

DOSSIER SOBRE LA ENFERMEDAD DE
POMPE Y SU TRATAMIENTO CON

MYOZYME®
(ALGLUCOSIDASA ALFA)

sanofi



1. INTRODUCCIÓN

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

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

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

2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD DE POMPE DEL ADULTO

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

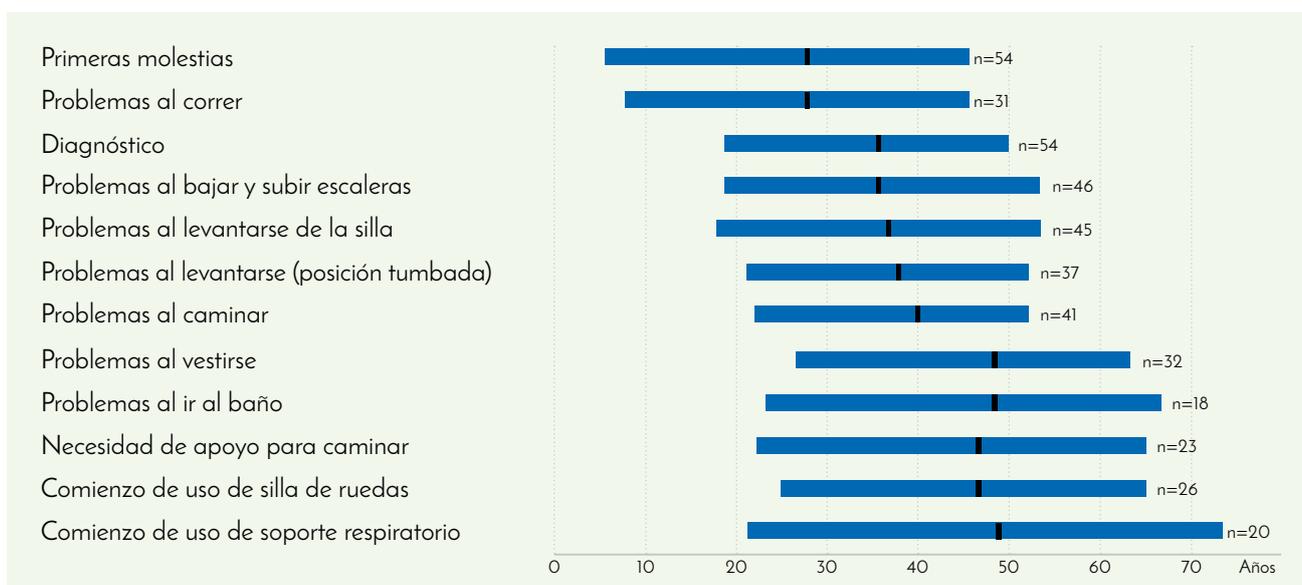


Figura 1. Inicio de la enfermedad y progresión clínica en pacientes con enfermedad de Pompe del adulto (Hagemans ML, et al. Brain 2005).

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

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

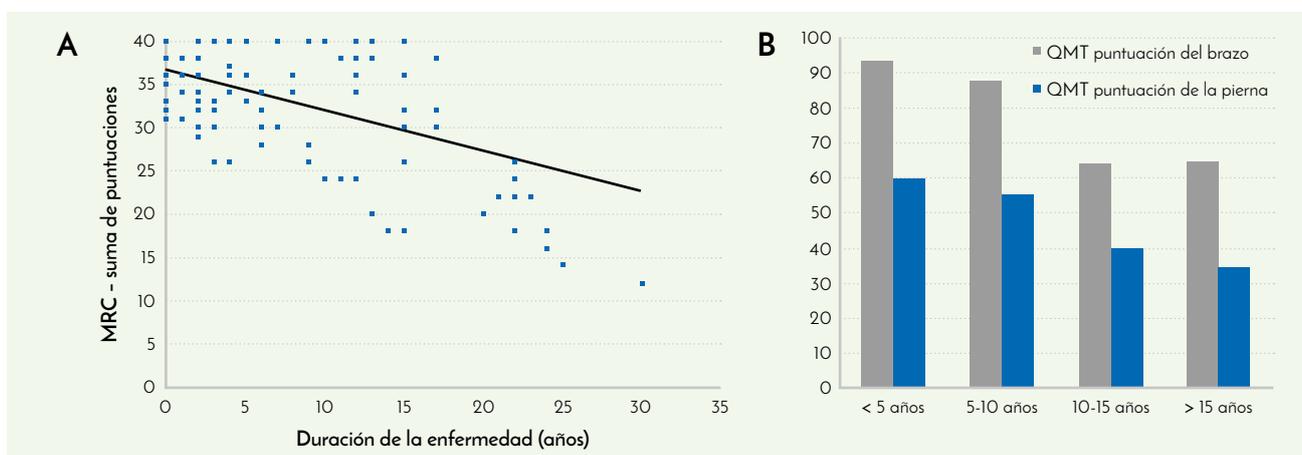


Figura 2. Correlación positiva entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de debilidad muscular de los pacientes, evaluado de forma manual (balance muscular) (A) o mediante el uso de miómetros (B) (Van der Beek NA, et al. Neuromuscular disorders 2009² (A) y Wokke JH, et al. Muscle & Nerve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

DOSSIER SOBRE LA ENFERMEDAD DE POMPE Y SU TRATAMIENTO CON MYOZYME® (ALGLUCOSIDASA ALFA)

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

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

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

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

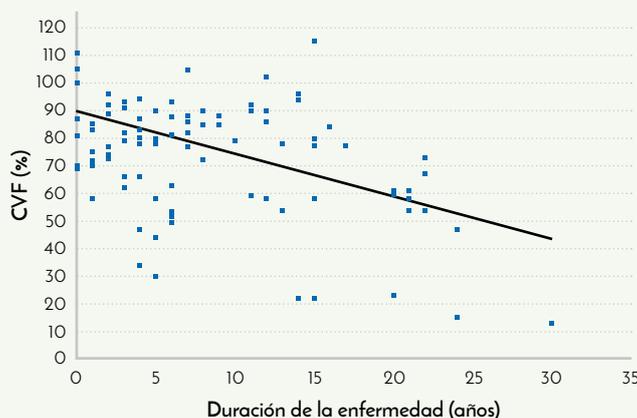


Figura 4. Correlación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la capacidad vital forzada de los pacientes con enfermedad de Pompe del adulto (Van der Beek NA, et al. Neuromuscular Disorders 2009²).

