

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no contienen toda la información necesaria para usar MEPSEVII de forma segura y eficaz. Consulte la información completa de prescripción de MEPSEVII.

MEPSEVII™ (vestronidase alfa-vjvk) inyectable, para administración intravenosa

Aprobación inicial en Estados Unidos: 2017

### ADVERTENCIA: ANAFILAXIA

*En la información completa de prescripción encontrará el recuadro de advertencia completo.*

- La administración de MEPSEVII ha dado lugar a anafilaxia ya tras la primera dosis (5.1); por lo tanto, durante la administración de MEPSEVII debe haber apoyo médico adecuado fácilmente asequible.
- Observe estrechamente a los pacientes durante la infusión de MEPSEVII y hasta 60 minutos después (2.2, 5.1).
- Si el paciente presenta anafilaxia, interrumpa inmediatamente la infusión de MEPSEVII (2.2, 5.1).

### INDICACIONES Y USO

MEPSEVII es una betaglucuronidasa lisosómica humana recombinante indicada como tratamiento de la mucopolisacaridosis VII (MPS VII, síndrome de Sly) en pacientes pediátricos y adultos.

#### Limitaciones de uso

No se ha determinado el efecto de MEPSEVII sobre las manifestaciones de la MPS VII que afectan el sistema nervioso central. (1)

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada es de 4 mg/kg administrados cada 2 semanas en forma de infusión intravenosa. (2.1)
- Se recomienda premedicar con un antihistamínico no sedante (con o sin un antipirético) entre 30 y 60 minutos antes del comienzo de la infusión. (2.2, 5.1)
- Administre la infusión por espacio de unas 4 horas. Durante la primera hora de la infusión, administre el 2,5% del volumen total. Después de la primera hora, puede aumentar la tasa para administrar el resto del volumen en el transcurso de 3 horas, según se tolere. La tabla 1 de la información completa de prescripción contiene la tasa de infusión según la dosis y el peso corporal. (2.4)
- En la información completa de prescripción encontrará más información sobre la preparación, administración y conservación. (2.3, 2.4)

### FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 10 mg/5 ml (2 mg/ml) en un vial de dosis única (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1$  paciente) son: extravasación del lugar de la infusión, diarrea, eritema, anafilaxia, hinchazón del lugar de la infusión, hinchazón periférica y prurito. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, llame a Ultragenyx al 1-888-756-8657 o comuníquese con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.

Modificado: 11/2017

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Premedicación
- 2.3 Instrucciones de preparación
- 2.4 Instrucciones de administración

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Anafilaxia

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

\* No se enumeran las secciones o subsecciones que se han omitido de la información completa de prescripción.

## INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

### ADVERTENCIA: ANAFILAXIA

- La administración de MEPSEVII ha dado lugar a anafilaxia ya tras la primera dosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]; por lo tanto, durante la administración de MEPSEVII debe haber apoyo médico adecuado fácilmente asequible.
- Observe estrechamente a los pacientes durante la infusión de MEPSEVII y hasta 60 minutos después [*consulte Posología y forma de administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Si el paciente presenta anafilaxia, interrumpa inmediatamente la infusión de MEPSEVII [*consulte Posología y forma de administración (2.2), Advertencias y precauciones (5.1)*].

## 1 INDICACIONES Y USO

MEPSEVII está indicado como tratamiento de la mucopolisacaridosis VII (MPS VII, síndrome de Sly) en pacientes pediátricos y adultos.

### Limitaciones de uso

No se ha determinado el efecto de MEPSEVII sobre las manifestaciones de la MPS VII que afectan el sistema nervioso central.

## 2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Dosis recomendada

MEPSEVII debe administrarse bajo la supervisión de un profesional de la salud capacitado para manejar reacciones de anafilaxia. Se recomienda premedicar al paciente entre 30 y 60 minutos antes del comienzo de la infusión [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].

La dosis recomendada de MEPSEVII es de 4 mg/kg administrados por infusión intravenosa cada 2 semanas.

Administre la infusión por espacio de unas 4 horas. Administre el primer 2,5% del volumen total durante la primera hora. Después de la primera hora, aumente la tasa de infusión según se tolere a fin de finalizar la infusión en las 3 horas siguientes conforme a las pautas para las tasas recomendadas en la tabla 1 [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].

### 2.2 Premedicación

- Para aumentar la comodidad del paciente, se recomienda premedicarlo con un antihistamínico no sedante (con o sin un antipirético) entre 30 y 60 minutos antes del comienzo de la infusión.

