglas en inglés), hacer el seguimiento durante el primer año de tratamiento (ej. cada 3 meses) y continuar el seguimiento considerando los resultados clínicos y los niveles de anticuerpos.
 - b. Para pacientes con la Enfermedad de Pompe de comienzo tardío (LOPD, por sus siglas en inglés), se debe evaluar el desarrollo de

anticuerpos a los 6 meses desde el inicio del tratamiento y continuar el seguimiento según el criterio clínico en base a las consideraciones de seguridad y efectividad.

3. Obtener muestras para pruebas de inhibición de la captación celular de enzima o de su actividad enzimática si los pacientes padecen una disminución de la efectividad pese a seguir en tratamiento con este fármaco.
4. Obtener muestras para pruebas de anticuerpos IgG e IgE, activación del complemento y triptasa en los pacientes que experimentan RAP de moderadas a severas, o recurrentes que puedan ser indicativas de reacciones de hipersensibilidad.

El Programa de pruebas específicas para enfermedades raras de Sanofi, proporciona servicios de pruebas (gratuitos) de anticuerpos IgG anti-alglucosidasa alfa y de inmunogenicidad relacionadas con reacciones adversas.

Los procesos descritos en este documento son una guía general, pero están sujetos a la práctica clínica local y las regulaciones y normas nacionales.

- **obtener información sobre cómo acceder a los servicios de pruebas específicas para enfermedades raras de Sanofi u otras preguntas relacionadas con la prueba para Myozyme[®]**

Póngase en contacto con el departamento Médico de Sanofi:

Teléfono: 917245700

Correo electrónico: ES-GNZ-Departamento-Medico@sanofi.com

1. Descripción de los riesgos asociados a Myozyme®

Los riesgos importantes identificados que pueden ocurrir tras la administración con Myozyme® incluyen:

- 1) Reacciones asociadas a la perfusión (RAP), como las reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas con o sin desarrollo de anticuerpos IgG e IgE,
- 2) Reacciones inmunomediadas,
- 3) Inmunogenicidad que deriva en pérdida de respuesta (niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG o anticuerpos neutralizantes).

1.1. Reacciones asociadas a la perfusión, como las reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas con o sin desarrollo de anticuerpos IgG e IgE

Una RAP se define como cualquier acontecimiento adverso que tenga lugar durante la perfusión o las horas posteriores y que tenga una relación causal potencial con la administración del producto. Los acontecimientos que ocurran después del periodo post-perfusión pueden ser considerados RAP a criterio del notificador. No se acaba de comprender del todo el mecanismo exacto de las RAP, pero cada vez hay más conocimiento. La tabla 1 muestra una lista de mecanismos potenciales (1, 2).

Tabla 1. Mecanismos potenciales de RAP, incluyendo reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas.

- Reacciones mediadas por IgE
 - Reacciones mediadas por IgG con activación del complemento
 - Liberación de citoquinas con mecanismo incierto
 - Mecanismos inmunogénicos no específicos no entendidos hasta la fecha
 - Estimulación directa del producto a los mastocitos, con liberación de histamina
- Velocidad de perfusión elevada, con una carga proteica en menor tiempo.

En los ensayos clínicos, las RAP aparecieron en aproximadamente el 50 % de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia (durante un periodo de 52 semanas) y en el 28 % de los pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (durante un periodo de 18 meses) (3, 4, 5, 6).

La aparición de RAP no 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 severas. Algunos de los pacientes que recibieron una perfusión de Myozyme® y sufrieron un shock anafiláctico y/o parada cardíaca, requirieron 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 tales como mialgias, broncoespasmo, dificultad respiratoria, edema faringeo, alteraciones de presión arterial, palpitaciones,

parada cardiaca, eritema, prurito, cefalea, parestesia, entre otros (para obtener más información sobre estos síntomas, consultar la Ficha Técnica de Myozyme® disponible en el siguiente enlace: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>).

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.

RAP e inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Pompe (aproximadamente el 90%) desarrollaron anticuerpos IgG contra Myozyme®, generalmente durante los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento (3, 4, 5, 6). Una proporción similar de pacientes tratados en el contexto pos-comercialización han desarrollado anticuerpos IgG frente a esta terapia. Se observó una tendencia de reducción de los niveles de anticuerpos en la mayoría de los pacientes a lo largo del tiempo.