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

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

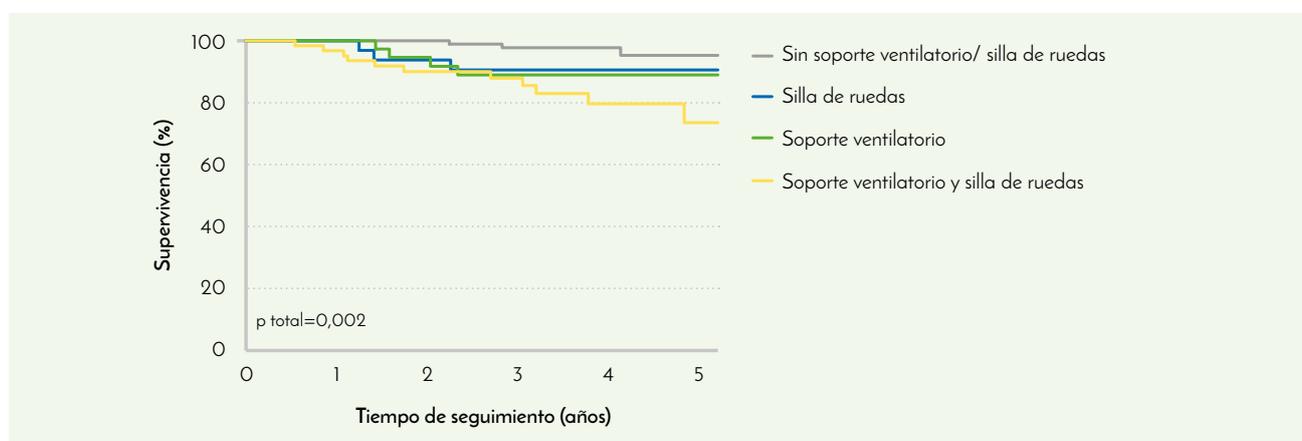


Figura 5. Curvas de Kaplan Meier de estimación del riesgo de mortalidad en una cohorte de 268 pacientes con enfermedad de Pompe. Se puede observar una buena correlación entre el grado de mortalidad y la necesidad de soporte ventilatorio y/o uso de silla de ruedas (Güngör D, et al. *Orphanet Journal of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

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

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

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

Se han realizado ensayos clínicos que abalan su utilización tanto en los casos de enfermedad de Pompe infantil como en la del adulto. Además, existen numerosas series de casos reportados en los que el tratamiento ha resultado efectivo.⁵

En el caso de la enfermedad de Pompe del adulto, destaca el ensayo clínico publicado en el año 2010 en la revista *New England Journal of Medicine*.⁶ Este ensayo fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que completaron 81 pacientes con enfermedad de Pompe confirmada genéticamente.

Los criterios de inclusión aseguraban la participación en el ensayo de pacientes sintomáticos en una fase intermedia. Los criterios más relevantes eran los siguientes:⁶

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

Como criterios de exclusión destacaban la necesidad de ventilación mecánica invasiva (es decir, con traqueostomía) o la necesidad de ventilación mecánica no invasiva (VNI) permanente (es decir, 24 horas al día). Si el paciente necesitaba una VNI durante la noche podía participar en el estudio.⁶

Los pacientes fueron aleatorizados con una distribución 2:1 con placebo. 55 pacientes recibieron el tratamiento mientras que 26 recibieron placebo. La dosis de enzima recombinante fue de 20 mg/kg, administrada por vía endovenosa cada dos semanas durante 78 semanas.⁶

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

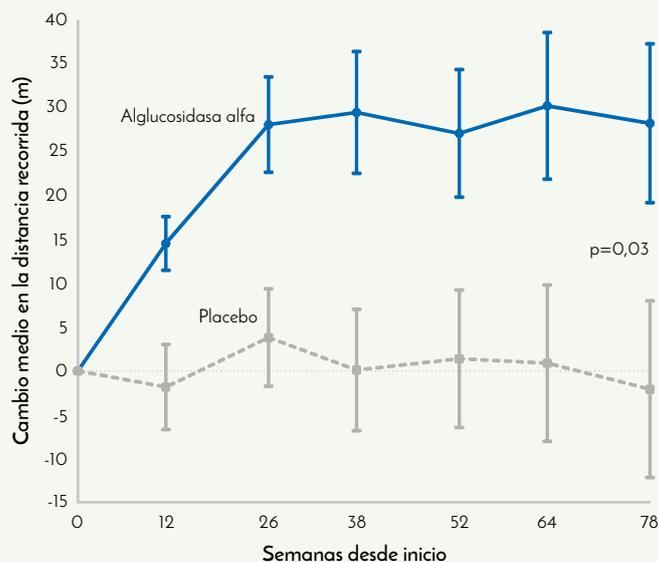


Figura 6. Resultados del test de la marcha de 6 minutos (6MWT) en los pacientes participantes en el ensayo clínico realizado con Myozyme®. Se observan diferencias significativas entre los pacientes que recibieron tratamiento y el grupo control (Van der Ploeg AT, et al. NEJM 2010⁶).

La fuerza muscular se analizó mediante miometría de mano y mostró diferencias entre el grupo tratado y el que recibió placebo, pero que no fueron estadísticamente significativas. No obstante, se pudo comprobar cómo los pacientes tratados mantenían la fuerza muscular intacta respecto al inicio, mientras que en el grupo que recibía placebo había una caída de la fuerza muscular, especialmente en los músculos de las extremidades inferiores, tras 78 semanas de tratamiento (Figura 7).⁶

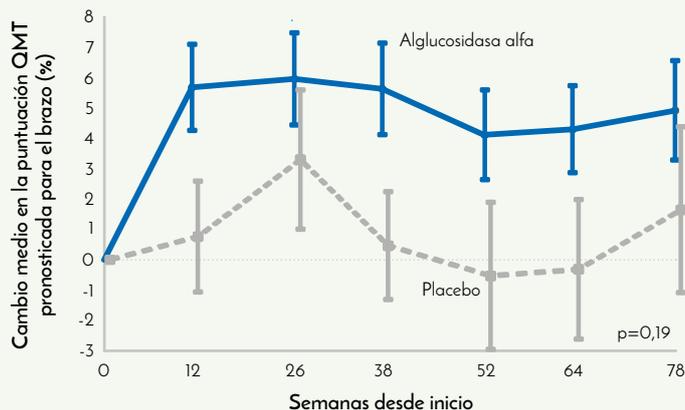
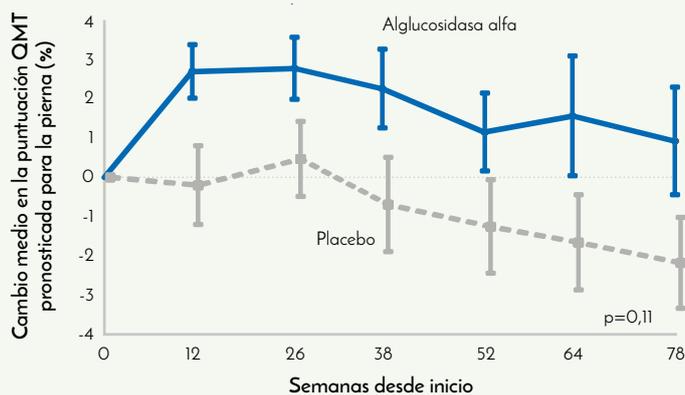


Figura 7. Resultados del estudio de fuerza muscular medido con miómetros. Se observan diferencias que no fueron significativas entre los pacientes que recibieron tratamiento y el grupo control (Van der Ploeg AT, et al. NEJM 2010⁶).

