

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar NEXVIAZYME® con seguridad y eficacia. Ver la información de prescripción completa de NEXVIAZYME.

NEXVIAZYME® (avalglucosidasa alfa-ngpt) inyectable, para uso intravenoso
Aprobación inicial en Estados Unidos: 2021

ADVERTENCIA: REACCIONES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD, REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN Y RIESGO DE FALLO CARDIORESPIRATORIO AGUDO EN PACIENTES SUSCEPTIBLES

Ver la información de prescripción completa para todos los recuadros de advertencia.

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

- Debe haber medidas de apoyo médico apropiadas (incluyendo equipo de reanimación cardiopulmonar) fácilmente disponibles. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, NEXVIAZYME debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento médico adecuado. (5.1)

Reacciones asociadas a la infusión (RAI)

- Si se producen RAI graves, considere la interrupción inmediata y el inicio de un tratamiento médico adecuado. (5.2)

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda en pacientes susceptibles

- Los pacientes susceptibles a la sobrecarga de volumen de líquidos, o aquellos con enfermedad respiratoria aguda subyacente o función cardíaca o respiratoria comprometida, pueden estar en riesgo de exacerbación grave de su estado cardíaco o respiratorio durante la infusión de NEXVIAZYME. (5.3)

INDICACIONES Y USO

NEXVIAZYME es una enzima hidrolítica lisosomal específica del glucógeno indicada para el tratamiento de pacientes a partir de 1 año de edad con enfermedad de Pompe de aparición tardía (LOPD) (deficiencia de alfa-glucosidasa ácida lisosomal [GAA]). (1)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: REACCIONES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD, REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN Y RIESGO DE FALLO CARDIORESPIRATORIO AGUDO EN PACIENTES SUSCEPTIBLES

1. INDICACIONES Y USO

2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1. Dosis y administración recomendadas
- 2.2. Modificaciones de la dosis y administración debidas a reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones asociadas a la infusión
- 2.3. Instrucciones de reconstitución y dilución
- 2.4. Instrucciones de administración

3. FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4. CONTRAINDICACIONES

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1. Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia
- 5.2. Reacciones asociadas a la infusión
- 5.3. Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda en pacientes susceptibles

6. REACCIONES ADVERSAS

- 6.1. Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2. Inmunogenicidad

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Considere la posibilidad de administrar antihistamínicos, antiipiréticos y/o corticosteroides antes de la administración de NEXVIAZYME para reducir el riesgo de RAI. (2.1)
- Debe reconstituirse y diluirse antes de su uso.
- Ver la información de prescripción completa para obtener las instrucciones de administración, incluyendo el programa de velocidad de infusión recomendado. (2.1, 2.3, 2.4)
- NEXVIAZYME se administra en infusión intravenosa. Para pacientes que pesan (2.1):
 - ≥ 30 kg, la dosis recomendada es de 20 mg/kg (del peso corporal real) cada dos semanas.
 - < 30 kg, la dosis recomendada es de 40 mg/kg (del peso corporal real) cada dos semanas.
- Ver la información de prescripción completa para conocer las modificaciones de la dosis debidas a reacciones de hipersensibilidad o RAI. (2.2)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 100 mg de avalglucosidasa alfa-ngpt como polvo liofilizado en un vial monodosis para reconstitución. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Ver los recuadros de advertencia. (5.1, 5.2, 5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($>5\%$) fueron cefalea, fatiga, diarrea, náuseas, artralgia, mareo, mialgia, prurito, vómitos, disnea, eritema, parestesia y urticaria. (6.1)

Para reportar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genzyme al 1-800-745- 4447 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

Ver el apartado 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Revisado: 04/2023

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1. Embarazo
- 8.2. Lactancia
- 8.3. Uso pediátrico
- 8.4. Uso geriátrico

11. DESCRIPCIÓN

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1. Mecanismo de acción
- 12.2. Farmacodinámica
- 12.3. Farmacocinética

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1. Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1. Ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Pompe de aparición tardía

16. MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: REACCIONES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD, REACCIONES ASOCIADAS A LA INFUSIÓN Y RIESGO DE FALLO CARDIORESPIRATORIO AGUDO EN PACIENTES SUSCEPTIBLES

Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

Pacientes tratados con NEXVIAZYME tuvieron reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluyendo anafilaxia. Debe haber medidas de apoyo médico apropiadas (incluyendo equipo de reanimación cardiopulmonar) fácilmente disponibles durante la administración de NEXVIAZYME. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, NEXVIAZYME debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento médico adecuado. En pacientes con reacción de hipersensibilidad grave, puede considerarse un procedimiento de desensibilización a NEXVIAZYME [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].

Reacciones asociadas a la infusión (RAI)

Pacientes tratados con NEXVIAZYME tuvieron RAI graves. Si se producen RAI graves, considere la interrupción inmediata de NEXVIAZYME, el inicio de un tratamiento médico adecuado y los beneficios y riesgos de volver a administrar NEXVIAZYME después de RAI graves. Los pacientes con una enfermedad aguda subyacente en el momento de la infusión de NEXVIAZYME pueden tener un mayor riesgo de sufrir una RAI. Los pacientes con enfermedad de Pompe avanzada pueden tener comprometida la función cardíaca y respiratoria, lo que puede predisponerlos a un mayor riesgo de complicaciones graves por RAI [ver Advertencias y Precauciones (5.2)].

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda en pacientes susceptibles

Los pacientes susceptibles a la sobrecarga de volumen de líquidos, o aquellos con enfermedad respiratoria aguda subyacente o función cardíaca o respiratoria comprometida, pueden estar en riesgo de exacerbación grave de su estado cardíaco o respiratorio durante la infusión de NEXVIAZYME. Durante la infusión de NEXVIAZYME en dichos pacientes se debe realizar un monitoreo más frecuente de los signos vitales [ver Advertencias y Precauciones (5.3)].

1. INDICACIONES Y USO

NEXVIAZYME está indicado para el tratamiento de pacientes a partir de 1 año de edad con enfermedad de Pompe de aparición tardía [deficiencia de alfa-glucosidasa ácida lisosomal (GAA)].