- Siga las instrucciones de la tabla 1 respecto a la tasa de infusión de MEPSEVII [*consulte Posología y forma de administración (2.4)*].
- Observe estrechamente a los pacientes durante la infusión y como mínimo hasta 60 minutos después, por si surge la anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Si el paciente sufre una reacción sistémica intensa (incluida anafilaxia), interrumpa inmediatamente la infusión [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

### 2.3 Instrucciones de preparación

Prepare MEPSEVII mediante una técnica aséptica, conforme a los pasos siguientes:

1. Determine la cantidad de viales que se deben diluir a partir del peso real del paciente y la dosis recomendada de 4 mg/kg; para ello, haga los cálculos siguientes (a-b):
  - a. Dosis total (mg) = peso del paciente (kg) x 4 mg/kg (dosis recomendada)
  - b. Cantidad total de viales = dosis total (mg) dividida por 10 mg/vial
2. Redondee al siguiente vial completo y saque del refrigerador la cantidad necesaria de viales; deje que alcancen la temperatura ambiente. No agite los viales; tampoco los caliente ni los ponga en un horno de microondas.
  - a. Volumen (ml) de la dosis calculada = dosis total (mg) dividida por la concentración de 2 mg/ml
3. La solución final será una dilución 1:1 de MEPSEVII con cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP. Puede realizarse una dilución mayor de 1:1 si el paciente puede tolerar un mayor volumen de infusión, tomando en consideración su función cardíaca y su estado hídrico.
4. Para una dilución 1:1, prepare la solución a temperatura ambiente de la manera siguiente:
  - a. Seleccione una bolsa para infusión vacía que dé cabida al volumen total de la solución final.
  - b. Antes de extraer MEPSEVII del vial, compruebe visualmente que la solución esté exenta de partículas en suspensión o alteraciones del color. Dado que se trata de una solución proteica, puede que se observe una ligera floculación (delgadas fibras translúcidas). La solución de MEPSEVII debe ser incolora a ligeramente amarilla. Si la solución presenta alteraciones del color o partículas en suspensión, deséchela.
  - c. Con cuidado para evitar la agitación excesiva y la introducción de aire o formación de espuma, extraiga lentamente el volumen de la dosis calculada de MEPSEVII de la cantidad adecuada de viales (paso 2a). Emplee una aguja de calibre 18 que sea lo suficientemente larga como para reducir al mínimo la formación de burbujas en la solución.
  - d. Agregue lentamente MEPSEVII a la bolsa para infusión, cuidando de no agitar y asegurando el contacto de líquido a líquido sin generar burbujas o turbulencia.
  - e. Agregue a la bolsa para infusión una cantidad de cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP equivalente al volumen de MEPSEVII.
  - f. Balancee suavemente la bolsa para infusión a fin de asegurar una distribución correcta de MEPSEVII. **No agite la solución.**

## 2.4 Instrucciones de administración

Administre MEPSEVII de la manera siguiente:

1. Tasa de infusión: administre el 2,5% del volumen total durante la primera hora y el volumen restante a lo largo de las 3 horas siguientes (consulte la tabla 1). Tome en cuenta el espacio muerto en las líneas para garantizar que se administre el 2,5% del volumen de infusión total al torrente sanguíneo del paciente durante la primera hora de la infusión.
2. Administre la solución diluida de MEPSEVII mediante un equipo de infusión intravenosa dotado de un filtro de 0,2 micrómetros con bajo grado de fijación proteica incorporado al tubo.
3. Para evitar la infusión rápida en bolo de la enzima, no irrigue la vía de MEPSEVII. Dada la baja tasa de infusión, puede agregarse solución salina adicional a través de una vía aparte (venoclisis o tubo en Y) a fin de mantener un flujo intravenoso suficiente como para prevenir la obstrucción de la vía o la formación de coágulos en su interior.
4. No administre ningún otro producto en el tubo de infusión. No se ha evaluado la compatibilidad con otros productos.
5. Administre MEPSEVII inmediatamente después de diluirlo y lleve a cabo la infusión en las 42 horas siguientes al momento de la dilución. Deseche el producto que sobre.

### Estabilidad

Si no es posible administrarla inmediatamente, la solución diluida puede conservarse durante un máximo de 36 horas en refrigeración a temperaturas entre 2 y 8 °C (36 y 46 °F) y luego dejarse hasta 6 horas a una temperatura ambiente máxima de 25 °C (77 °F).