DOSSIER SOBRE LA ENFERMEDAD DE POMPE Y SU TRATAMIENTO CON MYOZYME® (ALGLUCOSIDASA ALFA)

Los estudios de función respiratoria realizados mostraron diferencias significativas entre el grupo tratado y el de placebo. En lo referente a la CVF, se observó una mejoría del 1,2% en el grupo tratado, mientras que en el no tratado existía una pérdida del 2,2% respecto al inicio del tratamiento, lo que suponía una ganancia final del 3,4% del grupo tratado respecto a placebo (Figura 8).⁶

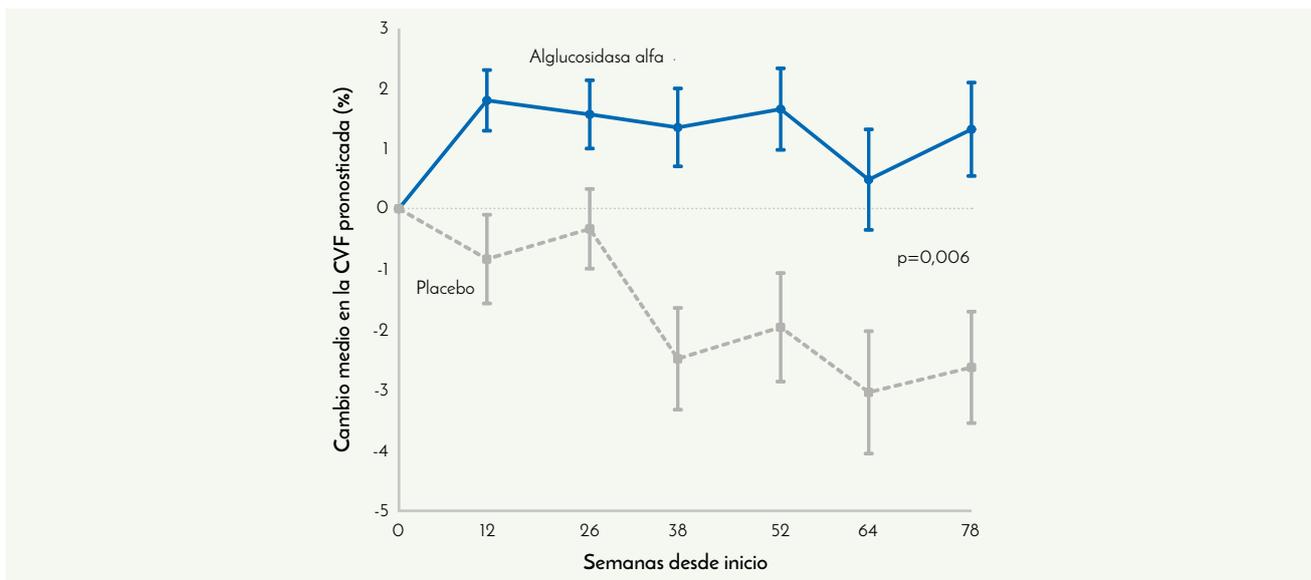


Figura 8. Evolución de la CVF de los pacientes durante las 78 semanas del ensayo clínico. Se observaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron tratamiento y el grupo control (Van der Ploeg AT, et al. NEJM 2010⁶).

Finalmente, cabe destacar la mejoría de los parámetros de presión espiratoria máxima (PEM) en los pacientes tratados (+3,24%), mientras que en el grupo control se observó una caída de la PEM (-0,56%) durante el seguimiento. Aunque los valores de presión inspiratoria máxima (PIM) se mantuvieron estables, no hubo diferencias significativas entre los grupos.⁶

El fármaco se toleró bien, no hubo efectos secundarios graves en ningún caso, destacando una reacción de hipersensibilidad al fármaco en dos casos (3% del grupo tratado). Todos los pacientes tratados desarrollaron anticuerpos contra la enzima, sin que hubiese relación entre el título de anticuerpos y una mala respuesta al tratamiento.⁶

Este estudio se completó con un ensayo en fase abierta.⁷ En este caso, se realizó seguimiento a 28 pacientes durante 130 semanas de tratamiento. Los resultados tanto del test de la marcha de 6 minutos como de la función ventilatoria mostraron una estabilidad importante, sin que se observasen variaciones destacables durante el tiempo de seguimiento (Figura 9).⁷

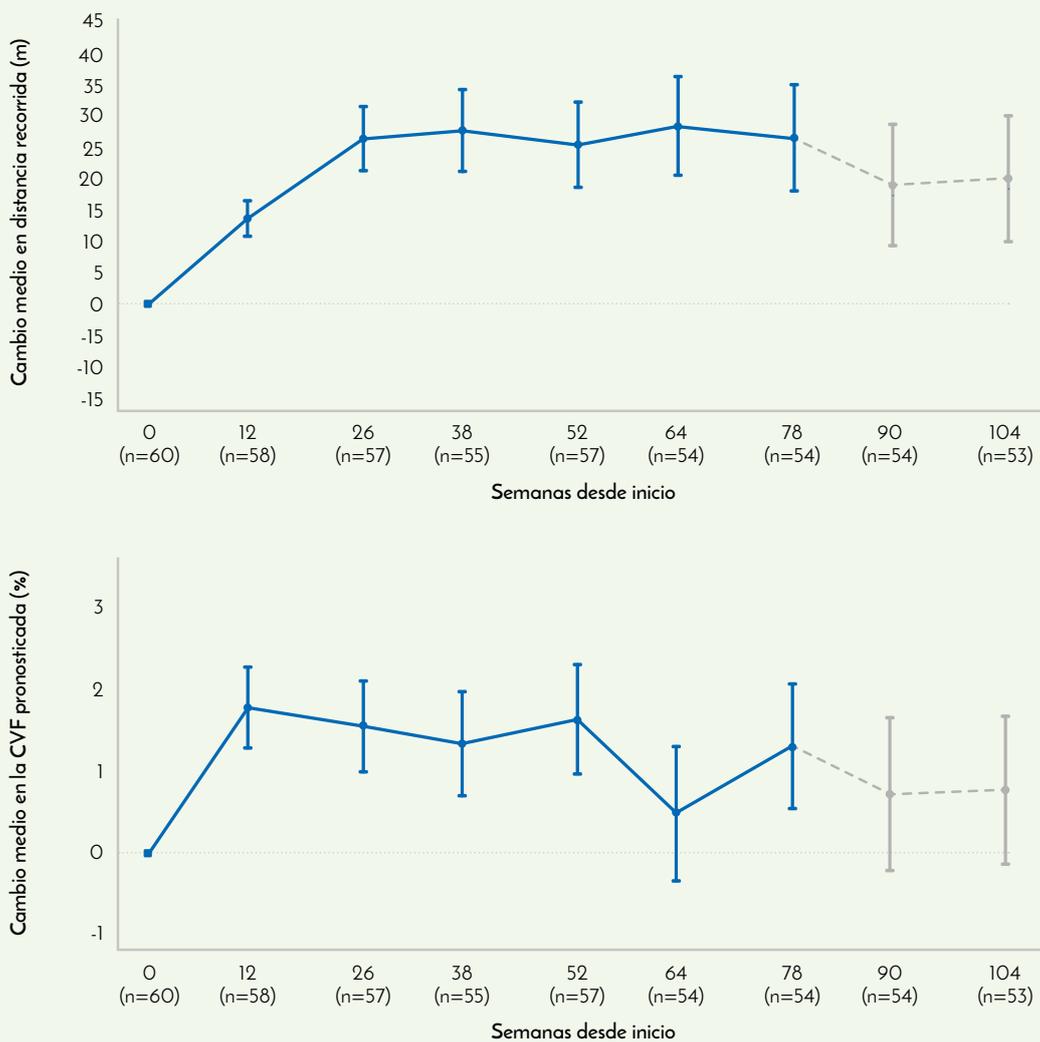


Figura 9. Seguimiento de pacientes con enfermedad de Pompe del adulto tratados con Myozyme®. Se observa una estabilización de los resultados tanto para la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos como para la capacidad vital forzada (van der Ploeg AT, et al. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012⁷).

