

Guía dirigida a profesionales sanitarios sobre el tratamiento con Myozyme® (alglucosidasa alfa)

Consulte esta guía junto con la Ficha técnica del medicamento disponible en el centro de Información online de medicamentos (CIMA) www.cima.aemps.es

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) - Febrero 2026

Disponible en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es

TABLA DE CONTENIDOS

A. RESUMEN.....	3
B. Riesgos asociados al tratamiento	4
B.1. Reacciones asociadas a la perfusión con o sin desarrollo de anticuerpos IgG e IgE	4
B.2. Reacciones inmunomediadas	8
B.3. Inmunogenicidad y pérdida de respuesta.....	9
C. Pruebas Inmunológicas	10
C.1. Pruebas recomendadas para RAP.....	10
C.2. Pruebas recomendadas en reacciones inmunomediadas	11
C.3. Programa de inmunovigilancia de IgG	11
C.4. Procedimiento para la prueba	11
D. Registro de la Enfermedad de Pompe	12
E. Notificación de sospechas de reacciones adversas	13
F. Referencias bibliográficas	13

A. RESUMEN

Objetivo del material

Esta Guía es un material sobre prevención de riesgos asociados a Myozyme® (alglucosidasa alfa) dirigida a los profesionales sanitarios encargados del manejo de los pacientes tratados con este medicamento. 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. Educar sobre los riesgos conocidos asociados a 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.
3. Ofrecer información sobre el programa de pruebas inmunológicas específicas para enfermedades raras de Sanofi.

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

Riesgos asociados al tratamiento con Myozyme

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

- Reacciones asociadas a la perfusión (RAP) con o sin desarrollo de anticuerpos IgG e IgE
- Reacciones inmunomediadas
- Inmunogenicidad que deriva en pérdida de respuesta

B. Riesgos asociados al tratamiento

B.1. Reacciones asociadas a la perfusión 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. Mientras que la mayoría de las reacciones se consideraron de leves a moderadas, algunos de los pacientes que recibieron una perfusión de Myozyme® 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 (hasta 2 horas después). Los pacientes presentaron diversos signos y síntomas, principalmente de naturaleza respiratoria, cardiovascular, edematosas y/o cutánea tales como mialgias, broncoespasmo, dificultad respiratoria, edema faríngeo, alteraciones de presión arterial, palpitaciones, parada cardiaca, eritema, prurito, cefalea, parestesia, entre otros.

No se acaba de comprender del todo el mecanismo exacto de las RAP, pero 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.

Aunque las RAP pueden afectar a todos los pacientes, los pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas a las RAP son aquellos:

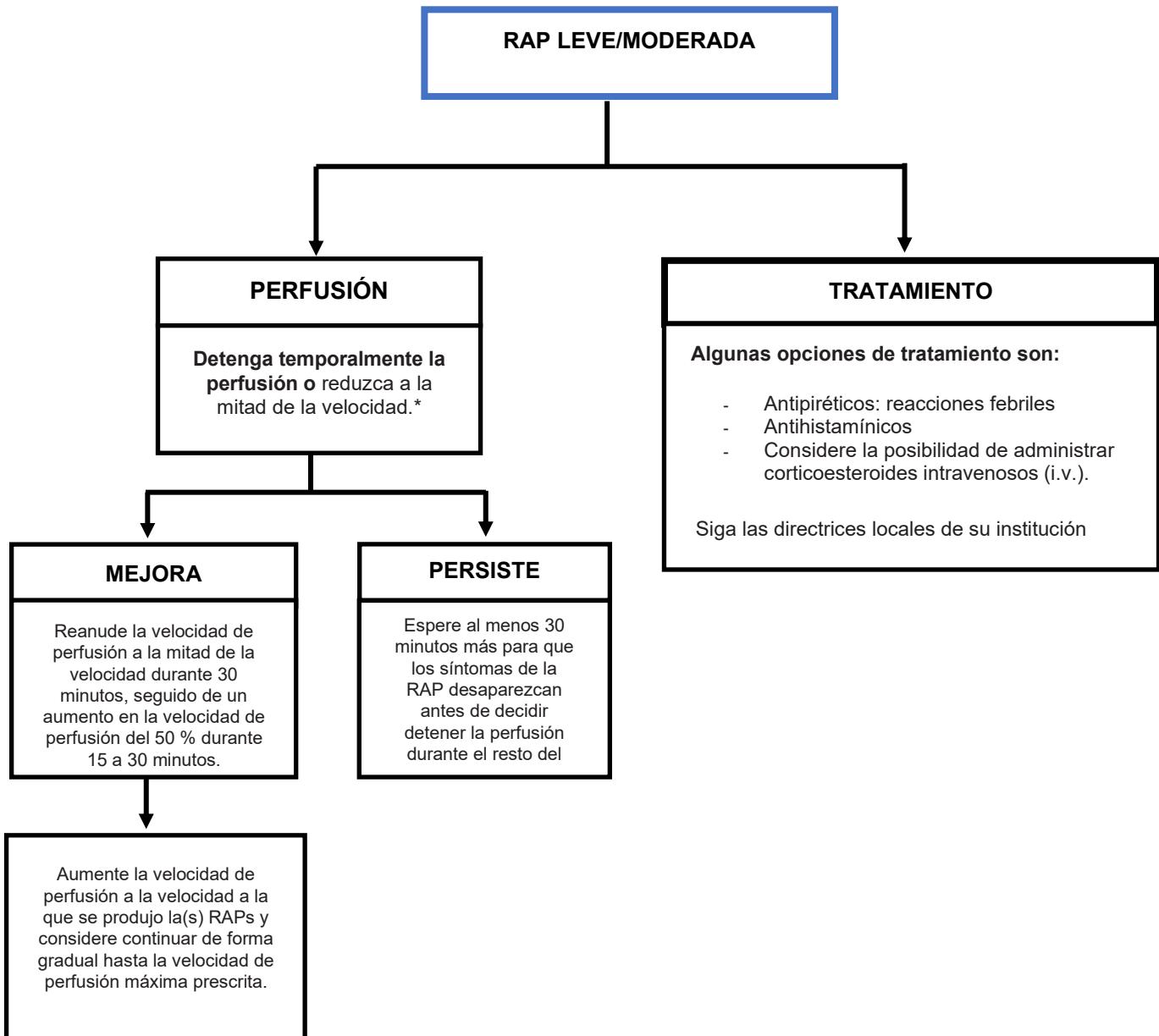
- Con alguna enfermedad febril aguda subyacente.
- Con enfermedad de Pompe severa (pueden tener las funciones cardíaca y respiratoria comprometidas, por lo que pueden estar predispuestos a un riesgo más elevado de sufrir complicaciones graves derivadas de las reacciones asociadas a la perfusión).
- Con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

Medidas para prevenir el riesgo de RAP:

- Antes de administrar alglucosidasa alfa, debe tenerse en cuenta el estado clínico del paciente.
- Antes de las perfusiones, para reducir la frecuencia y/o gravedad de las RAP, se recomienda el pretratamiento con:
 - Antihistamínicos en todos los pacientes.
 - Antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides en pacientes que hayan experimentado alguna RAP anteriormente.
- A pesar de recibir el pretratamiento, pueden producirse RAP.
Si se produce una RAP, debe valorarse la disminución de la velocidad de perfusión, la interrupción temporal de la perfusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides (ver figuras 1 y 2).
- Debe considerarse la interrupción inmediata de la administración de Myozyme® cuando se produzcan RAP graves, e iniciarse el tratamiento médico adecuado.
- Debe disponerse de medidas de apoyo médico adecuadas, incluido un equipo de reanimación cardiopulmonar.
- Se recomienda 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.
- Se recomienda realizar pruebas de detección de anticuerpos:
 - En los **pacientes con riesgo** de reacciones alérgicas debe considerarse la posibilidad de realizar pruebas inmunológicas en función de los acontecimientos adversos, incluidos las pruebas de anticuerpos antifármaco de IgG e IgE.
 - Los **pacientes con RAP moderadas a graves** y recurrentes deben ser evaluados para detectar anticuerpos antifármaco IgG e IgE específicos, y se recomienda realizar pruebas cutáneas a los pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad significativas.
 - Los **pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad** también pueden someterse a pruebas de detección de otros mediadores de la anafilaxia.