**Tabla 1. Esquema de tasas de infusión recomendadas según el peso del paciente para administración de MEPSEVII en una dosis recomendada de 4 mg/kg**

Intervalo de peso del paciente (kg)	Intervalo de dosis totales de MEPSEVII (mg)	Volumen total de MEPSEVII (redondeado) (ml)	Volumen total de infusión del fármaco y el diluyente (administrado por infusión por espacio de 4 horas) (ml)	Tasa de infusión para la 1.ª hora (2,5%) (ml/h)	Tasa de infusión por hora para las 3 horas siguientes (97,5%/3) (ml/h)
3,5-5,9	14-23,6	10	20	0,5	6,5
6-8,4	24-33,6	15	30	0,8	9,8
8,5-10,9	34-43,6	20	40	1	13
11-13,4	44-53,6	25	50	1,3	16,3
13,5-15,9	54-63,6	30	60	1,5	19,5
16-18,4	64-73,6	35	70	1,8	22,8
18,5-20,9	74-83,6	40	80	2	26
21-23,4	84-93,6	45	90	2,3	29,3
23,5-25,9	94-103,6	50	100	2,5	32,5
26-28,4	104-113,6	55	110	2,8	35,8
28,5-30,9	114-123,6	60	120	3	39
31-33,4	124-133,6	65	130	3,3	42,3
33,5-35,9	134-143,6	70	140	3,5	45,5
36-38,4	144-153,6	75	150	3,8	48,8
38,5-40,9	154-163,6	80	160	4	52
41-43,4	164-173,6	85	170	4,3	55,3
43,5-45,9	174-183,6	90	180	4,5	58,5
46-48,4	184-193,6	95	190	4,8	61,8
48,5-50,9	194-203,6	100	200	5	65
51-53,4	204-213,6	105	210	5,3	68,3
53,5-55,9	214-223,6	110	220	5,5	71,5
56-58,4	224-233,6	115	230	5,8	74,8
58,5-60,9	234-243,6	120	240	6	78

61-63,4	244-253,6	125	250	6,3	81,3
63,5-65,9	254-263,6	130	260	6,5	84,5
66-68,4	264-273,6	135	270	6,8	87,8
68,5-70,9	274-283,6	140	280	7	91

### 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: 10 mg/5 ml (2 mg/ml) en forma de líquido de incoloro a ligeramente amarillo, en un vial de dosis única.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Anafilaxia

Durante el programa clínico se notificaron reacciones de anafilaxia a MEPSEVII en 2 de 20 pacientes [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Estas reacciones se produjeron durante la infusión de MEPSEVII y, en un paciente, se observaron ya en el momento de la primera dosis de MEPSEVII. Entre las manifestaciones hubo dificultad respiratoria, cianosis, disminución de la saturación de oxígeno e hipotensión. Los dos pacientes que presentaron anafilaxia a MEPSEVII durante los ensayos clínicos tuvieron un episodio cada uno y toleraron las infusiones posteriores de MEPSEVII sin recurrencia.

La anafilaxia puede ser mortal. MEPSEVII debe administrarse bajo la supervisión de un profesional de la salud capacitado para manejar reacciones de anafilaxia. Debe observarse a los pacientes durante 60 minutos después de la administración de MEPSEVII. Si surgen reacciones sistémicas intensas (incluida la anafilaxia), interrumpa de inmediato la infusión de MEPSEVII y administre un tratamiento médico adecuado. Antes del alta, informe a los pacientes de los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si llegan a presentar algún síntoma. Sopesa los riesgos y beneficios de readministrar MEPSEVII tras una reacción de anafilaxia.

### 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen más adelante y en otras partes del prospecto:

- anafilaxia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

#### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones sumamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar de manera directa con los índices de ensayos clínicos para otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

El programa clínico de MEPSEVII incluyó a 23 pacientes de 5 meses a 25 años de edad, que recibieron tratamiento con MEPSEVII en dosis de hasta 4 mg/kg una vez cada 2 semanas durante un

máximo de 164 semanas. Diecinueve de los pacientes eran menores de 18 años de edad. De estos 23 pacientes, 20 fueron evaluables en términos de reacciones adversas y 23 fueron evaluables en términos de inmunogenicidad.

#### Reacciones adversas observadas en el ensayo aleatorizado inicial

La tabla 2 contiene un resumen de las reacciones adversas observadas en el estudio 301, el cual fue un ensayo aleatorizado inicial realizado en 12 pacientes de 8 a 25 años con MPS VII [consulte *Estudios clínicos (14)*].

Las reacciones adversas indicadas en la tabla 2 se produjeron en uno o más pacientes tratados con MEPSEVII en una dosis de 4 mg/kg con una frecuencia mayor que con el placebo. En la tabla siguiente se presentan las tasas de incidencia de reacciones adversas para explicar la distinta duración de la exposición al tratamiento activo frente al placebo.