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

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

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

Se han publicado una serie de estudios abiertos de seguimiento de unos 2-3 años de pacientes con enfermedad de Pompe del adulto que mostraron una mejoría funcional, tanto motora como respiratoria, que se mantenía estable durante el tiempo de seguimiento (Figura 10).⁸

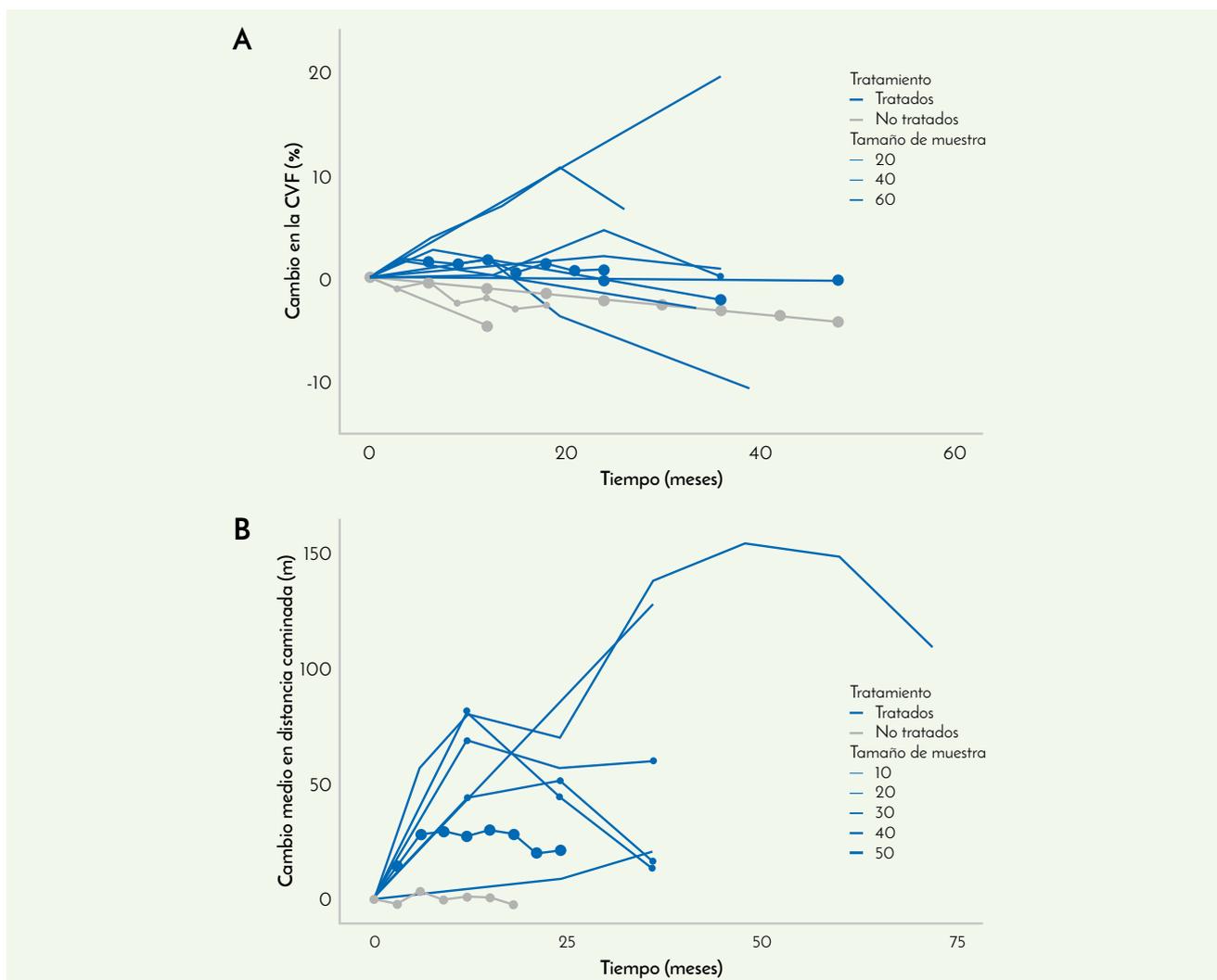


Figura 10. Cambios observados en la capacidad vital forzada (A) y en el test de la marcha de 6 minutos (B) a lo largo del tiempo para pacientes tratados y no tratados. Cada línea representa un estudio independiente. El tamaño de los puntos representa el tamaño aproximado de la muestra en seguimiento (Schozer B, et al. J Neurol 2017⁸).

En el año 2017, el grupo holandés liderado por la Dra. van der Ploeg publicó los resultados del seguimiento de un grupo de 88 pacientes tratados por un período medio de 5 años, de los que 45 pacientes habían recibido tratamiento por más de 5 años, mientras que tan sólo 7 pacientes habían recibido tratamiento por menos de 1 año.⁹

El estudio mostró una mejoría inicial en la función motora de los pacientes durante los 6 primeros meses de tratamiento, valorada mediante la escala de fuerza muscular (MRC) o con la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos (Figura 11), que se mantuvo durante 2 o 3 años de seguimiento, apareciendo un posterior deterioro de la función muscular. A pesar de este deterioro final, existían diferencias significativas entre los resultados observados en los pacientes seguidos y los resultados esperados de pacientes seguidos en la época previa al tratamiento.⁹