No se observó una correlación entre la aparición de RAP y el tiempo de formación de anticuerpos IgG. Las RAP pueden ocurrir independientemente del nivel de anticuerpos, pero se observó una tendencia de RAP más frecuentes con niveles más elevados de anticuerpos IgG (3, 4, 7). Se observó una tendencia en pacientes con IOPD tratados con dosis elevadas (40 mg/kg) a desarrollar niveles elevados de anticuerpos IgG. Los pacientes de inicio en la infancia que desarrollaron niveles más elevados de anticuerpos parecen tener un mayor riesgo de desarrollar RAP más frecuentes (5). Sin embargo, en pacientes de inicio tardío, no hubo ninguna asociación aparente entre niveles altos de IgG y la aparición de RAP (3, 4).

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgE contra Myozyme® parecen tener un riesgo más alto de aparición de RAP y/o reacciones de anafilaxis cuando se readministra. En consecuencia, estos pacientes deben ser monitorizados de cerca durante la administración del producto. Algunos pacientes positivos por anticuerpos IgE fueron expuestos con Myozyme® con éxito usando una velocidad de perfusión más baja en las dosis iniciales (o procedimientos de desensibilización) y han continuado recibiendo el tratamiento bajo supervisión clínica (8, 9).

Los pacientes que presenten RAP recurrentes moderadas y/o severas deben ser evaluados con pruebas específicas de anticuerpos IgG e IgE contra Myozyme®, así como pruebas de la piel, un método más sensible para detectar anticuerpos IgE, que se recomienda para pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad significantes (ver sección 3). Se desconoce qué pacientes pueden desarrollar reacciones de hipersensibilidad inmediatas (positivas para IgE) a este producto.

Los pacientes que han experimentado reacciones e hipersensibilidad graves (y en particular reacciones anafilácticas) deben tratarse con precaución al reanudar la administración del tratamiento. 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 este medicamento consulte los apéndices 1, 2 y 3, respectivamente.

En la Tabla 2 se presenta una lista de pacientes con mayor riesgo de experimentar complicaciones asociadas a las RAP.

Tabla 2. Pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas a las RAP

- Pacientes con alguna enfermedad febril aguda subyacente.
- Pacientes con enfermedad de Pompe severa (pueden tener las funciones cardíaca y respiratoria comprometidas, lo que pueden estar predispuestos a un riesgo más elevado de sufrir complicaciones graves derivadas de las reacciones asociadas a la perfusión).
- Pacientes que desarrollaron anticuerpos IgE contra Myozyme® (mayor riesgo de aparición de reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad severa).
- Pacientes a quienes se administra la perfusión del fármaco a una mayor velocidad.
- Pacientes con enfermedad de Pompe de inicio en la infancia, que presentan niveles elevados de anticuerpos IgG.
- Pacientes que han experimentado RAP previamente.
- Pacientes que han interrumpido temporalmente el tratamiento (p. ej., durante el embarazo).

1.2. Reacciones inmunomediadas

En algunos pacientes tratados con Myozyme® se han notificado reacciones inmunomediadas cutáneas y sistémicas graves. 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 diversos signos y síntomas clínicos, como glomerulonefritis, hematuria, proteinuria, exantema papular, erupciones purpúricas, artritis, serositis y vasculitis (10,11).

Las reacciones son autolimitantes y suelen aparecer entre 7 y 10 días después de la perfusión de la terapia, 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, bajo el tratamiento con este producto. 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 este medicamento. Estas reacciones se produjeron entre varias semanas y 3 años después del inicio de las perfusiones de Myozyme®.

Se observó **síndrome nefrótico** en unos pocos pacientes con enfermedad de Pompe tratados con este medicamento, y que tenían niveles elevados de anticuerpos IgG (≥ 102.400). En estos pacientes, la biopsia renal mostró depósitos de inmunocomplejos. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento.

Recomendación: se recomienda realizar análisis de orina periódicos entre los pacientes con niveles elevados de anticuerpos IgG.

Se recomienda realizar un seguimiento a los pacientes en caso de 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 esta terapia tras una reacción inmunomediada. Algunos pacientes han sido sometidos de nuevo a pruebas de provocación de la respuesta inmunológica con resultados satisfactorios y han seguido recibiendo el producto bajo estrecha supervisión clínica.

1.3. Riesgo de inmunogenicidad

Como proteína terapéutica, Myozyme® tiene el potencial de desencadenar una respuesta inmunitaria, lo que implica la formación de anticuerpos contra α -glucosidasa ácida recombinante humana (anticuerpos IgG anti-rhGAA y anticuerpos IgE anti-rhGAA) (12). Este riesgo, puede derivar en una pérdida de respuesta por niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG o anticuerpos neutralizantes.

1.3.1. Anticuerpos IgG anti-rhGAA, como los anticuerpos neutralizantes

El efecto de la formación de anticuerpos IgG sobre la efectividad de Myozyme® se ha evaluado en ensayos clínicos y a lo largo de los años de experiencia post-comercialización. En ensayos clínicos, la mayoría de pacientes desarrollaron anticuerpos IgG contra este medicamento. La seroconversión se dio, habitualmente, durante los 3 primeros meses de tratamiento.

El impacto clínico de los anticuerpos IgG sobre este tratamiento es multifactorial. Sin embargo, el desarrollo de niveles altos y sostenidos de anticuerpos IgG (HSAT por sus siglas en inglés) es un factor contribuyente.

1. Con respecto a la Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia, se ha observado una tendencia en los pacientes tratados con alta dosis (40mg/kg) de desarrollar niveles elevados de anticuerpos IgG (5). El desarrollo de niveles altos y sostenidos de anticuerpos (HSAT) durante el tratamiento se ha relacionado con un mal pronóstico. Se ha definido el HSAT como niveles ≥ 51200 a partir del sexto mes de tratamiento con el producto que aparezcan en 2 o más medidas entre las que hayan pasado 12 semanas. También, el estatus CRIM (en inglés *Cross Reactive Immunologic Material*) para proteína GAA endógena es un factor de riesgo para la aparición de HSAT. El riesgo es más elevado en pacientes CRIM-negativos que en pacientes CRIM-positivos, y es también un factor que contribuye al mal pronóstico. El estado de HSAT prolongado podría derivar en dosis subóptimas de Myozyme® debido a la formación de inmunocomplejos. El HSAT también se ha observado en un número reducido de pacientes CRIM-positivos (13,14,15).

2. En relación a la Enfermedad de Pompe de comienzo tardío, la mayoría de pacientes mostraron niveles de anticuerpos en estabilización o decrecientes, a lo largo del tiempo. Los pacientes con Enfermedad de Pompe de comienzo tardío presentan producción endógena de la enzima, por lo que se les considera CRIM-positivos. Estos pacientes, en general, no están en riesgo de desarrollar HSAT y muy pocos de ellos desarrollan niveles altos de anticuerpos anti-fármaco que posteriormente decrecen con el tiempo. Por todo esto, el impacto de los anticuerpos IgG es limitado en los pacientes con la Enfermedad de Pompe de comienzo tardío (3,7).

Un número reducido de pacientes IgG positivos 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 celular de enzima durante pruebas in-vitro. 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 niveles de anticuerpos IgG más elevados que los pacientes que se mantenían negativos para la inhibición de la captación celular de enzima. Algunos pacientes con Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia desarrollaron anticuerpos neutralizantes. De éstos, los anticuerpos que inhiben la captación celular de Myozyme® se han asociado a niveles elevados de anticuerpo anti-fármaco. Se ha demostrado que los pacientes con Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia CRIM-negativos están en riesgo de desarrollar HSAT y anticuerpos neutralizantes, y esto deriva en una disminución de la respuesta al tratamiento (13,14,15).

Consulte el apartado 3.1.1 para las pruebas de anticuerpos IgG y anticuerpos neutralizantes.

IMPORTANTE

- Pueden aparecer RAP, con o sin la aparición de anticuerpos IgG o IgE, 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®.
- Los anticuerpos IgG contra el mismo suelen aparecer durante los 3 primeros meses de tratamiento.
- Los pacientes deben someterse a controles habituales para detectar la formación de anticuerpos IgG.
- Algunos de los pacientes tratados, dieron resultados positivos para la presencia de anticuerpos IgE específicos frente a Myozyme®, y algunos de ellos experimentaron anafilaxia.
- Los pacientes que presentan anticuerpos IgE deben supervisarse más estrechamente durante la administración del tratamiento, ya que parece que tienen un riesgo más elevado de sufrir RAP y/o reacciones anafilácticas.

2. Tratamiento clínico de los riesgos importantes (2,16-22)

2.1. Antes de la perfusión

Los pacientes con una enfermedad aguda en el momento de la perfusión de Myozyme® parecen presentar un mayor riesgo de RAP. Por lo tanto, se debe evaluar clínicamente a todos los pacientes antes de la administración de la perfusión con Myozyme®, para poder descartar cualquier patología aguda.

En caso de necesitar administrar tratamientos complementarios, como corticoesteroides, antihistamínicos o antipiréticos, se deberán seguir las recomendaciones posológicas incluidas en cada una de sus fichas técnicas.

Pretratamiento en pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad mediada por IgE

No se recomienda el uso de antihistamínicos como pretratamiento en pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad mediada por IgE. Esto es debido a que los antihistamínicos pueden enmascarar los síntomas tempranos de una reacción de hipersensibilidad (como la reacción cutánea) dificultando al profesional sanitario el reconocimiento de los signos iniciales y generando un retraso en la intervención por su parte (por ejemplo, reduciendo la velocidad de perfusión) . Asimismo, en los casos en que se libera una cantidad significativa de histamina, la administración de antihistamínicos tras la misma, o como premedicación no será totalmente eficaz para tratar las reacciones anafilácticas (21).

2.2. Durante la 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. Los pacientes que han experimentado RAP deben tratarse con precaución al reanudar la administración del medicamento
- Si las RAP parecen estar relacionadas con la velocidad de perfusión, 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 aumento de la velocidad de perfusión en 15-30 minutos.

2.2.2. Reacciones leves o moderadas* (2,16,17)

- Reducir la velocidad de administración de la perfusión a la mitad 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 reaparecen**, 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.

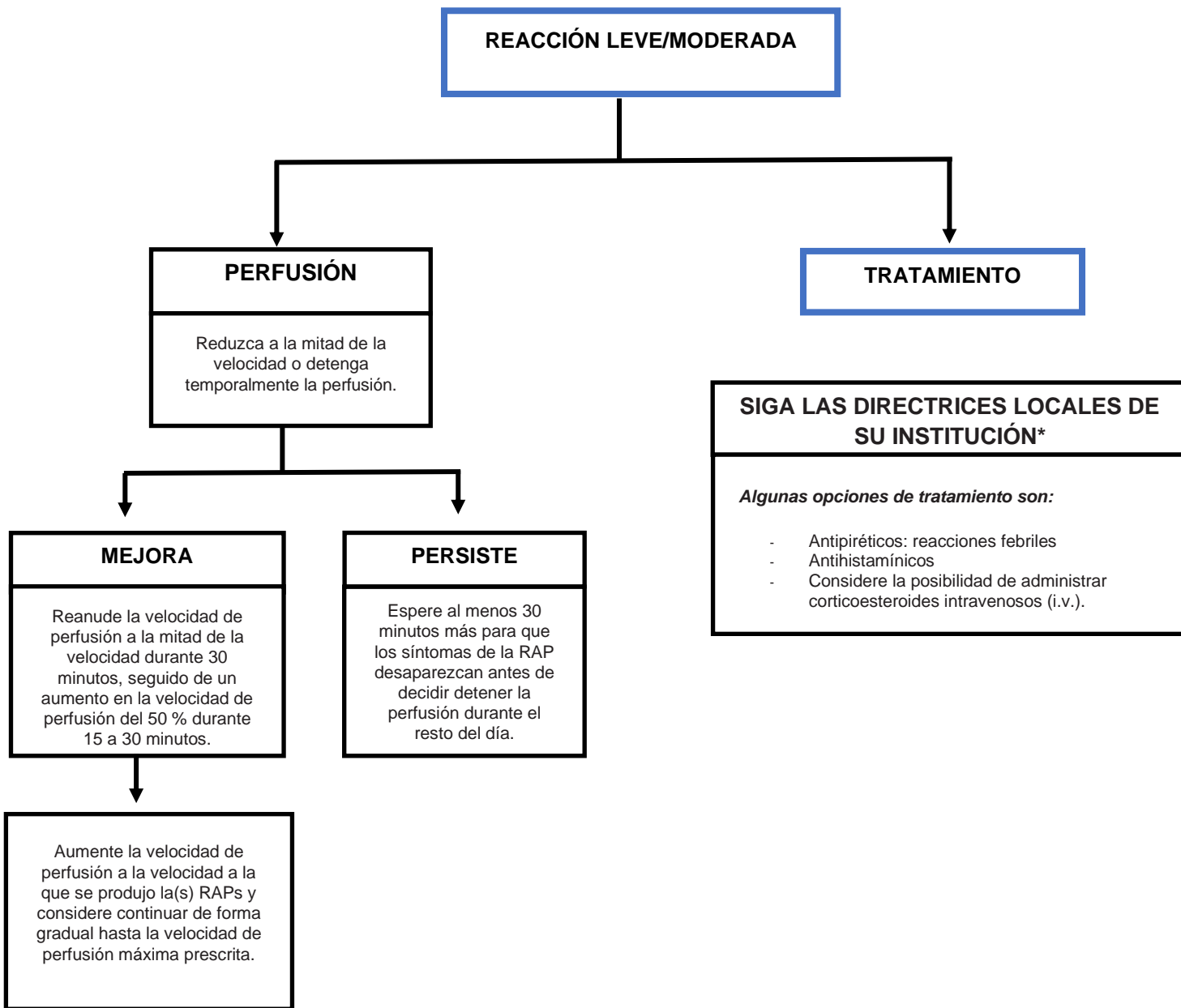
Si se tolera bien, aumentar la velocidad de perfusión hasta la velocidad de perfusión máxima de 7 mg/kg/h y administrar a esta velocidad durante el resto de la perfusión siempre que se tolere.

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.).
- Administre líquidos i. v. según sea necesario para mantener la normalidad de las constantes 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 epinefrina como medida vital en caso de reacciones anafilácticas amenazantes para la vida

2.2.3. Reacciones graves: reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas, incluido el shock anafiláctico y la reacción de hipersensibilidad mediada por IgE (17,18,22)

Advertencia: se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas amenazantes para la vida, 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 que requirió medidas de reanimación cardiopulmonar. Se debe disponer de medidas de soporte médico adecuadas, incluido un equipo de reanimación cardiopulmonar, al administrar esta terapia.

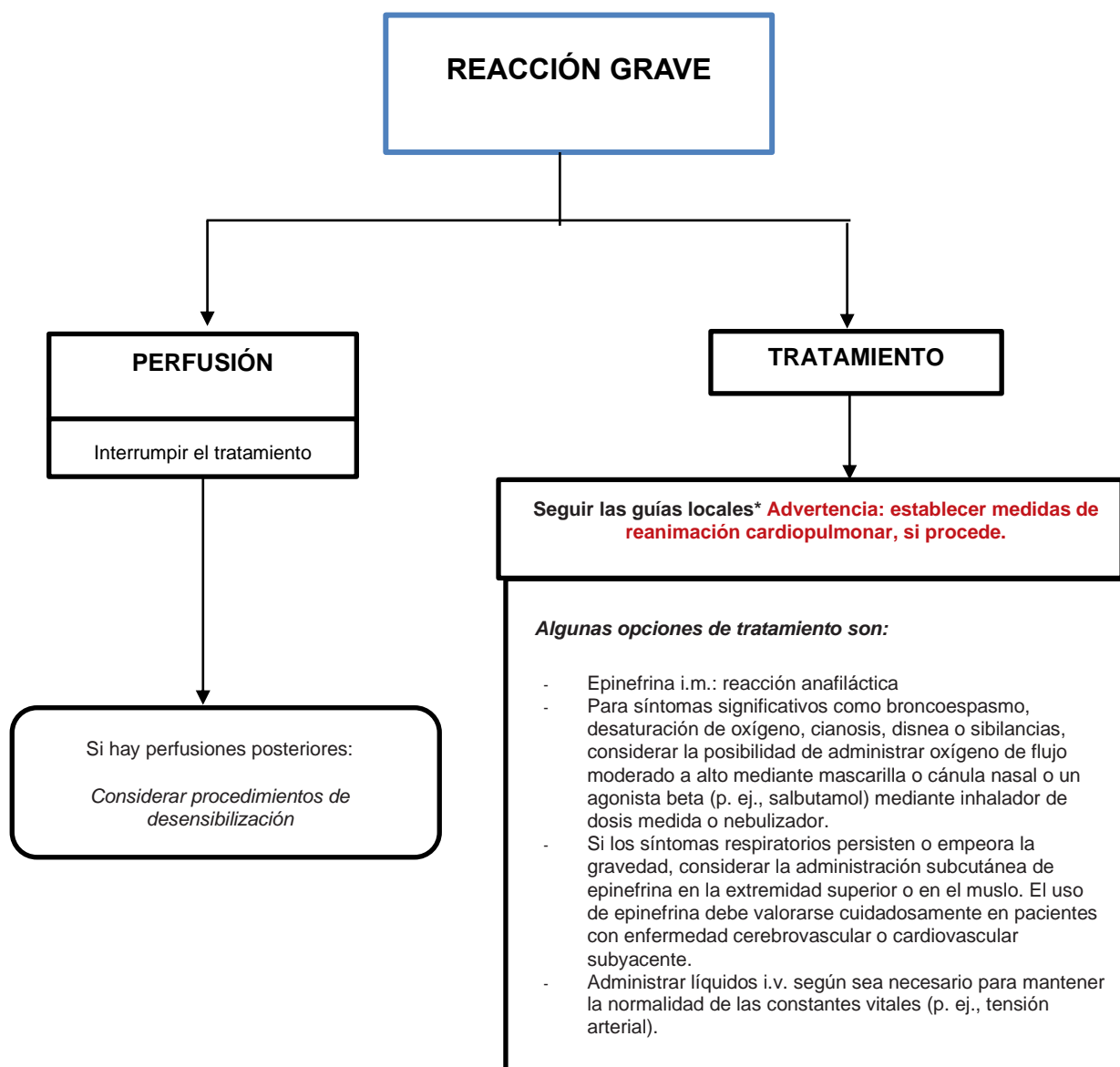
- Las reacciones anafilácticas suelen ser potencialmente mortales con un inicio agudo a los pocos minutos o a las varias horas tras el inicio de la perfusión. Incluso en presencia de síntomas inicialmente leves, debe tenerse en cuenta la posibilidad de progresión a un desenlace severo e incluso irreversible. Debido al potencial de reacciones severas 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 graves 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 este medicamento tras una reacción anafiláctica o una reacción grave de hipersensibilidad. Algunos pacientes han sido sometidos de nuevo a pruebas de provocación de la respuesta inmunológica y han seguido recibiendo el principio activo bajo estrecha supervisión clínica. Si se decide reanudar la administración del producto, debe prestarse especial atención y disponer de las medidas adecuadas de reanimación cardiopulmonar.

Recomendaciones terapéuticas para reacciones graves

- Se debe interrumpir inmediatamente la administración de Myozyme® e iniciar el tratamiento médico apropiado, según las indicaciones siguientes: La administración de epinefrina i. m. en una extremidad superior o el muslo suele estar indicada para las reacciones anafilácticas amenazantes para la vida. Aunque, en general, deben valorarse cuidadosamente las contraindicaciones del uso de epinefrina. Las contraindicaciones siempre deben valorarse teniendo en cuenta el beneficio o la necesidad del uso de epinefrina como medida vital en caso de reacciones anafilácticas amenazantes para la vida. Para obtener información más detallada consulte la ficha técnica de epinefrina.
- 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 β (p. ej., salbutamol) mediante inhalador dosificador o nebulizador.
- Administrar líquidos i. v. según sea necesario para mantener la normalidad de las constantes vitales (p. ej., tensión arterial). Valorar la posibilidad de administrar corticoesteroides i. v. Deben tenerse en cuenta los bloqueantes α y vasopresores sin acción β -adrenérgica, o acción mínima, para maximizar la acción inótropa y minimizar la acción cronotrópa en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.
- Establecer medidas de reanimación cardiopulmonar avanzadas, si procede.
- Si se considera adecuado, las perfusiones posteriores deben iniciarse con un procedimiento de desensibilización, normalmente sin pretratamiento, en pacientes con reacción previa de hipersensibilidad mediada por IgE.
- Póngase en contacto con el departamento de Información Médica de Sanofi para obtener literatura referente a las guías de desensibilización.
- Las recomendaciones para el tratamiento de pacientes positivos para IgE que se ofrecen en este material deben utilizarse únicamente a modo de guía. Las decisiones finales en relación con el tratamiento de cada uno de los pacientes es responsabilidad del médico prescriptor.

Figura 2. Tratamiento clínico de reacciones grave



* Las contraindicaciones siempre deben valorarse teniendo en cuenta el beneficio o la necesidad del uso de epinefrina como medida vital en caso de reacciones anafilácticas amenazantes para la vida.

2.3. Después de la perfusión

Se recomienda a los profesionales sanitarios encargados de la administración domiciliar de Myozyme®, observar a los pacientes por motivos de seguridad tanto durante, como una vez finalizada cada perfusión intravenosa. 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. En ensayos clínicos, se controló a los pacientes durante 2 horas una vez finalizada la perfusión.

3. Pruebas Inmunológicas

3.1. Introducción

Como parte de las actividades de monitorización post-comercialización, Sanofi ha iniciado un programa de inmunovigilancia (gratuito) para Myozyme®. La intención del programa es determinar la magnitud de la formación de anticuerpos contra este medicamento y comprender el posible impacto clínico. No existen en el mercado, otras pruebas para la detección de anticuerpos contra este principio activo. .

3.1.1. Programa de inmunovigilancia: pruebas de anticuerpos IgG, incluidos anticuerpos neutralizantes

Como se describe en la sección 1, el desarrollo de anticuerpos IgG puede estar relacionado con RAPs en algunos pacientes y el desarrollo de HSAT se ha asociado a un mal pronóstico, especialmente en pacientes con la Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia. Por ello, se sugieren las recomendaciones para pruebas de anticuerpos IgG detalladas a continuación:

Recomendación:

1. Obtener una muestra basal de suero antes de la primera perfusión.
2. Realizar un seguimiento de los niveles de anticuerpos IgG de los pacientes de forma periódica en base a su fenotipo clínico.
 - a. Para pacientes con la Enfermedad de Pompe de inicio en la infancia, hacer el seguimiento durante el primer año de tratamiento (ej. cada 3 meses) y continuar el seguimiento considerando los resultados clínicos y los niveles de anticuerpos.
 - b. Para pacientes con la Enfermedad de Pompe de comienzo tardío, se debe evaluar el desarrollo de anticuerpos a los 6 meses desde el inicio del tratamiento y continuar el seguimiento según el criterio clínico en base a las consideraciones de seguridad y efectividad.
3. Obtener muestras para pruebas de captación celular de enzima o de su actividad enzimática si los pacientes padecen una disminución de la efectividad pese a seguir en tratamiento con el producto.

3.1.2. Pruebas de inmunología para la determinación de RAPs moderadas/severas: IgG, IgE, activación del complemento y pruebas de triptasa sérica

Las pruebas de anticuerpos IgG e IgE se realizan normalmente para RAP moderadas, severas 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 Myozyme®, 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 el tratamiento bajo estrecha supervisión clínica.

Recomendación:

- Para caracterizar con más detalle el posible mecanismo de las RAP, se deben recoger muestras para determinación de anticuerpos IgG e IgE, de activación del complemento y de triptasa en pacientes que experimenten RAP sugestivas de reacciones de hipersensibilidad moderadas, severas o recurrentes.
- 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. Las muestras para determinación de IgG deberían recogerse idealmente al nivel de base, es decir, justo antes de la siguiente perfusión.

3.1.3. Pruebas cutáneas (19,20)

- A. Las pruebas cutáneas deben realizarse, a criterio del médico prescriptor, a pacientes que experimentan una RAP y que cumplen los criterios siguientes (Tabla 3): RAP 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.
- B. 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, se debe evaluar si la medicación del paciente 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 y, preferiblemente, como máximo 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.

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 Myozyme®, 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).

Tabla 3. Inmunología clínica y características de las pruebas cutáneas.

Prueba^a	Indicación para las pruebas	Tipo de muestra	Frecuencia	Hora de recogida^b
Pruebas cutáneas	RAPs indicativas de reacción mediada por IgE con síntomas persistentes o para la confirmación de los resultados de IgE	Pruebas de punción cutánea (test de Prick)	Ad hoc (después de RAP)	Mín. de 48 h después de la perfusión y preferiblemente >3 semanas después del episodio anafiláctico
IgG^c	Monitorización de rutina	Suero congelado (preferible) o refrigerado (aceptable)	Control rutinario	La muestra debe ser previa a la perfusión o ≥ 3 días después de la perfusión
IgG/ anticuerpos neutralizantes	Disminución de la respuesta al tratamiento o falta de efecto	Suero congelado (preferible) o refrigerado (aceptable)	Ad hoc (según sea necesario)	La muestra debe ser previa a la perfusión ≥ 3 días después de la perfusión
Anticuerpo IgG/IgE	RAPs moderadas/severas o recurrentes que sugieran reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas	Suero congelado (preferible) o refrigerado (aceptable)	Ad hoc (según sea necesario)	Antes de la perfusión o al menos ≥ 3 días después de la perfusión
Triptasa sérica	RAPs moderadas/severas o recurrentes que sugieran reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas	Suero congelado	Ad hoc (según sea necesario)	1-3 horas después de la RAP
Activación del complemento	RAPs moderadas/severas o recurrentes que sugieran reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas	Plasma congelado con EDTA	Ad hoc (según sea necesario)	1-3 horas después de la RAP

^a El programa de pruebas inmunológicas específicas para enfermedades raras de Sanofi junto con LabCorp ofrece un servicio gratuito para la obtención, el embalaje y el envío de muestras de sangre al laboratorio central de LabCorp. Este servicio puede utilizarse para todas las pruebas realizadas como parte del estudio de una RAP (incluidos anticuerpos IgG, anticuerpos IgE, anticuerpos neutralizantes, activación del complemento y triptasa sérica), así como para todas las muestras clínicas para control rutinario de IgG. Las pruebas cutáneas suelen realizarse localmente.

^b Documente la hora y la fecha de obtención de la muestra.

^c Si los resultados muestran títulos elevados de anticuerpos IgG, se recomienda realizar análisis de orina periódicos.

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 neutralizantes, activación del complemento y triptasa sérica), así como para todas las muestras clínicas para análisis y notificación rutinarios tras la comercialización.

1. Firma de la declaración "Statement" de "Prestación de servicios de Sanofi", para poder acceder al programa de "Pruebas Especializadas de Enfermedades Raras" que ofrece Sanofi junto con LabCorp.
2. Completar el Registro en LabCorp mediante el enlace siguiente, rellenando todos los campos: <https://www.labcorp.com/setup-information-international-providers>. Dentro de los siguientes 10 días hábiles recibirá un "In-Service Document" con las instrucciones generales, incluidos los Formularios de solicitud de pruebas y Requisitos para la toma de muestras. También se le harán llegar de parte de la empresa de mensajería la información específica sobre el procedimiento para el envío de las muestras.
3. Rellenar el Formulario de solicitud de prueba en función al análisis que desea solicitar. Se debe completar un formulario por cada paciente y prueba. Este formulario deberá enviarse junto con la muestra.
4. Recolectar y enviar la muestra. Las muestras deben ser recogidas y procesadas según el procedimiento indicado en los "Requisitos para la toma de muestras", asegurándose de que los tubos estén debidamente identificados y que los datos coincidan con los del formulario de solicitud. Solicitar la recogida de la muestra a Marken siguiendo las indicaciones proporcionadas. El día de la recogida Marken llevará todos los embalajes necesarios para transportar la muestra.

NOTA: Para las muestras relacionadas con eventos adversos es extremadamente importante indicar "EVENTO ADVERSO" en el albarán de Marken, para agilizar el proceso de envío y obtención de resultados. Resultados. Labcorp proporcionará los resultados a través del portal web www.labcorplink.com, en donde estarán listos para su descarga. Los resultados de las pruebas de acontecimientos adversos serán proporcionados al médico solicitante en un plazo de 5 días después de la llegada de las muestras al laboratorio. En el caso del resto de pruebas, los resultados estarán disponibles transcurridos 30 días

Póngase en contacto con el Departamento Médico de Sanofi 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 adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, puede notificarlos al departamento de Farmacovigilancia de Sanofi:
TEL.: 93.485 94 00; E-mail: es-farmacovigilancia@sanofi.com

5. Registro de la Enfermedad de Pompe

Existe un registro disponible para los profesionales sanitarios involucrados en el tratamiento para pacientes diagnosticados con la enfermedad de Pompe: <https://www.registrynxt.com>.

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. En este registro, los datos de los pacientes se recogen de manera anónima.

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. 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):1396-1406.
4. 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):456-461.
5. 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.
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. De Vries JM, Kuperus E, Hoogeveen-Westerveld M, et al. Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med*. 2017;19(1):90-97.
8. Ertoy Karagol HI, Inci A, Terece SP, et al. Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease [published online ahead of print, 2023 Jan 9]. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;1-6.
9. Gallay L, Petiot P, Durieu I, Streichenberger N, Berard F. SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(11):801-804.
10. Crespo MS. Immune Complex Processing: A Phagocytosis-Based Mechanism with Proinflammatory Potential. *Transfus Med Hemotherapy*. Karger Publishers; 2005;32(6):355–62.
11. Hiltz RE, Cupps TR. Cutaneous vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 1994 Jan;6(1):20–4.
12. Frost H. Antibody-mediated side effects of recombinant proteins. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2):155–60.

13. Banugaria SG, Prater SN, Patel TT, DeArmev SM, Milleson C, et al. Algorithm for the Early Diagnosis and Treatment of Patients with Cross Reactive Immunologic Material-Negative Classic Infantile Pompe Disease: A Step towards Improving the Efficacy of ERT. PLOS ONE. 2013;8(6): e67052.
14. Berrier KL, Kazi ZB, Prater SN, et al. CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in Genet Med. 2015 Jul;17(7):596. Rosenberg, Amy S [corrected to Rosenberg, Amy S]]. Genet Med. 2015;17(11):912-918.
15. Kazi ZB, Desai AK, Berrier KL, et al. Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. JCI Insight. 2017 Aug;2(16):94328
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Lockey R. Academy position statement: adrenergic blockers, allergen immunotherapy and skin testing.
20. 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.
21. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. BMJ. 1998 May 16;316(7143):1511–4.
22. 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.