**Tabla 2. Reacciones adversas en pacientes con MPS VII observadas en el estudio 301**

Reacción adversa	MEPSEVII N = 12 n (tasa de incidencia*)	Placebo N = 9 n (tasa de incidencia*)
Extravasación del lugar de la infusión	4 (0,5)	1 (0,4)
Diarrea	3 (0,4)	0 (0,0)
Eritema	3 (0,4)	2 (0,7)
Anafilaxia	2 (0,2)	0 (0,0)
Hinchazón en el lugar de la infusión	1 (0,1)	0 (0,0)
Hinchazón periférica	1 (0,1)	0 (0,0)
Prurito	1 (0,1)	0 (0,0)

n= número de reacciones

\*Tasas de incidencia de reacciones adversas calculadas por 8,3 años-paciente de exposición a MEPSEVII y 2,7 años de exposición al placebo.

#### Convulsión febril

Un paciente que recibió una dosis de 4 mg/kg sufrió una convulsión febril en la semana 66 del tratamiento con MEPSEVII. Se interrumpió la infusión; el paciente recibió anticonvulsivos, antipiréticos y antibióticos, luego de lo cual se resolvió la reacción adversa. Posteriormente se reexpuso al paciente sin recurrencias, y se continuó el tratamiento.

## **6.2 Inmunogenicidad**

Al igual que con toda proteína terapéutica, existe la posibilidad de que surja inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia de positividad a anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) observada en un ensayo puede verse afectada por diversos factores, tales como la metodología analítica, el manejo y el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra vestronidase alfa-vjbc con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

Hubo datos de inmunogenicidad disponibles de 23 pacientes. En 18 de los 23 pacientes (78%) se formaron anticuerpos anti-vestronidase alfa-vjbc (ADA). En 10 de los 18 (55.6%) pacientes con ADA se formaron anticuerpos neutralizantes (NAb) en al menos una ocasión. No existe ninguna correlación entre el título de ADA y el desarrollo de NAb.

Seis pacientes sin tratamiento previo presentaban títulos preexistentes de ADA basales. En 5 de estos 6 pacientes se detectaron ADA después del tratamiento. Los títulos de ADA posteriores al tratamiento fueron iguales o inferiores a los títulos de ADA basales en dos de los pacientes, aunque uno de ellos presentó positividad para NAb. Los valores de los títulos de ADA después del tratamiento aumentaron 64 veces en dos de los pacientes y 364 veces en el tercer paciente.

Según las evaluaciones realizadas en los ensayos clínicos, la presencia de títulos de ADA no parece afectar la reducción del marcador farmacodinámico (glicosaminoglicanos urinarios [GAGu]).

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

No se dispone de ningún dato sobre el uso de MEPSEVII en mujeres embarazadas como para determinar si el fármaco está asociado a riesgos de desenlaces adversos para el desarrollo. En estudios de la reproducción en animales, la administración por vía intravenosa de vestronidase alfa-vjvk a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis no produjo toxicidad materna ni desenlaces adversos en el desarrollo, con dosis que originaron exposiciones (ABC) maternas en suero de hasta 1,6 y 10 veces, respectivamente para ratas y conejas, la exposición a la dosis humana recomendada (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos entrañan un riesgo de fondo de defectos congénitos, aborto espontáneo u otros desenlaces adversos. En la población estadounidense general, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos confirmados clínicamente es del 2 al 4% y del 15 al 20%, respectivamente.

#### Datos

##### *Datos en animales*

En estudios de la reproducción en animales, la administración por vía intravenosa de dosis de hasta 20 mg/kg de vestronidase alfa-vjvk a ratas (una vez por semana) y conejas (una vez cada 3 días) preñadas durante el período de organogénesis no produjo ningún desenlace adverso en el desarrollo. La dosis de 20 mg/kg en ratas y conejas produce una exposición de alrededor de 1,6 y 10 veces, respectivamente, la exposición (ABC) en seres humanos de 57,9 h\*mcg/ml con la dosis de 4 mg/kg administrada una vez cada 2 semanas.

### **8.2 Lactancia**

#### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de vestronidase alfa-vjvk en la leche humana o de animales, sus efectos en el niño alimentado con leche materna o en la producción láctea. Deberán sopesarse los beneficios del amamantamiento en el desarrollo y la salud frente a la necesidad clínica de la madre de recibir MEPSEVII, y cualquier posible efecto adverso en el lactante amamantado causado por vestronidase alfa-vjvk o por la afección materna subyacente.

#### **8.4 Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de MEPSEVII en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad [*consulte Reacciones adversas (6), Estudios clínicos (14)*].

#### **8.5 Uso geriátrico**

Los ensayos clínicos de MEPSEVII no incluyeron a ningún paciente mayor de 65 años de edad. Se desconoce si los pacientes de edad avanzada pueden presentar respuestas diferentes de las observadas en los más jóvenes.

## **11 DESCRIPCIÓN**

Vestronidase alfa-vjbc es una betaglucuronidasa lisosómica humana recombinante. Se trata de una enzima humana purificada producida por tecnología de ADN recombinante en una estirpe de células ováricas de hámster chino.

Vestronidase alfa-vjbc existe en forma de homotetrámero; cada monómero se compone de 629 aminoácidos. La masa molecular media de los isótopos calculada para cada cadena de péptidos no glucosilados es de 72 562 Da.

La secuencia de aminoácidos de vestronidase alfa-vjbc es la misma que la de la betaglucuronidasa (GUS) humana.

MEPSEVII (vestronidase alfa-vjbc) inyectable para infusión intravenosa es un líquido de incoloro a ligeramente amarillo, estéril, sin conservantes y apirógeno, presentado en un vial de dosis única. Cada ml de solución contiene vestronidase alfa-vjbc (2 mg), L-histidina (3,1 mg), polisorbato 20 (0,1 mg), cloruro de sodio (7,88 mg) y fosfato de sodio monobásico dihidratado (3,12 mg). La solución tiene un pH de 6,0.

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de acción**

La mucopolisacaridosis VII (MPS VII o síndrome de Sly) es un trastorno lisosómico caracterizado por una deficiencia de la GUS, que da lugar a una acumulación de GAG en células por todo el cuerpo causante de daños orgánicos y tisulares multisistémicos.

Vestronidase alfa-vjbc es una forma recombinante de la GUS humana indicada para aportar enzima GUS exógena para su captación en los lisosomas celulares. Los residuos de manosa-6-fosfato (M6P) de las cadenas de oligosacáridos permiten que la enzima se una a los receptores presentes en la superficie celular, sea captada por las células y dirigida hacia a los lisosomas para el posterior catabolismo de los GAG acumulados en los tejidos afectados.

### **12.2 Farmacodinámica**

En todos los pacientes evaluados, el tratamiento con MEPSEVII dio lugar a una reducción de la excreción urinaria de GAG (incluidos los sulfatos de condroitina y de dermatano) que se mantuvo con la continuación del tratamiento.

### 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de vestronidase alfa-vjbc se evaluó en un total de 19 pacientes (15 pediátricos y 4 adultos) con MPS VII. Al parecer, las exposiciones séricas de vestronidase alfa-vjbc aumentaron de forma aproximadamente proporcional de 1 mg/kg (0,25 veces la dosis recomendada aprobada) a 2 mg/kg (0,5 veces la dosis recomendada aprobada), y 4 mg/kg (la dosis recomendada). Después de la administración reiterada de 4 mg/kg cada 2 semanas, la media  $\pm$  desviación estándar de la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) fue de  $20,0 \pm 8,1$  mcg/ml (intervalo: de 6,6 a 34,9 mcg/ml), y la media  $\pm$  desviación estándar del área bajo la curva de concentración-tiempo desde tiempo cero hasta la última concentración mensurable ( $ABC_{0-t}$ ) fue de  $3440 \pm 1430$  mcg\*min/ml (intervalo: de 1130 a 5820 mcg\*min/ml). Las concentraciones de vestronidase alfa-vjbc en los pacientes pediátricos menores de 5 años de edad fueron similares a las observadas en niños de mayor edad y en adultos.

#### Distribución

Después de la administración reiterada de 4 mg/kg cada 2 semanas en pacientes con MPS VII, la media  $\pm$  desviación estándar del volumen de distribución total ( $V_{ee}$ ) fue de  $260 \pm 130$  ml/kg (intervalo: de 97 a 598 ml/kg).

#### Eliminación

Después de la administración reiterada de 4 mg/kg cada 2 semanas en pacientes con MPS VII, la media  $\pm$  desviación estándar del aclaramiento total (CL) fue de  $1,3 \pm 0,7$  ml/kg (intervalo: de 0,6 a 3,3 ml/min/kg); la media  $\pm$  desviación estándar de la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) fue de  $155 \pm 37$  minutos (intervalo: de 51 a 213 minutos). La variabilidad (coeficiente de variación) inter e intrasujeto en el aclaramiento total (CL) fue del 59% y el 13%, respectivamente.

#### *Metabolismo*

Vestronidase alfa-vjbc es una enzima humana recombinante, que por consiguiente se elimina por degradación proteolítica para formar péptidos y aminoácidos pequeños.

#### *Excreción*

No se han llevado a cabo estudios de excreción en seres humanos. No está previsto que vestronidase alfa-vjbc se elimine por excreción renal o fecal.

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar la capacidad cancerígena o mutágena de vestronidase alfa-vjbc.

Vestronidase alfa-vjbc no afectó negativamente la fertilidad ni la función reproductora de ratas macho y hembra que recibieron dosis intravenosas de hasta 20 mg/kg administradas una vez por semana antes del apareamiento y después, los días de gestación 6, 9, 12, 15 y 18 (hembras) (aproximadamente hasta 4,5 veces [machos] y 1,6 veces [hembras] el  $ABC_{0-t}$  en seres humanos de 3440 mcg\*min/ml con la dosis de 4 mg/kg administrada una vez cada 2 semanas).

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

El programa clínico de MEPSEVII incluyó a 23 pacientes con MPS VII, 17 de los cuales eran evaluables en términos de eficacia; 20 en términos de seguridad, y 23 en términos de inmunogenicidad. Los pacientes se inscribieron en ensayos clínicos y protocolos de acceso ampliado en que recibieron tratamiento en dosis de hasta 4 mg/kg una vez cada 2 semanas durante un máximo de 164 semanas. Los pacientes tenían entre 5 meses y 25 años de edad; 16 de ellos eran menores de 18 años de edad.

### Estudios 301 y 202

El estudio UX003-CL301 (denominado “estudio 301”, NCT02230566) fue un ensayo aleatorizado inicial de MEPSEVII en dosis de 4 mg/kg cada 2 semanas en pacientes con MPS VII. Se aleatorizó a 12 pacientes para recibir un placebo durante uno de cuatro intervalos distintos antes del cruce al tratamiento activo. Tres de los pacientes recibieron MEPSEVII de inmediato durante 48 semanas; 3 recibieron el placebo durante 8 semanas y luego MEPSEVII durante 40 semanas; 3 recibieron el placebo durante 16 semanas y luego MEPSEVII durante 32 semanas, y 3 recibieron el placebo durante 24 semanas y luego MEPSEVII durante 24 semanas. Los pacientes tenían entre 8 y 25 años de edad (mediana: 14 años); de los 12 pacientes inscritos en el ensayo, 4 eran de sexo masculino y 8 eran de sexo femenino. Nueve de los pacientes eran menores de 18 años de edad. La mayoría de los pacientes eran blancos (75%); 50% eran de etnia hispana o latina. Los pacientes inscritos en el estudio 301 eran elegibles para continuar al estudio UX003-CL202 (denominado estudio 202, NCT02432144), un ensayo de prolongación abierto en que los pacientes recibieron dosis adicionales de 4 mg/kg de MEPSEVII por vía intravenosa cada 2 semanas hasta 124 semanas.

En el estudio 301 se evaluaron la función motora, la capacidad vital forzada y la agudeza visual después de 24 semanas de tratamiento con MEPSEVII, y se las comparó con diferencias importantes mínimas preespecificadas. La pequeñísima población de pacientes con MPS VII que existen en el mundo exigió la inscripción de todos los pacientes que fueran capaces de participar, lo cual dio lugar a un grupo sumamente heterogéneo. En algunos pacientes no fue posible evaluar los desenlaces clínicos a causa del grado de la enfermedad, la edad o el nivel de cognición. En 10 de los 12 pacientes resultó factible realizar evaluaciones reiteradas de la prueba de caminata de 6 minutos (6MWT), las cuales se describen más adelante. De los tres pacientes que mejoraron en su 6MWT (figura 1, panel izquierdo), dos presentaron también mejorías en el equilibrio y las destrezas motoras gruesas en el test de competencias motoras Bruininks-Oseretsky (BOT-2).

En la tabla 3 se muestran los valores medios de la diferencia en la distancia 6MWT observados en este ensayo, entre los períodos de tratamiento con MEPSEVII y con placebo en pacientes capaces de realizar la prueba al inicio y en las visitas posteriores hasta la semana 24 (inclusive). La diferencia media en la distancia 6MWT aumenta conforme se prolonga la duración del tratamiento; sin embargo, debido al pequeño tamaño del ensayo, el error estándar es grande.

### **Tabla 3. Media de la diferencia en la distancia 6MWT (metros) entre el tratamiento con MEPSEVII y el placebo (estudio 301) en pacientes con MPS VII**

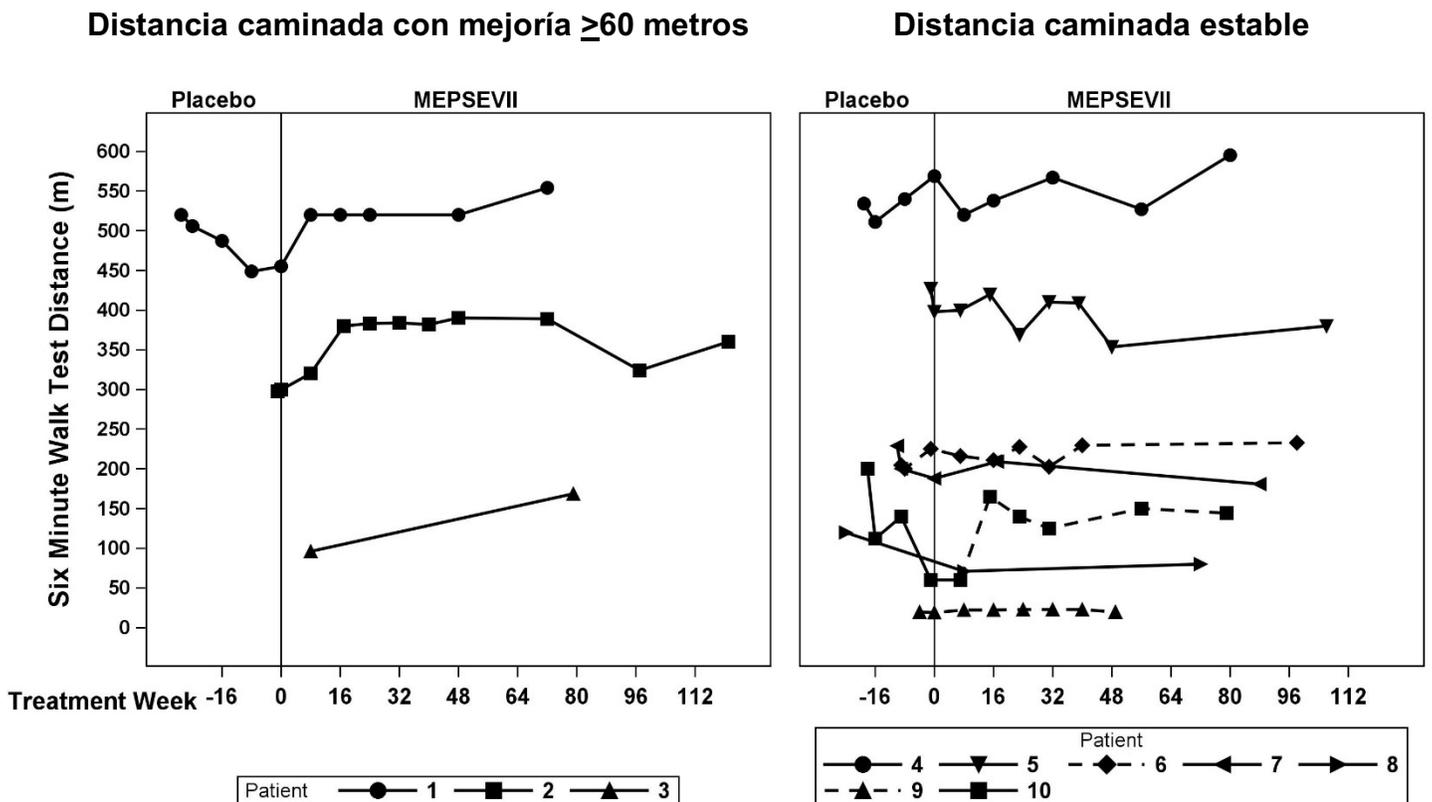
<b>Duración del tratamiento con MEPSEVII</b>	<b>Media de mínimos cuadrados de 6MWT (metros) (<math>\pm</math> error estándar)*</b>	<b>Número y asignación del tratamiento de los pacientes incluidos en el análisis**</b>
8 semanas	-11 ( $\pm$ 24)	5 en el período con placebo; 8 en el período con MEPSEVII
16 semanas	13 ( $\pm$ 32)	5 en el período con placebo; 8 en el período con MEPSEVII
24 semanas	18 ( $\pm$ 33)	5 en el período con placebo; 8 en el período con MEPSEVII

\*Análisis ANCOVA de variación respecto al valor basal en la media de mínimos cuadrados entre el placebo y MEPSEVII durante distintos períodos, después de ajustar según la cohorte del estudio, la edad y la distancia 6MWT basal. Los pacientes que usaban dispositivos de ayuda fueron imputados como ceros en el análisis.

\*\*El número y la asignación del tratamiento de los pacientes incluidos en el análisis se basó en un diseño de ensayo aleatorizado inicial y la capacidad de los pacientes para realizar las pruebas. Dada la falta de un período con placebo en el caso de los tres pacientes que recibieron MEPSEVII durante 48 semanas en la primera cohorte del diseño aleatorizado inicial, se contó con más datos para los análisis durante el período de tratamiento (n = 8) que durante el período con placebo (n = 5). Si bien se dispuso de datos de 8 participantes en cada punto temporal, a causa de la ausencia de observaciones los 8 participantes no fueron los mismos en todos los puntos temporales.

En la figura 1 se presentan las distancias 6MWT individuales observadas en los 10 pacientes que pudieron realizar la prueba hasta la semana 120 en los estudios 301 y 202. En el panel izquierdo se ilustra la evolución de tres pacientes que presentaron mejorías de al menos 60 metros en la distancia caminada en comparación con el inicio del tratamiento con MEPSEVII (semana 0); en el panel derecho se ilustran las evoluciones relativamente estables de los restantes siete pacientes (que incluyen aquellos que utilizaron dispositivos de ayuda).

**Figura 1. Distancia 6MWT de pacientes con MPS VII en los estudios 301 y 202**



Six Minute Walk Test Distance (m)	Distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos (m)
Placebo	Placebo
MEPSEVII	MEPSEVII
Treatment Weeks	Semanas de tratamiento
Patient	Paciente

El paciente 10 no empleaba un dispositivo de ayuda al inicio del estudio pero comenzó a usar uno en el período posbasal a partir de la semana 8 de tratamiento. Los pacientes 6 y 9 recurrieron sistemáticamente a dispositivos de ayuda en todas las visitas. La línea continua y la línea punteada indican las evaluaciones sin y con ayuda, respectivamente.

**Volumen hepático y esplénico**

En el estudio 301, 7 de los 12 pacientes se sometieron a exploraciones por RM o ecografía para evaluar el volumen hepático y esplénico. Al inicio, la mayoría de los volúmenes hepáticos eran normales o inferiores al tamaño normal (media: 1591 ml; intervalo: de 742 a 2207 ml) y en promedio permanecieron inalterados después del tratamiento (media: 1459 ml; intervalo: de 876 a 1851 ml).

En general, al inicio los volúmenes esplénicos eran normales o inferiores al tamaño normal (media: 325 ml; intervalo: de 131 a 491 ml) y en promedio permanecieron inalterados después del tratamiento (media: 360 ml; intervalo: de 200 a 582 ml).

**Otras investigaciones**

El estudio UX003-CL201 (denominado “estudio 201”, NCT01856218) fue un ensayo abierto, de grupo único y de búsqueda de dosis realizado en el exterior de Estados Unidos, que contó con la participación de tres pacientes con MPS VII de 5 a 25 años de edad. Dos pacientes eran varones;

dos pacientes eran blancos y uno era asiático. Al cabo de 120 semanas de exposición a MEPSEVII, un paciente demostró una mejoría del 21% respecto al valor basal en la capacidad vital forzada (%CVF prevista) en la prueba de la función pulmonar, además de una mejoría de 105 metros en la 6MWT. Otros dos pacientes con hepatoesplenomegalia basal presentaron reducciones del volumen hepático (24% y 53%) y esplénico (28% y 47%) después de 36 semanas de tratamiento con MEPSEVII.

Se ofreció acceso ampliado al tratamiento con MEPSEVII a un paciente pediátrico con MPS VII que requería ventilación asistida continua al comienzo del tratamiento y que, después de 164 semanas de tratamiento con MEPSEVII, fue capaz de tolerar 9 horas diarias sin tal asistencia.

## 16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

MEPSEVII (vestronidase alfa-vjvk) inyectable es un líquido de incoloro a ligeramente amarillo disponible en una caja que contiene un vial de dosis única de 10 mg/5 ml (2 mg/ml) (NDC 69794-001-01).

Conserve este producto a una temperatura de 2 a 8 °C (de 36 a 46 °F). No lo congele ni agite. Protéjalo contra la luz.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

### Anafilaxia

Advierta a los pacientes y cuidadores de que ha habido casos de anafilaxia con la administración de MEPSEVII. Informe a los pacientes de los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si llegan a presentarlos [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Fabricado por:  
Ultragenyx Pharmaceutical Inc.  
Novato, CA 94949  
Licencia estadounidense n.º 2040