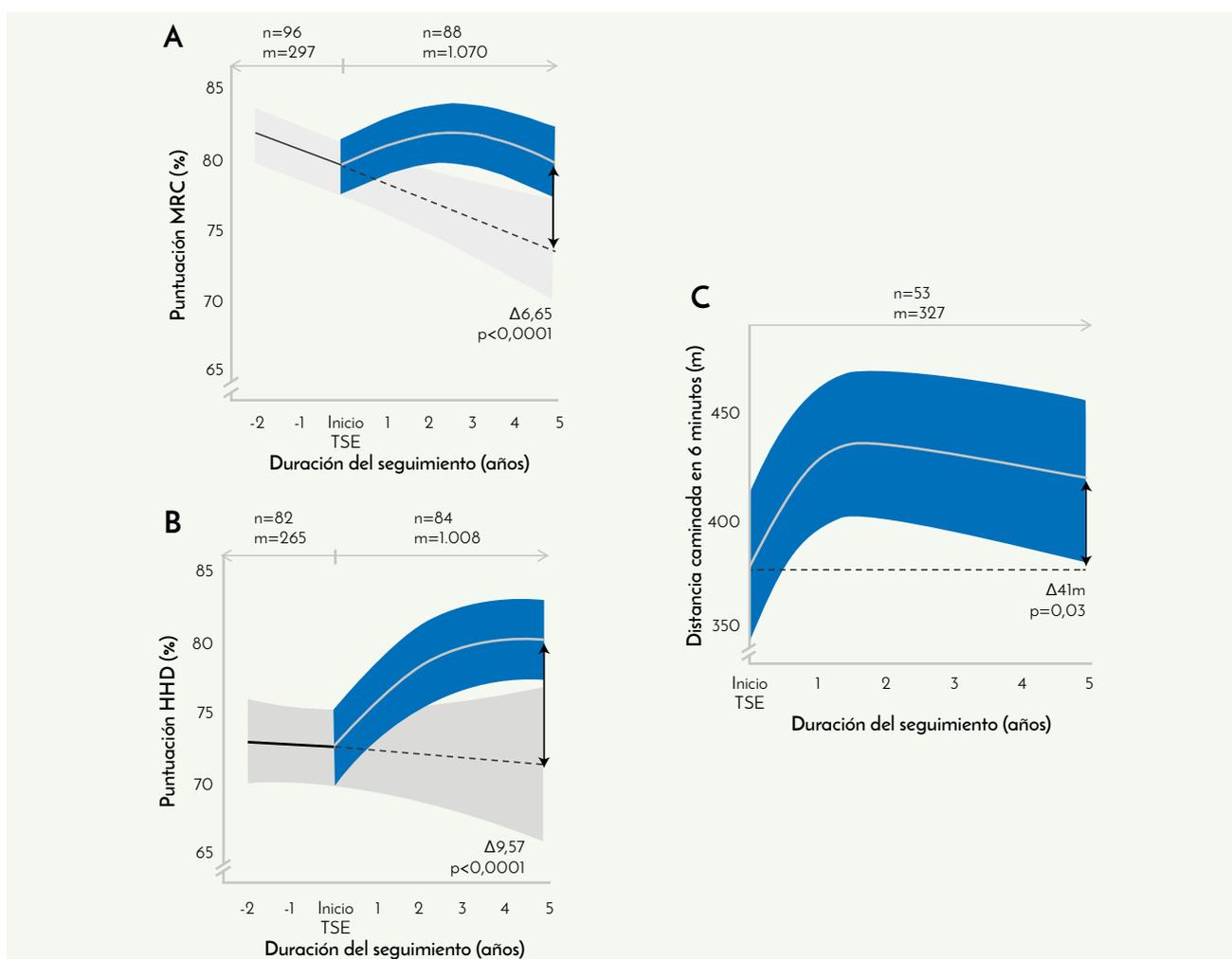


Figura 11. Cambios observados en la función muscular analizada mediante test manual de fuerza muscular (A), test de miometría manual (B) y test de la marcha de 6 minutos (C) (Kuperus E, et al. Neurology 2017⁹).

Los datos mostraron que la mayoría de los pacientes seguidos tenían mejores resultados de función motora que al inicio del tratamiento, o a pesar de estar peor que al inicio, tenían mejor función motora que la esperada si no hubiesen recibido tratamiento (Figura 12).⁹

DOSSIER SOBRE LA ENFERMEDAD DE POMPE Y SU TRATAMIENTO CON MYOZYME® (ALGLUCOSIDASA ALFA)

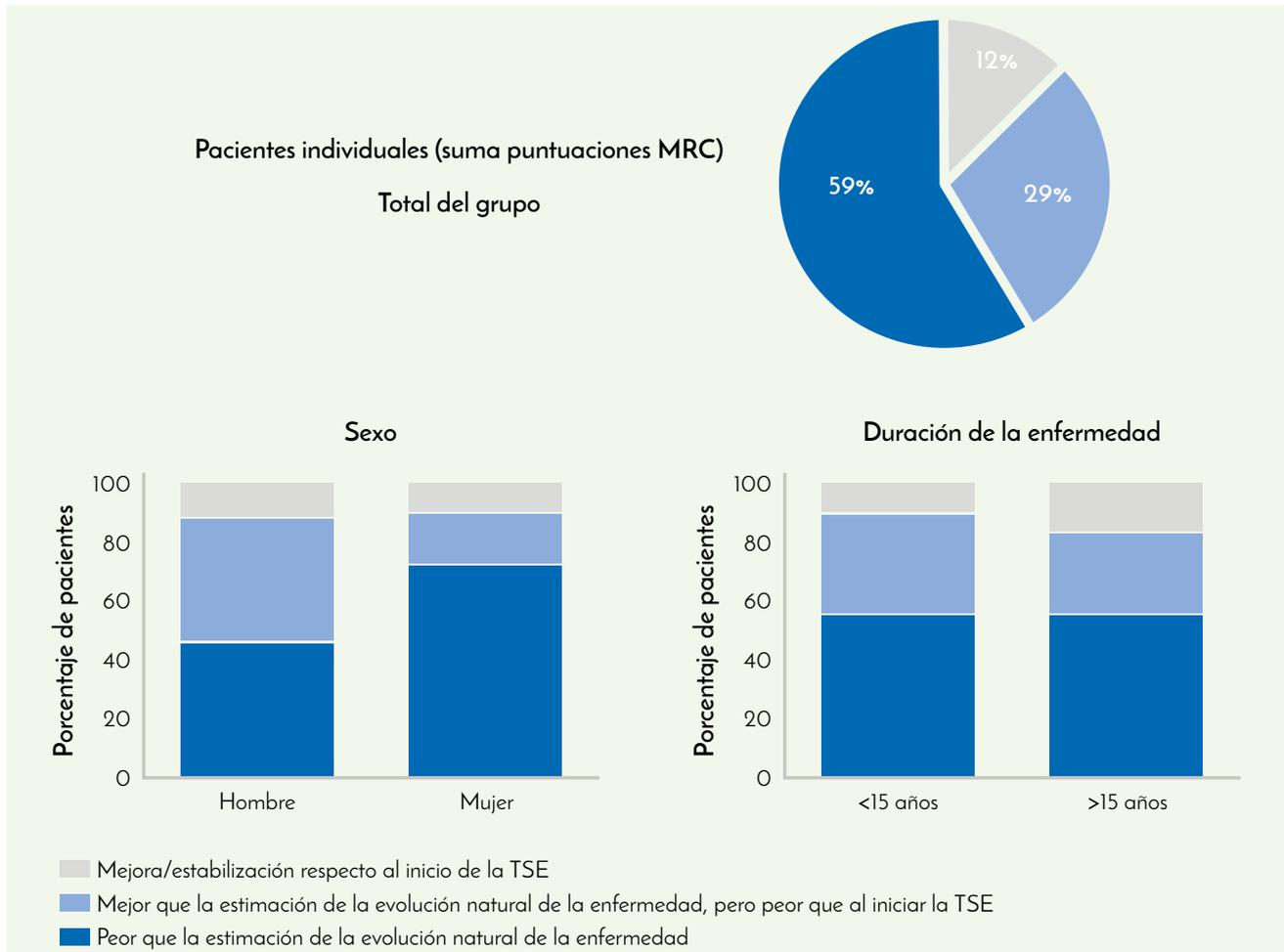


Figura 12. Situación funcional motora de los pacientes con enfermedad de Pompe seguidos en el estudio publicado por el grupo holandés (Kuperus E, et al. *Neurology* 2017⁹).

Los resultados de la función respiratoria mostraron datos similares. Se observó una mejoría funcional, medida mediante espirometría (capacidad vital forzada (CVF) en sedestación y en posición supina, presión espiratoria máxima (PEM), y presión inspiratoria máxima (PIM)), durante los primeros 6 meses de tratamiento, que se mantenía estable por un período de 2-3 años mostrando un leve empeoramiento posterior. Al igual que ocurría con la función motora, la función respiratoria observada al final del seguimiento era mejor que la esperada por los estudios de evolución natural (Figura 13).⁹