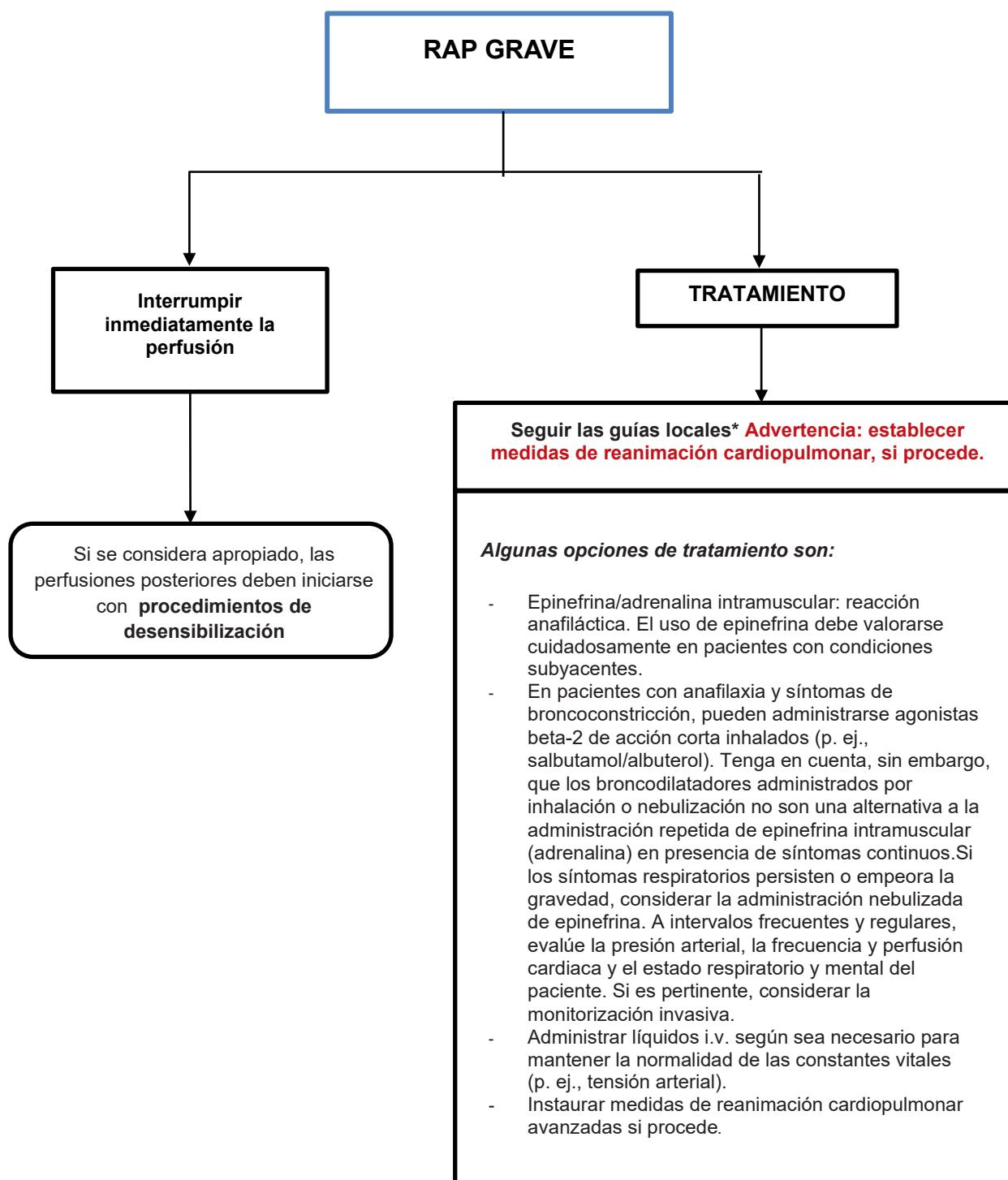
Algunos pacientes IgE positivos fueron reintroducidos con éxito con Myozyme® utilizando una velocidad de perfusión más lenta a dosis iniciales más bajas (o procedimientos de desensibilización) y han continuado recibiendo Myozyme® bajo estrecha supervisión clínica. (3,4)

Figura 1. Tratamiento clínico de reacciones leves o moderadas



*Si la reacción adversa ocurre durante la perfusión domiciliaria, se debe interrumpir la perfusión y contactar al médico prescriptor; si la reacción adversa ocurre en un entorno hospitalario, puede valorarse la reducción de la velocidad de perfusión.

Figura 2. Tratamiento clínico de reacciones grave (como reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas)



* 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.

B.2. Reacciones inmunomediadas

En algunos pacientes tratados con Myozyme® se han notificado reacciones inmunomediadas cutáneas y sistémicas graves. Estas reacciones aparecen entre 7 y 10 días después de la perfusión, empezando con algunos síntomas de tipo gripal generales: fiebre, mialgia, artralgia y exantema. La recuperación clínica suele observarse entre 7 y 28 días después.

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 (5,6).

- Se han notificado **reacciones cutáneas graves**, incluidas lesiones cutáneas ulcerativas y necrosantes.
- Se han observado **reacciones inmunomediadas sistémicas**. Estas reacciones se produjeron entre varias semanas y 3 años después del inicio de las perfusiones de Myozyme®.
- Se observó **síndrome nefrótico** en algunos pacientes tratados con este medicamento, y que presentaban niveles elevados de anticuerpos IgG (≥ 102.400). En estos pacientes, la biopsia renal mostró depósitos de inmunocomplejos.

Medidas para prevenir el riesgo de reacciones inmunomediadas:

- Vigilar a los pacientes por si aparecen reacciones sistémicas que afecten a la piel y a otros órganos mientras reciben Myozyme®.
- Si se producen reacciones inmunomediadas, debe considerarse la **interrupción del tratamiento**.
- Se recomienda realizar un seguimiento a los pacientes que presenten reacciones sistémicas inmunomediadas.
- Se recomienda realizar **análisis de orina periódicos** en pacientes con niveles elevados de anticuerpos IgG para vigilar la aparición de proteinuria y evitar el síndrome nefrótico.

Algunos pacientes, tras pruebas de provocación de la respuesta inmunológica, han seguido recibiendo el producto bajo estrecha supervisión clínica. Se deben considerar los riesgos y beneficios de volver a administrar Myozyme® tras una reacción inmunomediada.

B.3. Inmunogenicidad y pérdida de respuesta

Myozyme® tiene el potencial de desencadenar la formación de anticuerpos contra α -glucosidasa ácida (GAA) recombinante humana. Los niveles elevados y sostenidos de anticuerpos IgG y/o anticuerpos neutralizantes puede derivar en una pérdida de respuesta. En ensayos clínicos, la mayoría de pacientes desarrollaron anticuerpos IgG contra este medicamento y 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) podría derivar en dosis subóptimas de Myozyme debido a la formación de inmunocomplejos. (5,6,7).

Con respecto a la **IOPD**, se ha observado una tendencia de HSAT (definido como niveles ≥ 51200 de IgG a partir del sexto mes de tratamiento que aparezcan en 2 o más medidas entre las que hayan pasado 12 semanas) en los pacientes:

- tratados con alta dosis (40mg/kg) (8).
- CRIM-negativos, aunque también se ha observado en un número reducido de pacientes CRIM-positivos. El estatus CRIM (en inglés *Cross Reactive Immunologic Material*) para proteína GAA endógena es un factor de riesgo para la aparición de HSAT.

En relación a la **LOPD**, la mayoría de pacientes mostraron niveles de anticuerpos en estabilización o decrecientes, a lo largo del tiempo. Dado que a estos pacientes se les considera CRIM-positivos, 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 ello, el impacto de los anticuerpos IgG es limitado en los pacientes con LOPD (9,10).

Medidas para prevenir el riesgo de inmunogenicidad y pérdida de respuesta:

- Se recomienda el tratamiento profiláctico para la **inducción de tolerancia inmunitaria** (ITI, por sus siglas en inglés). En pacientes con IOPD, especialmente en aquellos pacientes CRIM negativos.
- La evaluación del estado CRIM no debe retrasar el inicio del tratamiento.
- Para pacientes con LOPD y HSAT y con una respuesta reducida al tratamiento de Myozyme® por la inducción de tolerancia deben ser considerados.
- Puede ser necesario un ajuste del régimen de ITI de acuerdo a las necesidades del paciente. No existe consenso sobre los regímenes de ITI personalizados (11,12). La literatura publicada describe diferentes regímenes de tratamiento con rituximab, metotrexato e inmunoglobulinas intravenosas y, en pacientes con anticuerpos antifármaco establecidos, la adición de bortezomib. Por favor, revise la literatura publicada más reciente al respecto.
- Se recomienda vigilancia en los pacientes tratados con agentes inmunosupresores, ya que tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones graves (se han observado infecciones respiratorias mortales).

C. Pruebas Inmunológicas

La recolección de muestras de suero basal antes de la primera perfusión se considera altamente recomendada.

C.1. Pruebas recomendadas para RAP

Para caracterizar mejor el mecanismo potencial de las RAP de los pacientes que experimentan RAP moderadas a graves o recurrentes sugestivas de reacciones de hipersensibilidad, se deben recoger muestras para realizar pruebas de (Tabla 2):

- Anticuerpos IgG
- Anticuerpos IgE
- Activación del complemento
- Triptasa

En el caso de RAP indicativa de reacción mediada por IgE, con síntomas persistentes como broncoespasmo, hipotensión y/o urticaria que requieren intervención o cualquier otro signo o síntoma que el médico prescriptor considere relevante, se deben realizar pruebas cutáneas. Estas constituyen una prueba pronóstica y pueden proponerse para confirmar los resultados de IgE.

Tabla 2. Pruebas inmunológicas.

Prueba ^a	Indicación para las pruebas	Tipo de muestra	Frecuencia	Hora de recogida sugerida ^{b,c}
IgG ^d	Monitorización rutinaria	Suero congelado	Monitorización rutinaria	
IgG/anticuerpos neutralizantes	Disminución de la respuesta al tratamiento o falta de efecto	Sangre entera (recibida en las 24 horas siguientes a la recogida)	Ad hoc (según sea necesario)	Antes de la perfusión o al menos ≥3 días después de la perfusión
Anticuerpos IgG e IgE	RAP moderadas/graves o recurrentes indicativas de reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas	Suero congelado		
Triptasa sérica		Plasma congelado con EDTA		1-3 horas reacción posterior a la perfusión
Activación del complemento				

a. El Programa de pruebas especializadas en enfermedades raras de Sanofi, a través de un proveedor de servicios externo, ofrece un servicio gratuito para la recogida, el embalaje y el envío de muestras de sangre al laboratorio central del proveedor de servicios. Este servicio se aplica a las pruebas realizadas como parte de una investigación de RAP (incluidos anticuerpos IgG, anticuerpos IgE, anticuerpos neutralizantes de IgG, activación del complemento y triptasa sérica) o respuesta reducida (IgG/anticuerpos neutralizantes) y a todas las muestras clínicas para la monitorización rutinaria de IgG. **b.** Documente la hora y la fecha en la que se tomó la muestra. **c.** Las horas de recogida dadas son recomendaciones del proveedor de servicios externo y solo son informativas. Consulte las directrices locales/institucionales. **d.** Si los resultados muestran títulos altos de anticuerpos IgG, se recomienda realizar un análisis de orina periódico.

C.2. Pruebas recomendadas en reacciones inmunomediadas

Recomendación en la frecuencia de seguimiento de los niveles de anticuerpos IgG:

1. Obtener una muestra basal de suero antes de la primera perfusión.
2. 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.
3. 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.
4. Para ambos fenotipos, las pruebas de anticuerpos IgG antifármaco deben ser consideradas si los pacientes no responden a la terapia; se pueden realizar pruebas de anticuerpos inhibidores a los pacientes tratados si experimentan una reducción del beneficio clínico a pesar de un tratamiento continuado con Myozyme®.

C.3. Programa de inmunovigilancia de IgG

Existe un programa de inmunovigilancia de IgG (gratuito) para Myozyme®. La intención del programa es determinar la magnitud de la formación de anticuerpos contra este medicamento, comprender el posible impacto clínico y caracterizar mejor las RAPs.

- a. El programa de pruebas inmunológicas específicas para enfermedades raras ofrece un servicio gratuito para la obtención, embalaje y envío de muestras de sangre al laboratorio central. 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. Los tiempos de recogida indicados son recomendaciones. Por favor, consulte las directrices de su localidad/institución. Debe documentar 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.

C.4. Procedimiento para la prueba

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. 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.

Para 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

D. 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.

E. Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autónomo 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

F. Referencias bibliográficas

1. Cardona V *et al.* World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472.
2. Thong BY *et al.* Prevention of Drug Hypersensitivity Reactions: Prescreening and Premedication. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(8):2958-2966.
3. Ertøy Karagol HI *et al.* Long-Term Experience with Anaphylaxis and Desensitization to Alglucosidase Alfa in Pompe Disease 2023. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;1-6.
4. Gallay L *et al.* SWORD: A simplified desensitization protocol for enzyme replacement therapy in adult Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2016;26(11):801-804.
5. Banugaria SG *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.
6. Kazi ZB *et al.* Sustained immune tolerance induction in enzyme replacement therapy-treated CRIM-negative patients with infantile Pompe disease. *JCI Insight.* 2017; 2(16):94328
7. Berrier KL *et al.* CRIM-negative infantile Pompe disease: characterization of immune responses in patients treated with ERT monotherapy [published correction appears in *Genet Med.* 2015;17(7):596. Rosenberg, Amy S [corrected to Rosenberg, Amy S]]. *Genet Med.* 2015;17(11):912-918.
8. Kishnani PS *et al.* Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(2):99–109.
9. De Vries JM *et al.* Pompe disease in adulthood: effects of antibody formation on enzyme replacement therapy. *Genet Med.* 2017;19(1):90-97.
10. Ditters IAM *et al.* Are Anti-rhGAA Antibodies a Determinant of Treatment Outcome in Adults with Late-Onset Pompe Disease? A Systematic Review. *Biomolecules.* 2023; 13(9):1414.
11. Al-Hassnan Z *et al.* Expert Group Consensus on early diagnosis and management of infantile-onset pompe disease in the Gulf Region *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):388.
12. Chen HA *et al.* Optimizing treatment outcomes: immune tolerance induction in Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy. *Front Immunol.* 2024;15:1336599