2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis y administración recomendadas

- Antes de la administración de NEXVIAZYME, considere el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].
- NEXVIAZYME debe reconstituirse y diluirse antes de su uso [ver Dosificación y Administración (2.3)].
- NEXVIAZYME se administra en infusión intravenosa. Para pacientes que pesan:
 - 30 kg, la dosis recomendada es de 20 mg/kg (del peso corporal real) cada dos semanas [ver Dosificación y Administración (2.4)]
 - 30 kg, la dosis recomendada es de 40 mg/kg (del peso corporal real) cada dos semanas [ver Dosificación y Administración (2.4)]
- La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1 mg/kg/hora. Aumente gradualmente la velocidad de infusión cada 30 minutos si no hay signos de reacciones asociadas a la infusión (RAI) [ver Dosificación y Administración (2.4)].

2.2 Modificaciones de la dosis y administración debidas a reacciones de hipersensibilidad y/o reacciones asociadas a la infusión

- En caso de una reacción de hipersensibilidad grave (incluyendo anafilaxia) o una reacción asociada a la infusión (RAI) grave, interrumpa inmediatamente la administración de NEXVIAZYME e inicie el tratamiento médico adecuado [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].
- En caso de reacción de hipersensibilidad de leve a moderada o una RAI moderada, considere suspender temporalmente o disminuir la velocidad de infusión e iniciar el tratamiento médico adecuado [ver Advertencias y Precauciones (5.1, 5.2)]. Si los síntomas:
 - Persisten a pesar de suspender temporalmente la infusión, espere al menos 30 minutos a que los síntomas desaparezcan antes de decidir suspender la infusión por ese día.
 - Si la reacción desaparece, reanude la infusión durante 30 minutos a la mitad de la velocidad a la que se produjo la reacción y, posteriormente, aumente la velocidad de infusión en un 50% durante 15 a 30 minutos. Si los síntomas no reaparecen, aumente la velocidad de infusión hasta la velocidad a la que se produjo la reacción y considere la posibilidad de seguir aumentando la velocidad de forma escalonada.

2.3 Instrucciones de reconstitución y dilución

Reconstituya y diluya NEXVIAZYME de la siguiente manera. Use una técnica aséptica durante la preparación.

Reconstituya el polvo liofilizado

- Determine la cantidad de viales a reconstituir en función del peso individual del paciente y de la dosis recomendada [ver Dosificación y Administración (2.1)].
- Saque del frigorífico el número necesario de viales para la infusión y déjelos a un lado durante aproximadamente 30 minutos para que alcancen la temperatura ambiente.

3. Reconstituya cada vial inyectando 10 mL de agua estéril para inyección, USP, en cada vial mediante una lenta adición gota a gota del diluyente por el interior del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado. Inclíne y gire cada vial suavemente. Evite el impacto enérgico del diluyente sobre el polvo liofilizado y evite la formación de espuma. No invierta, agite ni gire. Deje que la solución se disuelva. Después de la reconstitución, cada vial producirá 100 mg/10 mL (10 mg/mL) de avalglucosidasa alfa-ngpt.

4. Realice una inspección visual inmediata de la solución reconstituida en viales en busca de partículas y decoloración. La solución reconstituida es clara, incolora a amarillo pálido. Si después de una inspección inmediata se observan partículas o si la solución está descolorida, no la use.

Almacenamiento de la solución reconstituida

Diluya la solución reconstituida sin demora. Si no es posible su uso inmediato, la solución reconstituida puede conservarse hasta 24 horas en un frigorífico, de 2°C a 8°C (36°F a 46°F). No la congele.

Diluya la solución reconstituida

- Extraiga lentamente el volumen de solución reconstituida de cada vial (calculado según el peso del paciente).
- Añada la solución reconstituida lenta y directamente en la inyección de dextrosa al 5%. Ver la Tabla 1 para el volumen total de infusión recomendado en función del peso del paciente. Evite la formación de espuma o la agitación de la bolsa de infusión y evite la introducción de aire en la bolsa de infusión. Deseche la solución reconstituida no usada que quede en el vial.
- Mezcle el contenido de la bolsa de infusión invirtiéndola o masajéandola suavemente. No lo agite. Después de la dilución, la solución tendrá una concentración final de 0.5 a 4 mg/mL de avalglucosidasa alfa-ngpt.
- Administre la solución diluida sin demora. La duración recomendada de la infusión es de 4 a 7 horas [ver Dosificación y Administración (2.4)]. Deseche cualquier solución diluida no usada después de 9 horas.

Almacenamiento de la solución diluida

- Si la solución diluida no se usa inmediatamente, refrigérela entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F) durante un máximo de 24 horas. No la congele.
- Infundir completamente la solución diluida en un plazo de 9 horas después de sacarla del refrigerador.
- Si la solución diluida se saca del refrigerador, no debe volver a guardarse en él.
- Deseche la solución diluida si se refrigera más de 24 horas o si la solución diluida no puede infundirse completamente en un plazo de 9 horas después de sacarla del refrigerador.

Tabla 1: Volumen de infusión intravenosa previsto para la administración de NEXVIAZYME según el peso del paciente

Rango de peso del paciente (kg)	Volumen total de infusión (mL) para 20 mg/kg	Volumen total de infusión (mL) para 40 mg/kg
5 a 9.9	N/A	100
10 a 19.9	N/A	200
20 a 29.9	N/A	300
30 a 34.9	200	N/A
35 a 49.9	250	N/A
50 a 59.9	300	N/A
60 a 99.9	500	N/A
100 a 119.9	600	N/A
120 a 140	700	N/A

2.4 Instrucciones de administración

- Se recomienda usar un filtro en línea de 0.2 micrómetros de baja unión a proteínas para administrar NEXVIAZYME.
- Administre la infusión de forma incremental, según lo determinen la respuesta y el confort del paciente.

Cuando la dosis recomendada es de 20 mg/kg

- Infusiones iniciales y subsecuentes:** La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1 mg/kg/hora. Si no hay signos de reacciones asociadas a la infusión (RAI), aumente gradualmente la velocidad de infusión cada 30 minutos en cada uno de los tres pasos siguientes: 3 mg/kg/hora, 5 mg/kg/hora, y luego 7 mg/kg/hora; después, mantener la velocidad de infusión a 7 mg/kg/hora hasta completar la infusión. La duración total aproximada de la infusión es de 4 a 5 horas.