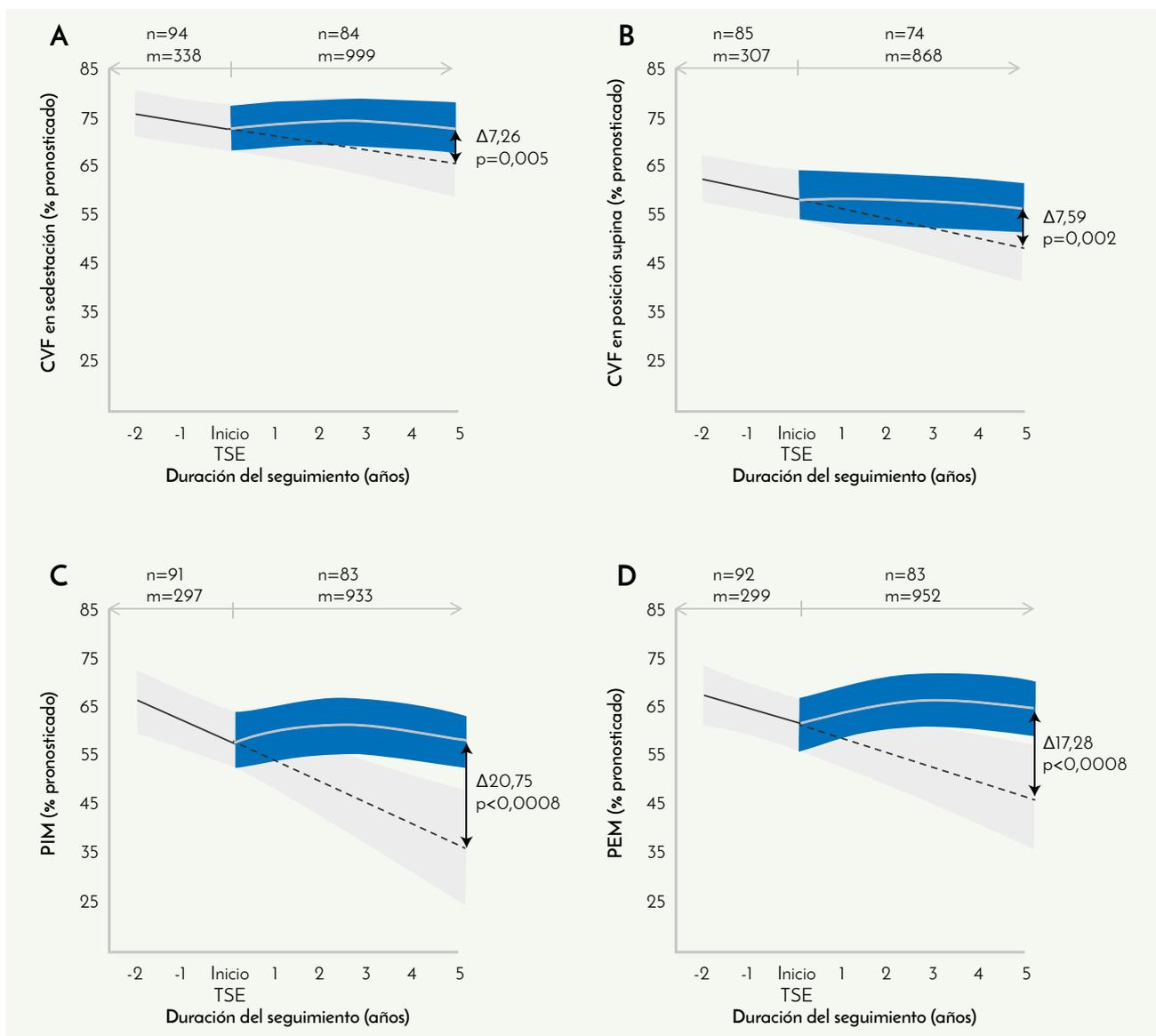


Figura 13. Cambios observados en la función respiratoria analizada mediante capacidad vital forzada en sedestación (A), capacidad vital forzada en posición supina (B), presión inspiratoria máxima (C) y presión espiratoria máxima (D) (Kuperus E, et al. Neurology 2017⁹).

Una publicación reciente analiza los datos de función respiratoria de un grupo de 396 con enfermedad de Pompe del adulto tratados con TSE y seguidos durante un período de cinco años¹⁰. Los datos se han obtenido del *Pompe Registry* que es un registro de pacientes con enfermedad de Pompe activo que recoge datos de forma longitudinal y está financiado y administrado por Sanofi Genzyme. Este estudio confirma los resultados positivos de la TSE sobre la función ventilatoria obtenidos en otras series de pacientes. El principal resultado es que la CVF se mantuvo estable en los pacientes del registro, tanto cuando se analizaban como un solo grupo como cuando se dividían en subgrupos, dependiendo del nivel basal de CVF (Figura 14).

DOSSIER SOBRE LA ENFERMEDAD DE POMPE Y SU TRATAMIENTO CON MYOZYME® (ALGLUCOSIDASA ALFA)

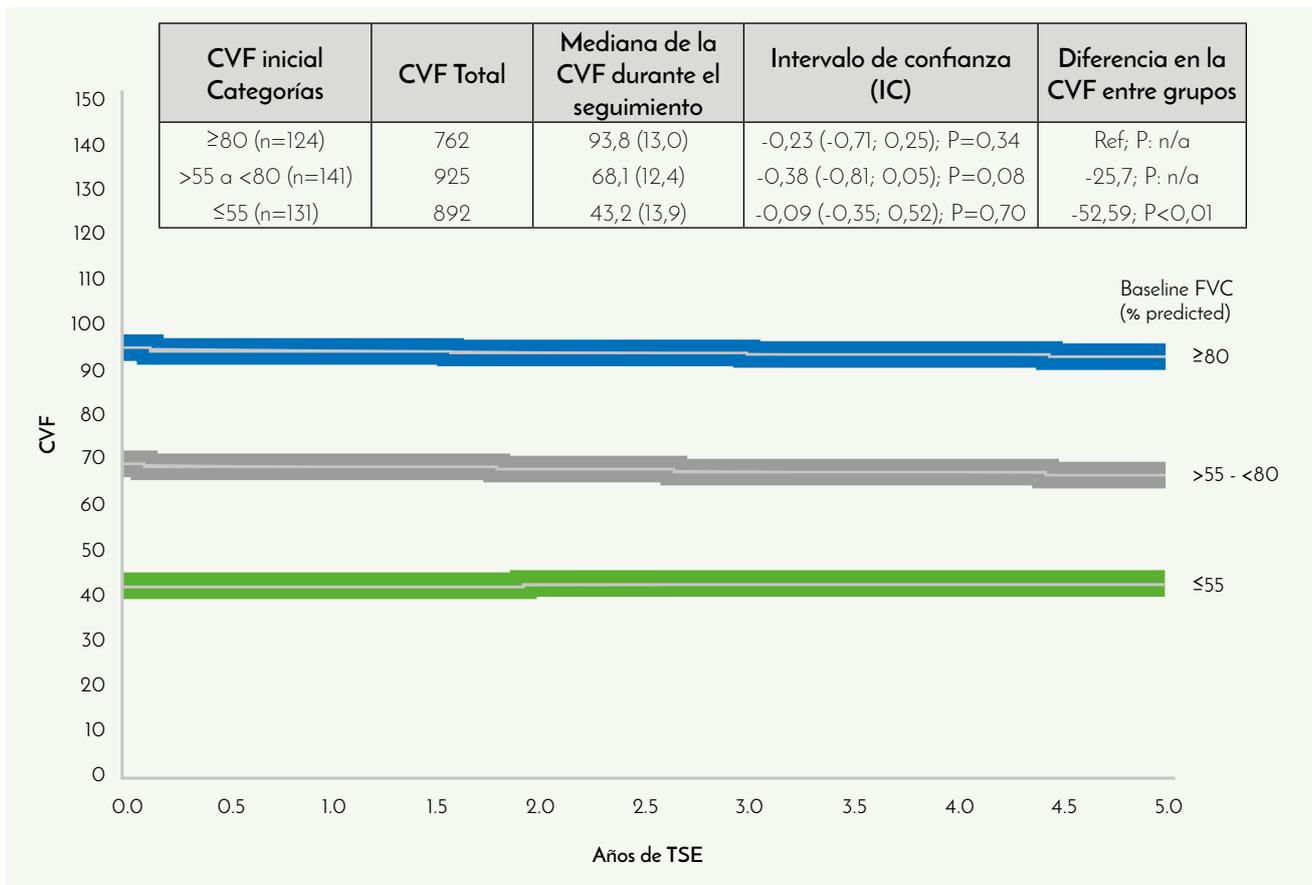


Figura 14. Cambios en la CVF en sedestación en un grupo de 396 pacientes con enfermedad de Pompe del adulto durante un período de seguimiento de 5 años. Los pacientes fueron divididos en 3 subgrupos en función de su CVF basal: ≥80%, >55 a <80% y ≤55%. No se observaron diferencias significativas en la CVF a lo largo del seguimiento en ninguno de los tres subgrupos (Modelo lineal general, $p > 0,05$).

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

Recientemente se ha publicado un artículo que recoge datos de seguimiento de pacientes con enfermedad de Pompe tratados durante 10 años¹¹. Se incluyó un total de 30 pacientes de los que se tenían datos prospectivos de seguimiento. Se pudo observar que existían varios tipos característicos de respuesta a la medicación como se muestra en la figura 15: pacientes en los que existía una mejoría desde el inicio que podía o no estabilizarse, pacientes que se mantenían estables con el tratamiento y pacientes en empeoraban a pesar del tratamiento. Se analizó la función motora y respiratoria mediante el test de los 6MWT y espirometría. Al igual que en los estudios realizados a los 5 años, si bien se demostró que existía un empeoramiento medio en los valores tanto del 6MWT como de la CVF en sedestación, los resultados obtenidos eran significativamente mejores a los que se habrían obtenido si se comparaba la curva de progresión de la enfermedad. El artículo mostraba que un 14% de los pacientes tenían valores de 6MWT y de CVF mejores que al inicio del tratamiento, un 38% tenía uno de los

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



Figura 15: Diferentes patrones de progresión de los pacientes con enfermedad de Pompe del adulto tratados con TSE¹¹.

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

En el año 2014 se creó el Consorcio Europeo de la Enfermedad de Pompe (EPOC), un grupo formado por médicos e investigadores europeos interesados en esta enfermedad.¹² Este consorcio publicó en el año 2017 unas guías sobre cómo realizar el seguimiento de los pacientes y cuándo empezar la terapia enzimática recombinante en los pacientes adultos.¹³

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

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

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

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

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

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

• *Pacientes ya tratados:*

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

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

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

Si el resultado de las pruebas muestra una variación mayor al 10% se recomienda repetir las pruebas en un período de tiempo no inferior a 3 meses antes de valorar si el paciente está o no empeorando. Si confirmamos la existencia de un empeoramiento, es importante ajustar los resultados a la edad del paciente, con el objetivo de obviar aquellos empeoramientos fisiológicos. En el caso de que el ajuste muestre un empeoramiento mayor del 10%, podemos plantearnos varias opciones. La literatura científica no aclara cuál es la mejor de las medidas. Es razonable revisar el estado de los anticuerpos en sangre, si bien los estudios recientes muestran que el papel de los anticuerpos en adultos es poco o nada relevante, ya que en la mayoría de los casos son a título bajo y tienen tendencia a reducirse con el paso del tiempo.^{14,15} En el improbable caso de que se detecten anticuerpos a títulos

DOSSIER SOBRE LA ENFERMEDAD DE POMPE Y SU TRATAMIENTO CON MYOZYME® (ALGLUCOSIDASA ALFA)

elevados, puede plantearse un tratamiento inmunosupresor con rituximab, metotrexato e inmunoglobulinas con la infusión del tratamiento, siguiendo el esquema que se realiza en formas infantiles, si bien no hay casos descritos de tratamiento de esta índole en pacientes adultos.¹⁶ En el caso de que se descarte la existencia de anticuerpos a títulos elevados se recomienda confirmar que se ha ajustado la dosis al peso del paciente. También se recomienda seguir con el tratamiento al menos durante dos años para evidenciar si el paciente continúa con esta tendencia o no.

Las guías EPOC establecen que, si no se ha evidenciado mejoría alguna y el paciente continúa con un empeoramiento motor/respiratorio tras dos años de tratamiento, debe plantearse la retirada de la medicación. En los últimos años se han publicado regímenes de tratamiento diferentes a los testados en los ensayos clínicos, como por ejemplo 40 mg/kg cada dos semanas o incluso 40 mg/kg/semana.¹⁷⁻¹⁹ La mayoría de publicaciones se centran en la descripción de la evolución clínica de pacientes con formas infantiles o formas tardías pero de inicio en la primera década de la vida, que respondían de forma parcial al tratamiento con una dosis estándar. La mayoría de estos pacientes eran CRIM positivos y tenían títulos de anticuerpos bajos o intermedios.¹⁹ Cabe destacar que el aumento de la dosis se toleró de forma correcta en todos los casos descritos, sin que se hayan descrito efectos adversos a corto o largo plazo. La respuesta clínica fue positiva en la mayoría de los casos descritos, evidenciándose una estabilización o mejoría de la función motora y/o respiratoria. No obstante, debemos ser prudentes a la hora de recomendar de forma sistemática aumentar la dosis del tratamiento, ya que los datos de ensayos clínicos que tenemos son escasos. En relación con este último punto, vale la pena destacar que en el ensayo clínico original realizado con TSE en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil, tanto la dosis de 20 mg/kg cada dos semanas como la de 40 mg/kg* cada dos semanas, fueron efectivas en reducir el tamaño del ventrículo izquierdo, que era el resultado primario del ensayo.²¹ Desgraciadamente, no tenemos datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes con formas del adulto, por lo que la recomendación de aumento de dosis en estos casos está basada en las descripciones de casos aislados o series cortas de pacientes.