Cuando la dosis recomendada es de 40 mg/kg

- Infusión inicial:** La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1 mg/kg/hora. Si no hay signos de reacciones asociadas a la infusión, aumente gradualmente la velocidad de infusión cada 30 minutos en cada uno de los tres pasos siguientes: 3 mg/kg/hora, 5 mg/kg/hora, y luego 7 mg/kg/hora; después, mantener la velocidad de infusión a 7 mg/kg/hora hasta completar la infusión (proceso de 4 pasos). La duración total aproximada de la infusión es de 7 horas.
- Infusiones subsecuentes:** La velocidad de infusión inicial recomendada es de 1 mg/kg/hora, con aumento gradual de la velocidad de infusión cada 30 minutos si

no hay signos de RAI. Se puede usar el proceso de 4 pasos anterior o el siguiente de 5 pasos: 3 mg/kg/hora, 6 mg/kg/hora, 8 mg/kg/hora, y luego 10 mg/kg/hora; después, mantener la velocidad de infusión a 10 mg/kg/hora hasta completar la infusión. La duración total aproximada de la infusión de 5 pasos es de 5 horas.

3. Una vez finalizada la infusión, lave la vía intravenosa con inyección de dextrosa al 5%.
4. Deseche cualquier solución diluida no usada después de 9 horas.
5. No infunda NEXVIAZYME en la misma línea intravenosa con otros productos.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 100 mg de avalglucosidasa alfa-ngpt como polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido en un vial monodosis para reconstitución.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia

Antes de la administración de NEXVIAZYME, considere el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides. Debe haber medidas de apoyo médico apropiadas (incluyendo equipo de reanimación cardiopulmonar) fácilmente disponibles durante la administración de NEXVIAZYME.

- Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave (por ej., anafilaxia), NEXVIAZYME debe interrumpirse inmediatamente y debe iniciarse el tratamiento médico adecuado. Deben considerarse los riesgos y beneficios de volver a administrar NEXVIAZYME después de una reacción de hipersensibilidad grave (incluyendo anafilaxia). Algunos pacientes han vuelto a ser tratados usando velocidades de infusión más lentas a una dosificación inferior a la recomendada. En pacientes con reacción de hipersensibilidad grave, puede considerarse un procedimiento de desensibilización a NEXVIAZYME. Si se toma la decisión de volver a administrar NEXVIAZYME, asegúrese de que el paciente tolera la infusión. Si el paciente tolera la infusión, la dosis (dosis y/o la velocidad) puede aumentarse hasta alcanzar la dosis recomendada aprobada.
- Si se produce una reacción de hipersensibilidad leve o moderada, su médico puede reducir la velocidad de infusión o interrumpirla temporalmente.

Se reportaron reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluyendo anafilaxia, en pacientes tratados con NEXVIAZYME. En estudios clínicos, 67 pacientes (48%) tratados con NEXVIAZYME tuvieron reacciones de hipersensibilidad, incluyendo 6 pacientes (4%) que reportaron reacciones de hipersensibilidad graves y otros 3 pacientes (2%) que tuvieron anafilaxia; 1 paciente (1%) que tuvo anafilaxia fue retirado del estudio. Algunas de las reacciones de hipersensibilidad fueron mediadas por IgE. Los signos y síntomas de anafilaxia incluyeron dificultad respiratoria, molestias torácicas, rubor, tos, eritema, hinchazón de labios, prurito, lengua hinchada, disfagia y erupción cutánea. Los síntomas de las reacciones de hipersensibilidad graves incluyeron dificultad respiratoria, eritema, urticaria, edema lingual y erupción cutánea. Se observó una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con títulos más elevados de anticuerpos antimedicamento (ADA) [ver Reacciones Adversas (6.2)].

5.2 Reacciones asociadas a la infusión

Pueden administrarse antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides antes de la administración de NEXVIAZYME para reducir el riesgo de reacciones asociadas a la infusión (RAI). Sin embargo, pueden seguir produciéndose RAI en pacientes después de recibir el tratamiento previo.

Si se producen RAI graves, considere la interrupción inmediata de NEXVIAZYME, el inicio de un tratamiento médico adecuado y los beneficios y riesgos de volver a administrar NEXVIAZYME después de RAI graves. Algunos pacientes han vuelto a ser tratados usando velocidades de infusión más lentas a una dosis inferior a la recomendada. Una vez que el paciente tolera la infusión, la dosis puede aumentarse hasta alcanzar la dosis aprobada recomendada.

Si se producen RAI leves o moderadas independientemente del tratamiento previo, la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción temporal de la infusión pueden mejorar los síntomas.

En estudios clínicos, se reportó que las RAI ocurrían en cualquier momento durante y/o pocas horas después de la infusión de NEXVIAZYME y eran más probables con velocidades de infusión más altas. Se reportaron RAI en 48 pacientes (34%) tratados con NEXVIAZYME en estudios clínicos. En estos estudios, 5 pacientes (4%) tratados con NEXVIAZYME reportaron 10 RAI graves, incluyendo síntomas de malestar torácico, náuseas, disfagia, eritema, dificultad respiratoria, edema lingual, urticaria y aumento de la presión arterial. La mayoría de las RAI se calificaron de leves a moderadas. Las RAI que provocaron la interrupción del tratamiento fueron molestias torácicas, tos, mareos, eritema, rubor, náuseas, hiperemia ocular y dificultad respiratoria. Se observó una mayor incidencia de RAI en pacientes con títulos más elevados de ADA [ver Reacciones Adversas (6.2)].

Los pacientes con una enfermedad aguda subyacente en el momento de la infusión de NEXVIAZYME pueden tener un mayor riesgo de RAI. Los pacientes con enfermedad de Pompe avanzada pueden tener comprometida la función cardíaca y respiratoria, lo que puede predisponerlos a un mayor riesgo de complicaciones graves por RAI.

5.3 Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda en pacientes susceptibles

Los pacientes susceptibles a la sobrecarga de volumen de líquidos, o aquellos con enfermedad respiratoria aguda subyacente o función cardíaca o respiratoria comprometida, pueden estar en riesgo de exacerbación grave de su estado cardíaco o respiratorio durante

la infusión de NEXVIAZYME. Durante la infusión de NEXVIAZYME en estos pacientes debe realizarse un monitoreo más frecuente de los signos vitales. Algunos pacientes pueden requerir tiempos de observación prolongados.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se tratan con mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia [ver Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Reacciones asociadas a la infusión (RAI) [ver Advertencias y Precauciones (5.2)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Reacciones adversas de los ensayos clínicos en la población con enfermedad de Pompe

El análisis de seguridad agrupado de 4 ensayos clínicos (promedio de exposición de 26 meses, hasta 85 meses de tratamiento) incluyó un total de 141 pacientes tratados con NEXVIAZYME (118 adultos y 23 pacientes pediátricos) [ver Estudios Clínicos (14.1)].

Las reacciones adversas graves reportadas en 2 o más pacientes tratados con NEXVIAZYME fueron dificultad respiratoria, escalofríos y pirexia. Los eventos adversos graves fueron similares en las poblaciones adulta y pediátrica.

Un total de 5 pacientes tratados con NEXVIAZYME en ensayos clínicos suspendieron permanentemente NEXVIAZYME debido a reacciones adversas, incluyendo 2 de estos pacientes que suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa grave.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (>5%) en la población de seguridad agrupada fueron cefalea, diarrea, náuseas, fatiga, artralgia, mialgia, mareos, erupción cutánea, vómitos, pirexia, dolor abdominal, prurito, eritema, dolor abdominal superior, escalofríos, tos, urticaria, disnea, hipertensión e hipotensión.

Se reportaron RAI en 48 pacientes (34%) tratados con NEXVIAZYME en estudios clínicos. Las RAI reportadas en más de 1 paciente incluyeron escalofríos, tos, diarrea, eritema, fatiga, cefalea, enfermedad similar a la gripe, náuseas, hiperemia ocular, dolor en extremidades, prurito, erupción cutánea, erupción eritematosa, taquicardia, urticaria, vómitos, molestias torácicas, mareos, hiperhidrosis, hinchazón de labios, disminución de la saturación de oxígeno, dolor, eritema palmar, hinchazón de lengua, dolor abdominal superior, sensación de ardor, edema de párpados, sensación de frío, rubor, dificultad respiratoria, irritación de garganta y temblor [ver Advertencias y Precauciones (5.2)].

Reacciones adversas de los ensayos clínicos en la enfermedad de Pompe de aparición tardía (LOPD)

En el Estudio 1, 100 pacientes de 16 a 78 años de edad con LOPD (sin tratamiento enzimático sustitutivo) fueron tratados con 20 mg/kg de NEXVIAZYME (n=51) o 20 mg/kg de alglucosidasa alfa (n=49) administrados cada dos semanas en infusión intravenosa durante 49 semanas seguidas de un periodo de extensión abierto [ver Estudios Clínicos (14.1)].

Durante el periodo doble ciego activo-controlado de 49 semanas, se reportaron reacciones adversas graves en 1 paciente (2%) tratado con NEXVIAZYME y en 3 pacientes (6%) tratados con alglucosidasa alfa. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia (>5%) entre los pacientes tratados con NEXVIAZYME fueron cefalea, fatiga, diarrea, náuseas, artralgia, mareos, mialgia, prurito, vómitos, disnea, eritema, parestesia y urticaria.

Se reportaron RAI en 13 pacientes (25%) tratados con NEXVIAZYME en estudios clínicos. Las RAI reportadas en más de 1 paciente con NEXVIAZYME fueron de leves a moderadas e incluyeron cefalea, diarrea, prurito, urticaria y erupción cutánea. Ninguna fue una RAI grave. Se reportaron RAI en 16 pacientes (33%) tratados con alglucosidasa alfa. Las RAI reportadas en más de 1 paciente con alglucosidasa alfa fueron de leves a graves e incluyeron mareos, sofocos, disnea, náuseas, prurito, erupción cutánea, eritema, escalofríos y sensación de calor. Se reportaron RAI en 2 de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que se produjeron en al menos 3 pacientes (≥6%) tratados con NEXVIAZYME en el Estudio 1. El estudio 1 no se diseñó para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de reacciones adversas en los grupos de tratamiento con NEXVIAZYME y con alglucosidasa alfa.

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en al menos el 6% de los pacientes con LOPD tratados con NEXVIAZYME en el Estudio 1

Reacción adversa	NEXVIAZYME (N=51) n (%)	Alglucosidasa alfa (N=49) n (%)
Cefalea	11 (22%)	16 (33%)
Fatiga	9 (18%)	7 (14%)
Diarrea	6 (12%)	8 (16%)
Náuseas	6 (12%)	7 (14%)
Artralgia	5 (10%)	8 (16%)
Mareos	5 (10%)	4 (8%)
Mialgia	5 (10%)	7 (14%)
Prurito	4 (8%)	4 (8%)

Tabla 2: Reacciones adversas reportadas en al menos el 6% de los pacientes con LOPD tratados con NEXVIAZYME en el Estudio 1 (continuación)

Reacción adversa	NEXVIAZYME (N=51) n (%)	Alglucosidasa alfa (N=49) n (%)
Vómitos	4 (8%)	3 (6%)
Disnea	3 (6%)	4 (8%)
Eritema	3 (6%)	3 (6%)
Parestesia	3 (6%)	2 (4%)
Urticaria	3 (6%)	1 (2%)

6.2 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influida por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la toma de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de avalglucosidasa alfa puede inducir a error.

La incidencia de anticuerpos anti-avalglucosidasa alfa-ngpt (anticuerpos antimedicamento, ADA) en pacientes con enfermedad de Pompe tratados con NEXVIAZYME se muestra en la Tabla 3. En los pacientes tratados con NEXVIAZYME (promedio de 26 meses, hasta 85 meses de tratamiento), la incidencia de RAI fue del 62% (8/13) en los que tenían un título máximo de ADA $\geq 12,800$, en comparación con incidencias del 19% (8/43) en los que tenían un título máximo de ADA $< 12,800$ y del 33% (1/3) en los que eran ADA negativos [ver Advertencias y Precauciones (5.2)]. Se observó una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad en pacientes con títulos más altos de ADA (4/13, 31%) en comparación con títulos más bajos de ADA (2/14, 14%). En pacientes adultos con experiencia en terapia de reemplazo enzimático (TRE), la incidencia de RAI y de reacciones de hipersensibilidad fue mayor en los pacientes que desarrollaron ADA en comparación con los pacientes ADA negativos. Un (1) paciente sin tratamiento (título máximo de ADA 3,200) y 2 pacientes con experiencia en el tratamiento (títulos máximos de ADA; 800 y 12,800, respectivamente) tuvieron anafilaxia [ver Advertencias y Precauciones (5.1)].

La mediana del tiempo transcurrido hasta la seroconversión fue de 8 semanas. No se observó una tendencia clara del impacto de ADA sobre la farmacocinética [ver Farmacología Clínica (12.3)]. En los pacientes con un título máximo de ADA $\geq 12,800$ se observó una tendencia a la disminución de la respuesta farmacodinámica medida por el cambio porcentual de tetrasacáridos de glucosa en orina con respecto al inicio del estudio. El desarrollo de ADA no tuvo un impacto aparente en la eficacia clínica. Los estudios de reactividad cruzada de ADA mostraron que los anticuerpos contra la avalglucosidasa alfa-ngpt eran reactivos con la alglucosidasa alfa.

Tabla 3: Incidencia de Anticuerpos Anti-Avalglucosidasa Alfa-ngpt en pacientes con enfermedad de Pompe

	NEXVIAZYME			
	Tratamiento-Avalglucosidasa alfa-ngpt ADA* (N=61) [†]	Pacientes con experiencia en el tratamiento de avalglucosidasa alfa-ngpt ADA(N=74) [‡]		
		Adultos/Pediátricos 20 mg/kg cada dos semanas (N=61) [†]	Adultos 20 mg/kg cada dos semanas (N=58)	Pediátricos 20 mg/kg cada dos semanas (N=6)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ADA al inicio del estudio	2 (3%)	43 (74%)	1 (17%)	1 (10%)
ADA después del tratamiento	58 (95%)	32 (55%)	1 (17%)	5 (50%)
Anticuerpo neutralizante (NAB)				
Ambos tipos de NAB	13 (21%)	3 (5%)	0	0
Inhibición de la actividad enzimática	17 (28%)	10 (18%)	0	0
Inhibición de la absorción celular de la enzima	24 (39%)	12 (21%)	0	1 (10%)

*Incluye un paciente pediátrico

[†]Sin tratamiento: sólo tratados con avalglucosidasa alfa-ngpt

[‡]Con experiencia en el tratamiento: tratados previamente con alglucosidasa alfa. Los pacientes con experiencia en el tratamiento recibieron tratamiento con alglucosidasa alfa en un intervalo de 0.9-9.9 años para pacientes adultos y 0.5-11.7 años para pacientes pediátricos antes de recibir NEXVIAZYME.

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de reportes de casos de uso de NEXVIAZYME en mujeres embarazadas son insuficientes para evaluar un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos mayores, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. Sin embargo, los datos disponibles de reportes posteriores a la comercialización y reportes de casos publicados acerca del uso de alglucosidasa alfa (otra terapia de reemplazo enzimático específico del glucógeno lisosomal hidrolítico) en mujeres embarazadas no identifican un riesgo asociado al medicamento de resultados adversos en el embarazo. La continuación del tratamiento de la enfermedad de Pompe durante el embarazo debe individualizarse en función de la mujer embarazada. La enfermedad de Pompe no tratada puede provocar un empeoramiento de los síntomas de la enfermedad en mujeres embarazadas [ver Consideraciones Clínicas].

Los estudios de toxicidad embriofetal realizados en ratones gestantes dieron lugar a toxicidad materna relacionada con una respuesta inmunológica (incluida una respuesta anafilactoide) y pérdida embriofetal a 17 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes con LOPD con un peso ≥ 30 kg o a 10 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 40 mg/kg para pacientes con LOPD con un peso < 30 kg. La avalglucosidasa alfa-ngpt no atravesó la placenta en ratones, por lo que es probable que los efectos adversos estuvieran relacionados con la respuesta inmunológica de las madres. Los estudios de toxicidad embriofetal realizados en conejas preñadas no mostraron efectos adversos en los fetos con una exposición de hasta 91 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes con LOPD con un peso ≥ 30 kg o de 50 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 40 mg/kg para pacientes con LOPD con un peso < 30 kg [ver Datos].

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de Estados Unidos el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Las mujeres embarazadas expuestas a NEXVIAZYME, o sus médicos, deben reportar la exposición a NEXVIAZYME llamando al 1-800-745-4447, extensión 15500.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno y/o embriofetal asociado a la enfermedad

La enfermedad de Pompe no tratada está asociada a un empeoramiento de los síntomas respiratorios y musculoesqueléticos en algunas mujeres embarazadas.

Datos

Datos de animales

La mayoría de los estudios de toxicidad reproductiva en ratones incluyeron el tratamiento previo con difenhidramina (DPH) para prevenir o minimizar las reacciones de hipersensibilidad. Los efectos de NEXVIAZYME se evaluaron en comparación con un grupo de control tratado sólo con DPH. Los conejos probados en estudios de toxicidad reproductiva no fueron tratados previamente con DPH porque no se observaron reacciones de hipersensibilidad.

Los estudios de toxicidad embriofetal realizados en ratones gestantes a dosis de 0, 10, 20 ó 50 mg/kg/día administradas por vía intravenosa una vez al día en los días gestacionales 6 a 15 dieron lugar a una respuesta inmunológica, incluyendo una respuesta anafilactoide, en algunas madres a la dosis más alta de 50 mg/kg/día (17 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes con LOPD que pesen ≥ 30 kg o 10 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 40 mg/kg para pacientes con LOPD que pesen < 30 kg). En este grupo se observó un aumento de la pérdida postimplantación y del número promedio de reabsorciones tardías. Los estudios de transferencia placentaria determinaron que la avalglucosidasa alfa-ngpt no se transportaba de la circulación materna a la fetal en ratones, lo que sugiere que los efectos embriofetales se debían a la toxicidad materna relacionada con la respuesta inmunológica. El nivel sin efecto adverso observado (NSEAO) materno fue de 50 mg/kg/día por vía intravenosa (17 veces el AUC en humanos) y el NSEAO de desarrollo fue de 20 mg/kg/día por vía intravenosa (4.8 veces el AUC en humanos).

Los estudios de toxicidad embriofetal realizados en conejos a dosis de 0, 30, 60 y 100 mg/kg/día administradas por vía intravenosa una vez al día en los días de gestación 6 a 19 no produjeron efectos adversos en los fetos a la dosis más alta (100 mg/kg/día); 91 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 20 mg/kg para pacientes con LOPD que pesen ≥ 30 kg o 50 veces el AUC en estado estacionario en humanos a la dosis quincenal recomendada de 40 mg/kg para pacientes con LOPD que pesen < 30 kg). Además, la administración de NEXVIAZYME por vía intravenosa en días alternos en ratones desde el día gestacional 6 hasta el día posparto 20 no produjo efectos adversos en las crías a la dosis más alta de 50 mg/kg (exposición materna no evaluada).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de avalglucosidasa alfa-ngpt en la leche humana o animal, los efectos sobre el lactante amamantado o los efectos sobre la producción

de leche. La bibliografía publicada disponible sugiere la presencia de alglucosidasa alfa (otra terapia de reemplazo enzimático hidrolítica lisosomal específica del glucógeno) en la leche humana. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de NEXVIAZYME y cualquier efecto adverso potencial de NEXVIAZYME sobre el niño amamantado o de la condición materna subyacente.

Las mujeres embarazadas expuestas a NEXVIAZYME, o sus médicos, deben reportar la exposición a NEXVIAZYME llamando al 1-800-745-4447, extensión 15500.

8.3 Uso pediátrico

Se estableció la seguridad y eficacia de NEXVIAZYME para el tratamiento de la enfermedad de Pompe de aparición tardía en pacientes pediátricos de 1 año de edad y mayores. El uso de NEXVIAZYME para esta indicación se apoya en la evidencia de dos estudios clínicos que incluyeron adultos con LOPD, y 1 paciente pediátrico con LOPD (16 años de edad) y por la experiencia de seguridad en 19 pacientes pediátricos con enfermedad de Pompe de inicio infantil (IOPD) (1 a 12 años de edad) tratados con NEXVIAZYME [ver Estudios Clínicos (14.1)]. NEXVIAZYME no está aprobado para el tratamiento de la IOPD.

El perfil de seguridad de NEXVIAZYME en pacientes pediátricos de 1 a 12 años con enfermedad de Pompe fue similar al perfil de seguridad de NEXVIAZYME en pacientes pediátricos y adultos mayores con LOPD. No se estableció la seguridad y eficacia de NEXVIAZYME en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

8.4 Uso geriátrico

Los estudios clínicos con NEXVIAZYME incluyeron 14 pacientes de 65 a 74 años de edad y 3 pacientes de 75 años o más. La dosis recomendada en pacientes geriátricos es la misma que en pacientes adultos jóvenes [ver Reacciones Adversas (6.1)].

11. DESCRIPCIÓN

Avalglucosidasa alfa-ngpt es una enzima alfa-glucosidasa humana recombinante hidrolítica específica del glucógeno lisosomal conjugada con múltiples glicanos sintéticos de bis-masona-6-fosfato (bis-M6P)-tetra-manosa que dan como resultado aproximadamente 15 moles de M6P por mol de enzima (15 M6P) y se produce en células de ovario de hámster chino (CHO). La avalglucosidasa alfa-ngpt tiene un peso molecular de aproximadamente 124 kDa.

NEXVIAZYME (avalglucosidasa alfa-ngpt) inyectable es un polvo liofilizado estéril de color blanco a amarillo pálido para uso intravenoso después de la reconstitución y dilución. Cada vial monodosis contiene 100 mg de avalglucosidasa alfa-ngpt, glicina (200 mg), L-histidina (10.7 mg), L-histidina HCl monohidrato (6.5 mg), manitol (200 mg) y polisorbato 80 (1 mg). Después de la reconstitución con 10 mL de agua estéril para inyección, USP, la concentración resultante es de 100 mg/10 mL (10 mg/mL) con un pH de aproximadamente 6.2.

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La enfermedad de Pompe (también conocida como enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II, deficiencia de maltasa ácida y glucogenosis tipo II) es un trastorno hereditario del metabolismo del glucógeno causado por una deficiencia de la enzima lisosomal α -glucosidasa ácida (GAA), que provoca una acumulación intralisosomal de glucógeno en diversos tejidos.

Avalglucosidasa alfa-ngpt proporciona una fuente exógena de GAA. La M6P de la avalglucosidasa alfa-ngpt media la unión a los receptores M6P de la superficie celular con gran afinidad. Después de la unión, se internaliza y se transporta a los lisosomas donde se somete a la escisión proteolítica que resulta en un aumento de la actividad enzimática GAA. La avalglucosidasa alfa-ngpt ejerce entonces una actividad enzimática de escisión del glucógeno.

12.2 Farmacodinámica

En los pacientes con enfermedad de Pompe, el exceso de glucógeno se degrada a tetrasacárido de hexosa (Hex4) que se elimina por la orina. El ensayo de Hex4 en orina mide su principal componente, el tetrasacárido de glucosa (Glc4). En estudios clínicos, el tratamiento con NEXVIAZYME dio lugar a reducciones de las concentraciones urinarias de Glc4 (normalizadas por la creatinina urinaria y reportados como mmol Glc4/mol creatinina) en pacientes con enfermedad de Pompe.

En el Estudio 1, el promedio de concentración urinaria de Glc4 al inicio del estudio fue de 12.7 mmol/mol y 8.7 mmol/mol en los grupos de tratamiento con NEXVIAZYME y alglucosidasa alfa, respectivamente, en pacientes LOPD sin tratamiento [ver Estudios Clínicos (14.1)]. El promedio (SD) de cambio porcentual en las concentraciones urinarias de Glc4 desde el inicio del estudio hasta la semana 49 fue de -54% (24) y -11% (32) en los grupos de tratamiento con NEXVIAZYME y alglucosidasa alfa, respectivamente.

12.3 Farmacocinética

La exposición a la avalglucosidasa alfa-ngpt aumenta de forma aproximadamente proporcional con dosis crecientes en un intervalo de 5 a 20 mg/kg (de 0.25 a 1 vez la dosis aprobada recomendada en pacientes con LOPD que pesen ≥ 30 kg o de 0.125 a 0.5 veces la dosis aprobada recomendada en pacientes con LOPD que pesen < 30 kg). No se observó acumulación después de la dosificación quincenal. Después de la infusión intravenosa de 20 mg/kg de NEXVIAZYME cada dos semanas en pacientes con LOPD con un peso ≥ 30 kg, el promedio \pm SD de C_{max} plasmática de avalglucosidasa alfa-ngpt en la Semana 1 y en la Semana 49 fue de 259 ± 72 μ g/mL y 242 ± 81 μ g/mL, respectivamente; el promedio \pm SD de ACU plasmático de avalglucosidasa alfa-ngpt en la Semana 1 y la Semana 49

fue de 1.290 ± 420 μ g-h/mL y 1.250 ± 433 μ g-h/mL, respectivamente. Se espera que los pacientes que pesan < 30 kg tengan un AUC similar tras la infusión intravenosa de 40 mg/kg de NEXVIAZYME cada dos semanas.

Distribución

El volumen de distribución de avalglucosidasa alfa-ngpt fue de 3.4 L en pacientes con LOPD.

Eliminación

El promedio de semivida de eliminación plasmática de avalglucosidasa alfa-ngpt fue de 1.6 horas en pacientes con LOPD. El promedio de aclaramiento de avalglucosidasa alfa-ngpt fue de 0.9 L/hora.

Metabolismo

No se ha caracterizado la vía metabólica de la avalglucosidasa alfa-ngpt. Se espera que la parte proteica de la avalglucosidasa alfa-ngpt se metabolice en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas.

Efectos de los anticuerpos antimedicamento en la farmacocinética

En los pacientes con LOPD sin tratamiento que recibieron NEXVIAZYME 20 mg/kg cada dos semanas, el 96% (49/51) de los pacientes desarrollaron ADA emergente del tratamiento. La exposición (por ejemplo, ACU) en los dos pacientes ADA-negativos estaba dentro del rango de la de los pacientes que desarrollaron ADA. Entre los pacientes que desarrollaron ADA, la mediana de AUC fue similar entre la Semana 1 y la Semana 49, independientemente de los valores del título y de las actividades neutralizantes del ADA. Se observó una mayor incidencia de RAI en pacientes con títulos máximos de ADA sostenidos más elevados ($> 12,800$) [ver Reacciones Adversas (6.1)].

Uso en poblaciones específicas

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que la edad y el sexo no influyeron significativamente en la farmacocinética de avalglucosidasa alfa-ngpt en pacientes con enfermedad de Pompe de 1 a 78 años.

Pacientes pediátricos

En 16 pacientes de 1 a 12 años con enfermedad de Pompe, después de una infusión intravenosa de 4 horas de NEXVIAZYME 20 mg/kg cada dos semanas y una infusión intravenosa de 7 horas de NEXVIAZYME 40 mg/kg cada dos semanas, el promedio de la C_{max} osciló entre 175 a 189 μ g/mL y 250 a 403 μ g/mL, respectivamente. El promedio de ACU_{ultimo} osciló entre 805 y 923 μ g-hr/mL para 20 mg/kg cada dos semanas y entre 1,720 y 2,630 μ g-hr/mL para 40 mg/kg cada dos semanas.

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o estudios para evaluar el potencial mutagénico con avalglucosidasa alfa-ngpt.

La administración intravenosa de avalglucosidasa alfa-ngpt en días alternos en dosis de hasta 50 mg/kg (exposición no evaluada) no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad en ratones machos o hembras.

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Pompe de aparición tardía

El Estudio 1 (NCT02782741) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, multinacional y multicéntrico que comparó la eficacia y seguridad de NEXVIAZYME con la alglucosidasa alfa en 100 pacientes con LOPD que no habían recibido tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 en función de la capacidad vital forzada (FVC) al inicio del estudio, el sexo, la edad y el país para recibir 20 mg/kg de NEXVIAZYME o alglucosidasa alfa administrados por vía intravenosa una vez cada dos semanas durante 49 semanas. El ensayo incluyó una fase abierta de seguimiento a largo plazo, de hasta 5 años, en la que los pacientes del brazo de alglucosidasa alfa fueron cambiados al tratamiento con NEXVIAZYME. De los 100 pacientes aleatorizados, 52 eran varones, la mediana de edad al inicio del estudio era de 49 años (rango de 16 a 78), la mediana de peso al inicio del estudio era de 76.4 kg (rango de 38 a 139 kg), la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico era de 6.9 meses (rango de 0.3 a 328.4 meses), el promedio de edad en el momento del diagnóstico fue de 46.4 años (rango de 11 a 78), el promedio de FVC (% predicho) al inicio fue de 62.1% (rango de 32 a 85%), y el promedio de 6MWT al inicio fue de 388.9 metros (rango de 118 a 630 metros).

Criterios de valoración y resultados del periodo activo-controlado de 49 semanas en el estudio 1

El criterio de valoración principal del Estudio 1 fue el cambio en la FVC (% predicho) en posición erguida desde el inicio del estudio hasta la semana 49. En la semana 49, el promedio de cambio de mínimos cuadrados (LS) en FVC (% predicho) para los pacientes tratados con NEXVIAZYME y alglucosidasa alfa fue del 2.9% y 0.5%, respectivamente. La diferencia de tratamiento estimada fue del 2.4% (IC 95%: -0.1, 5.0) a favor de NEXVIAZYME (ver Tabla 4). En la figura 1 se presenta el promedio de cambio de LS en FVC (% predicho) por grupo de tratamiento desde el inicio del estudio hasta la semana 49.

Tabla 4: Resultados resumidos de la FVC (% predicho) en posición erguida en pacientes con LOPD sin tratamiento (Estudio 1)*

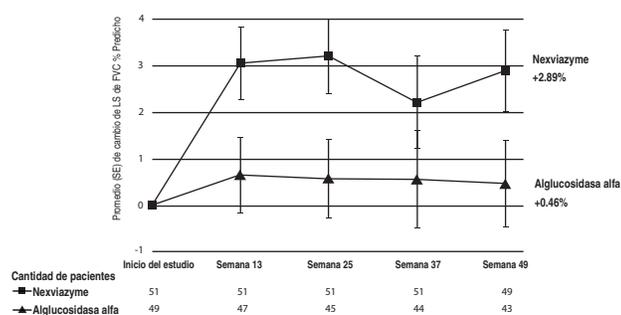
		NEXVIAZYME (n=51)	Alglucosidasa alfa (N=49)
Tratamiento previo al inicio del estudio	Promedio (SD)	62.5 (14.4)	61.6 (12.4)
Semana 49	Promedio (SD)	65.5 (17.4)	61.2 (13.5)
Cambio estimado desde el inicio del estudio hasta la semana 49	Promedio de LS (SE)	2.9 [†] (0.9)	0.5 [†] (0.9)
Diferencia estimada entre grupos en el cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 49	Promedio de LS (IC 95%)	2.4 ^{††} (-0.1, 5.0)	

*Todos los pacientes aleatorizados

[†]Estimado mediante un modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) que incluye la FVC al inicio del estudio (% predicho, como continuo), el sexo, la edad al inicio del estudio (años), el grupo de tratamiento, la visita y el término de interacción tratamiento-visita como efectos fijos.

^{††}Margen de no inferioridad del 1.1% (P = 0.0074). No se alcanzó la superioridad estadística de NEXVIAZYME sobre alglucosidasa alfa (P = 0.06).

Figura 1: Gráfico del promedio (SE) de cambio de LS de FVC (% predicho) en posición erguida con respecto al inicio del estudio en pacientes sin tratamiento con LOPD (Estudio 1)*



*Todos los pacientes aleatorizados

El criterio de valoración secundario clave del Estudio 1 fue el cambio en la distancia total caminada en 6 minutos (Prueba de Caminata de 6 Minutos, 6MWT) desde el inicio del estudio hasta la Semana 49. En la semana 49, el promedio de cambio de LS desde el inicio del estudio en 6MWT para los pacientes tratados con NEXVIAZYME y alglucosidasa alfa fue de 32.2 metros y 2.2 metros, respectivamente. La diferencia de tratamiento estimada fue del 30% (IC 1.3%: -1.3, 58.7) a favor de NEXVIAZYME (ver Tabla 5). La figura 2 presenta el promedio de cambio de LS desde el inicio del estudio en la distancia 6MWT a lo largo del tiempo por grupo de tratamiento.

Tabla 5: Resumen de los resultados de la prueba de caminata de 6 minutos en pacientes con LOPD sin tratamiento (Estudio 1)*

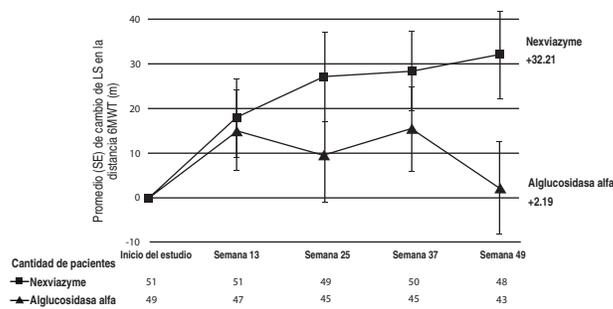
		NEXVIAZYME (n=51)	Alglucosidasa alfa (N=49)
Tratamiento previo al inicio del estudio	Promedio (SD)	399.3 (110.9)	378.1 (116.2)
Semana 49	Promedio (SD)	441.3 (109.8)	383.6 (141.1)
Cambio estimado desde el inicio del estudio hasta la semana 49	Promedio de LS (SE)	32.2 [†] (9.9)	2.2 [†] (10.4)
Diferencia estimada entre grupos en el cambio desde el inicio del estudio hasta la semana 49	Promedio de LS (IC 95%)	30.0 ^{††} (1.3, 58.7)	

*Todos los pacientes aleatorizados

[†]El modelo MMRM para la distancia 6MWT ajusta la FVC del inicio del estudio (% predicho), la 6MWT basal (distancia caminada en metros), la edad al inicio del estudio (años), el sexo, el grupo de tratamiento, la visita y la interacción tratamiento-visita como efectos fijos.

^{††}Valor de p a nivel nominal, sin ajuste de multiplicidad (p=0.04).

Figura 2: Gráfico del promedio (SE) de cambio de LS de la 6MWT (distancia caminada, en metros) desde el inicio del estudio a lo largo del tiempo en pacientes sin tratamiento con LOPD (Estudio 1)*



*Todos los pacientes aleatorizados

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

NEXVIAZYME (avalglucosidasa alfa-ngpt) inyectable se suministra como polvo liofilizado estéril, de color blanco a amarillo pálido, en viales monodosis.

Un vial de 100 mg en una caja de cartón: NDC 58468-0426-1

Refrigere los viales de NEXVIAZYME entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F). No use NEXVIAZYME después de la fecha de caducidad que aparece en el vial.

17 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia) y reacciones asociadas a la infusión (RAI)

Advierta a los pacientes y cuidadores que pueden producirse reacciones relacionadas con la infusión durante y después del tratamiento con NEXVIAZYME, incluyendo reacciones anafilácticas, otras reacciones de hipersensibilidad graves o severas, y RAI. Informe a los pacientes de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad y las RAI y pídale que busquen atención médica en caso de que aparezcan signos y síntomas ver *Advertencias y Precauciones* (5.1, 5.2).

Riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda

Advierta a los pacientes y cuidadores que los pacientes con enfermedad respiratoria subyacente o función cardíaca o respiratoria comprometida pueden estar en riesgo de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda por sobrecarga de volumen durante la infusión de NEXVIAZYME [ver *Advertencias y Precauciones* (5.3)].

Exposición a NEXVIAZYME durante el embarazo o la lactancia

Las mujeres embarazadas expuestas a NEXVIAZYME, o sus proveedores de atención médica, deben reportar la exposición a NEXVIAZYME llamando al 1-800-745-4447, extensión 15500.

Registro de Pompe

Informe a los pacientes y a sus cuidadores de que se creó el Registro de Pompe para comprender mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Pompe, y para seguir controlando y evaluando los efectos a largo plazo de NEXVIAZYME. Debe recomendar a los pacientes y a sus cuidadores que participen en el Registro Pompe y advertirles de que su participación es voluntaria y puede implicar un seguimiento a largo plazo. Para más información acerca del programa de registro, visite www.registrynxt.com o llame al 1-800-745-4447, extensión 15500.

Fabricado por:
Genzyme Corporation
Cambridge, MA 02141
UNA COMPAÑÍA SANOFI
Número de licencia de Estados Unidos: 1596
NEX-FPLR-SL-ABR23

Sólo con prescripción