**La pauta posológica de alglucosidasa alfa comercializada en España recomendada es de 20 mg/kg de peso corporal.²⁰*

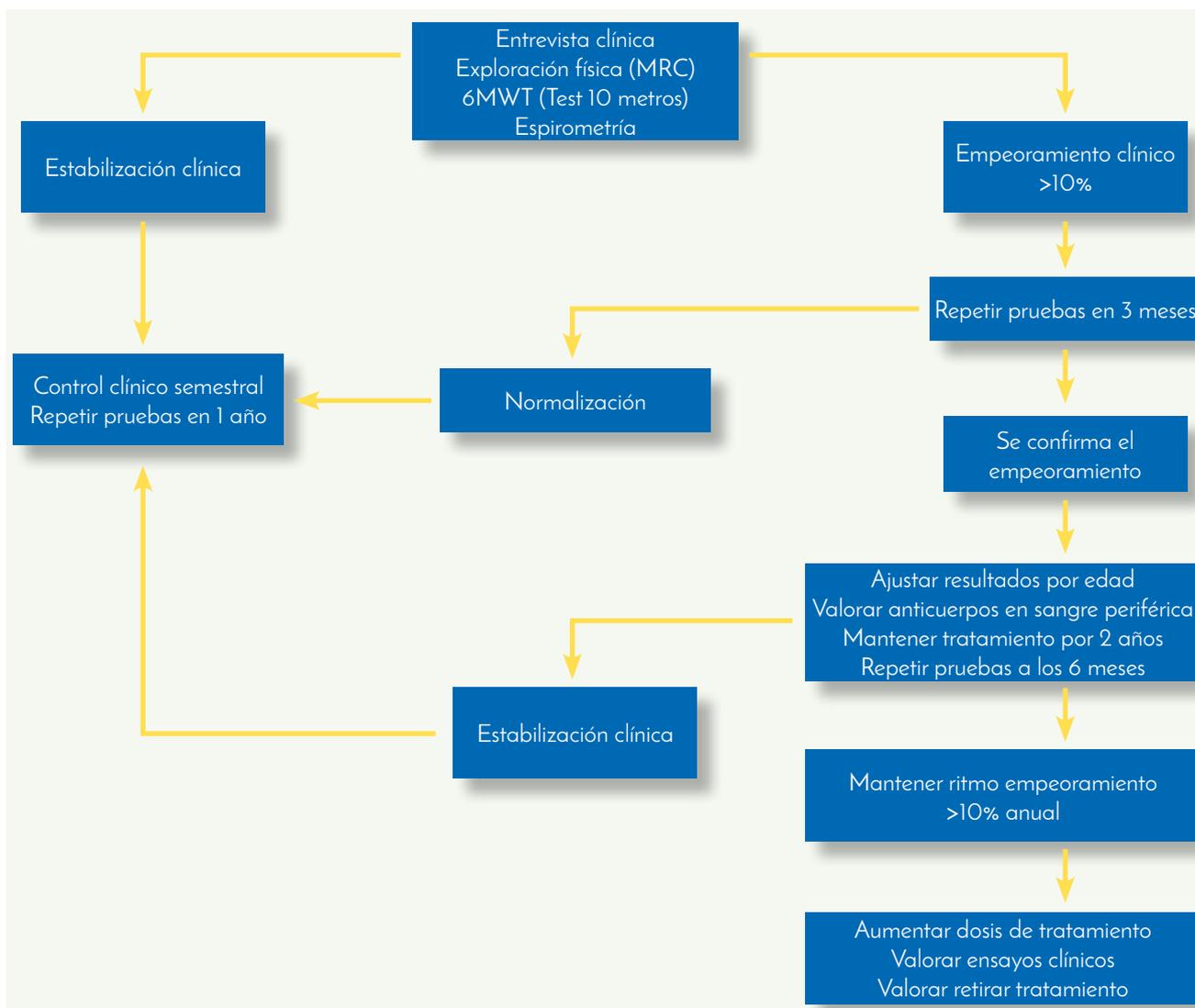


Figura 16. Cómo realizar el seguimiento de un paciente con enfermedad de Pompe del adulto que ya está realizando el tratamiento de forma activa.

• **Pacientes no tratados presintomáticos:**

El seguimiento de los pacientes no tratados presintomáticos varía considerablemente en función de la situación basal de los mismos. En una primera visita, se recomienda realizar una exploración física completa que incluya entrevista clínica, balance muscular (MRC), pruebas funcionales motoras (al menos 6MWT asociado al test del tiempo para caminar 10 metros o *timed up&go test*), espirometría completa (que incluya CVF en sedestación y decúbito), analítica general, ECG y ecocardiografía. La RM muscular de cuerpo entero con secuencias en T1 nos puede mostrar la existencia de sustitución grasa, lo que indica de forma contundente que el proceso degenerativo se ha iniciado. Los músculos que típicamente se ven afectados en pacientes presintomáticos son: musculatura paraespinal y abdominal, glúteo menor y medio y aductor mayor.²²

Si todas las pruebas son normales, se recomienda visita anual del paciente. Las pruebas se repetirán en cada una de las visitas. Si existe una variación de más del 10% en los resultados, se recomienda repetir las pruebas en un período de 3 meses para confirmar la tendencia al empeoramiento. Si se confirma, se recomienda iniciar la terapia de sustitución enzimática.¹³

DOSSIER SOBRE LA ENFERMEDAD DE POMPE Y SU TRATAMIENTO CON MYOZYME® (ALGLUCOSIDASA ALFA)

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

REFERENCIAS.

1. Hagemans ML, Winkel LP, van Doorn PA, *et al.* Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain.* 2005;128(Pt 3):671-7.
2. Van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, *et al.* Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. *Neuromuscul Disord.* 2009;19(2):113-7.
3. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, *et al.* Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. *Muscle Nerve.* 2008;38(4):1236-45.
4. Güngör D, Kruijshaar ME, Plug I, *et al.* Impact of enzyme replacement therapy on survival in adults with Pompe disease: results from a prospective international observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:49.
5. Toscano A, Schoser B. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol.* 2013;260(4):951-9.
6. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, *et al.* A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1396-406.
7. Van der Ploeg AT, Barohn R, Carlson L, *et al.* Open-label extension study following the Late-Onset Treatment Study (LOTS) of alglucosidase alfa. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):456-61.
8. Schoser B, Stewart A, Kanters S, *et al.* Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2017;264:621-30.
9. Kuperus E, Kruijshaar M, Wens S, *et al.* Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: a 5-year prospective study. *Neurology.* 2017;89:2365-2373.
10. Stockton DW, Kishnani P, Van der Ploeg A, *et al.* Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start. *Journal of Neurology* 2020.
11. Harlaar L, Hogrel JY, Perniconi B, *et al.* Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease. *Neurology* 2019; 93: 1756-1767.
12. Schoser B, Laforêt P, Kruijshaar ME, *et al.* European Pompe Consortium (EPOC). 208th ENMC International Workshop: Formation of a European Network to develop a European data sharing model and treatment guidelines for Pompe disease Naarden, The Netherlands, 26-28 September 2014. *Neuromuscul Disord.* 2015;25:674-8.
13. Van der Ploeg AT, Kruijshaar ME, Toscano A, *et al.* European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience. *Eur J Neurol.* 2017;24:768-e3.
14. Fernández-Simón E, Carrasco-Rozas A, Gallardo E, *et al.* Study of the effect of anti-rhGAA antibodies at low and intermediate titers in late onset Pompe patients treated with ERT. *Mol Genet Metab.* 2019;128(1-2):129-136.
15. Masat E, Laforêt P, De Antonio M, *et al.* Long-term exposure to Myozyme results in a decrease of anti-drug antibodies in late-onset Pompe disease patients. *Sci Rep.* 2016;6:36182.
16. Desai AK, Li C, Rosenberg AS, *et al.* Immunological challenges and approaches to immunomodulation in Pompe disease: a literature review. *Ann Transl Med.* 2019;7(13):285.
17. Case LE, Bjartmar C, Morgan C, *et al.* Safety and efficacy of alternative alglucosidase alfa regimens in Pompe disease. *Neuromuscul Disorders.* 2015;25(4):321-32.
18. Van Gelder CM, Poelman E, Plug I, *et al.* Effects of a higher dose of alglucosidase alfa on ventilator-free survival and motor outcome in classic infantile Pompe disease: an open label single-center study. *J Inherit Metab Disease.* 2016;39(3):383-90.
19. Khan AA, Case LE, Herbert M, *et al.* Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature. *Genet Med.* 2020 (in press).
20. Ficha técnica de Myozyme® (alglucosidasa alfa).
21. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, *et al.* Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology.* 2007;68(2):99-109.
22. Figueroa-Bonaparte S, Segovia S, Llauger J, *et al.* Muscle MRI Findings in Childhood/Adult Onset Pompe Disease Correlate with Muscle Function. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163493.





The Sanofi logo is centered on the page. It features the word "sanofi" in a bold, lowercase, sans-serif font. The letter "s" is black, while the letters "a", "n", "o", and "f" are dark blue. The letter "i" is black and has a small purple dot above it. The background consists of a complex geometric pattern of overlapping triangles and lines in shades of blue, grey, and white, with a pink dashed border.

PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

Myozyme 50 mg polvo concentrado para solución para perfusión – 1 vial (CN 654213.2): PVP: 580,91 €, PVP IVA: 604,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por el SNS. Uso hospitalario. *Puede acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con su teléfono móvil (smartphone) el código QR*



CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO.