



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-0047-010344-13-9

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-010344-13-9 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), las Disposiciones ANMAT N° 7075/11, 7729/11 y 4622/12, y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL, solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial UPLYSO ingrediente farmacéutico activo TALIGLUCERASA ALFA, a los fines de su importación a la República Argentina.

Que la aludida especialidad medicinal está indicado para LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMATICA (TRE) A LARGO PLAZO PARA PACIENTES ADULTOS Y PEDIATRICOS CON UN DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente Ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2° de la citada Ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor.”

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 1741 a 1760 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborado por el Departamento de Farmacología, la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Farmacovigilancia).

Que a fs. 1762 a 1794 se encuentra el informe técnico de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos sobre la base de las Disposiciones ANMAT N° 7075/11 y 7729/11, en el mismo se informa que “en base a la evaluación realizada sobre los datos de calidad, procesos de fabricación y control del IFA: TALIGLUCERASA ALFA y del producto terminado UPLYSO, presentados por la firma, se considera que desde el punto de vista de calidad, farmacéutica y biológica el producto se encuentra en condiciones de ser utilizado e inscripto en el REM”.

Que tal como surge de dichos informes, el Departamento de Farmacología concluyó que se presentaron ensayos de farmacología, farmacocinética y toxicidad crónica, se presentaron resultados de ensayos *in-vitro*, de seguridad farmacológica, y toda la documentación aportada demostró perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que asimismo, los estudios de farmacología clínica presentados resultan adecuados en los aspectos relacionados a la seguridad y eficacia del producto cumpliendo satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas intervinientes, UPLYSO/TALIGLUCERASA ALFA fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en mayo de 2012.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 1795 a 1797 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad, que se trata de una terapia de reemplazo enzimática de origen biológico/ biotecnológico para una enfermedad muy poco frecuente que se ha evaluado en estudios en fases tempranas sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal UPLYSO/TALIGLUCERASA ALFA.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las

características especiales del IFA TALIGLUCERASA ALFA y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto UPLYSO.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de emisión del Certificado autorizante.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) que se encuentra aprobado de acuerdo a la documentación agregada a fs. 793 A 794.

Que asimismo a los fines de establecer un seguimiento del beneficio-riesgo, el laboratorio ha presentado el Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES), el que contiene la forma en que se recolectarán los datos sobre eficacia y efectividad terapéutica e inmunogenicidad, la metodología de recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento UPLYSO/TALIGLUCERASA ALFA, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el modelo de Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal denominada UPLYSO/TALIGLUCERASA ALFA, la que será importada a la República Argentina por la firma PFIZER SRL.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los Anexos: PROYECTO DE PROSPECTO IF-2019-62626398-APN-DERM#ANMAT, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE IF-2019-62626429-APN-DERM#ANMAT, PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO IF-2019-62626354-APN-DERM#ANMAT, PLAN DE MONITOREO DE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD IF-2019-62626518-APN-DERM#ANMAT, RÓTULO DE ESTUCHE IF-2019-62626321-APN-DERM#ANMAT, RÓTULO DE ETIQUETA IF-2019-62626280-APN-DERM#ANMAT, RESEÑA CLINICA ADULTOS IF-2019-62626215-APN-DERM#ANMAT, RESEÑA CLINICA PEDIATRIA IF-2019-62626149-APN-DERM#ANMAT y CONSENTIMIENTO INFORMADO IF-2019-62885653-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales

(REM) con los datos Identificatorios Característicos de la Especialidad Medicinal, autorizados en la presente Disposición.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será de un año (1), contado a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

ARTICULO 6° - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con UPLYSO/TALIGLUCERASA ALFA, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7° - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8° - Establécese que la firma PFIZER SRL, deberá cumplir con el Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) presentando los resultados a la Dirección de Evaluación y Registro con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de los medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10° – Incorpórese el producto UPLYSO/TALIGLUCERASA ALFA DE PFIZER SRL, al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11° – Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos y el Certificado mencionado en el artículo 3°. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dese a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

## DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: UPLYSO

Nombre/s genérico/s: TALIGLUCERASA ALFA

Nombre o razón social: PFIZER SRL

Lugar/es de elaborador/es: PROTALIX LTD, 2 SNUNIT STREET, SCIENCE PARK, CARMIEL, ISRAEL

(FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO); PHARMACIA & UPJOHN CO, 7000 PORTAGE ROAD, KALAMAZOO, MICHIGAN, ESTADOS UNIDOS (FABRICANTE DEL PRODUCTO TERMINADO: ETAPAS DE FORMULACIÓN, LLENADO Y ACONDICIONAMIENTO); PFIZER SRL, CARLOS BERG 3669, CABA, ARGENTINA (IMPORTADOR Y CONTROL DE CALIDAD EN ARGENTINA).

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: PFIZER SRL, CARLOS BERG 3669, CABA, ARGENTINA.

País de Origen: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo: ESTADOS UNIDOS.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA

Nombre comercial: UPLYSO

Indicación/es autorizada/s: UPLYSO/TALIGLUCERASA ALFA ESTÁ INDICADA PARA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICA (TRE) A LARGO PLAZO PARA PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON UN DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1.

Concentración: 200 UNIDADES/ FRASCO AMPOLLA

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: TALIGLUCERASA ALFA

Excipientes: MANITOL 206,7 MG; POLISORBATO 80 0,56 MG; CITRATO DE SODIO (COMO TRIBÁSICO DIHIDRATADO) 30,4 MG; ACIDO CÍTRICO, ANHIDRO C.S.P. PARA AJUSTAR PH.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Vía/s de administración: INFUSIÓN INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA TIPO I.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO PARA USO ÚNICO.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA CON 200 UNIDADES.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR DE 2°C A 8°C. NO CONGELAR. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMATICA (TRE) A LARGO PLAZO PARA PACIENTES ADULTOS Y PEDIATRICOS CON UN DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO

1.

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-10344-13-9

DISPOSICIÓN:

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2019.09.03 10:08:03 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,  
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.09.03 10:08:07 -0300'



## PROYECTO DE PROSPECTO

**UPLYSO**  
**TALIGLUCERASA ALFA**  
200 unidades / frasco ampolla  
Polvo liofilizado para infusión intravenosa

**“AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES”**

Venta bajo receta archivada

### COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de UPLYSO contiene:

Taliglucerasa alfa	212 unidades (*)
Manitol	206,7 mg
Polisorbato 80	0,56 mg
Citrato de sodio	30,4 mg
Acido cítrico para ajustar el pH.	

(\*) Dosis extraíble 200 unidades

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

UPLYSO cataliza la hidrólisis de glucocerebrósido a glucosa y ceramida en pacientes adultos y pediátricos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1.

Código ATC: A16AB11.

### INDICACIONES

UPLYSO está indicada para terapia de reemplazo enzimática (TRE) a largo plazo para pacientes adultos y pediátricos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### DESCRIPCIÓN

Taliglucerasa alfa, una enzima hidrolítica lisosomal específica de glucocerebrósido para infusión intravenosa, es una forma activa recombinante de la enzima lisosomal  $\beta$ -glucocerebrosidasa, la cual se expresa en células de raíz de zanahoria genéticamente modificadas cultivadas en un sistema de biorreactor descartable (ProCellEx®).  $\beta$ -Glucocerebrosidasa ( $\beta$ -D-glucosil-N-acil esfingosina glucohidrolasa, E.C. 3.2.1.45) es una enzima glicoproteica lisosomal que cataliza la hidrólisis del glucolípido glucocerebrósido a glucosa y ceramida.

UPLYSO se produce mediante tecnología de ADN recombinante utilizando cultivos de células de plantas (zanahoria). La taliglucerasa alfa purificada es una glicoproteína monomérica que contiene 4 sitios de glicosilación ligados a N ( $M_r = 60.800$ ). La taliglucerasa alfa difiere de la glucocerebrosidasa humana nativa por dos aminoácidos en el extremo N-terminal y hasta 7 aminoácidos en el C-terminal. Taliglucerasa alfa es una proteína glicosilada con cadenas de oligosacáridos en los sitios de glicosilación que tienen azúcares terminales de manosa. Estas cadenas de oligosacáridos terminados en manosa de taliglucerasa alfa son reconocidas específicamente por los receptores endocíticos de hidratos de carbono en los macrófagos, las células que acumulan lípidos en la enfermedad de Gaucher.

UPLYSO se suministra como un producto estéril, no pirógeno, liofilizado.

Una unidad es la cantidad de enzima que cataliza la hidrólisis de 1 micromol del sustrato sintético *para*-nitrofenil- $\beta$ -D-glucopiranosido (*p* NP-Glc), por minuto a 37°C. Después de la reconstitución con agua estéril para inyección la concentración de taliglucerasa alfa es de 40 Unidades/ml (ver Posología y Modo de Administración). Las soluciones reconstituidas tienen un pH de aproximadamente 6,0.



### MECANISMO DE ACCIÓN

La enfermedad de Gaucher es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa humana, lo cual provoca la reducción de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa lisosómica. La glucocerebrosidasa cataliza la conversión del glucocerebrósido esfingolípido a glucosa y ceramida. Esta deficiencia enzimática causa la acumulación de sustrato glucocerebrósido principalmente en el compartimento lisosómico de los macrófagos, lo cual provoca la aparición de células espumosas o "células Gaucher", que se acumulan en el hígado, el bazo y la médula ósea.

UPLYSO es un recombinante análogo a la glucocerebrosidasa lisosómica humana que cataliza la hidrólisis de glucocerebrósido a glucosa y ceramida, lo cual reduce la cantidad de glucocerebrósido acumulado. La absorción de UPLYSO en los lisosomas celulares se encuentra mediada por la unión de las cadenas de oligosacáridos de manosa de UPLYSO a los receptores específicos de manosa en la superficie celular, lo cual lleva a la internalización y el subsecuente transporte a los lisosomas.

### FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de la taliglucerasa alfa se evaluó en 38 pacientes (29 pacientes adultos, 9 pacientes pediátricos) que recibieron infusiones intravenosas de UPLYSO de 30 unidades/kg o de 60 unidades/kg cada 2 semanas. No se recomienda el uso de la dosis de UPLYSO de 30 unidades/kg en pacientes con enfermedad de Gaucher sin tratamiento previo (ver Posología y Modo de Administración). En la Tabla 3, se resumen los parámetros farmacocinéticos en pacientes adultos y pediátricos.

En pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo I tratados con ULYPSO en dosis de con 30 unidades/kg o 60 unidades/kg (N=29) cada 2 semanas como tratamiento inicial, la farmacocinética se determinó con la primera dosis y en la semana 38 del tratamiento. La farmacocinética de la taliglucerasa alfa pareció ser no lineal con un aumento más que proporcional a la dosis en la exposición a las dosis estudiadas. No se observó ninguna acumulación o cambio significativo en la farmacocinética de taliglucerasa alfa con el tiempo desde las semanas 1 a 38 con dosis repetidas de 30 Unidades/kg ó 60 Unidades/kg cada 2 semanas.

En base a los datos limitados, no hubo diferencias farmacocinéticas significativas entre pacientes hombres y mujeres en este estudio.

La farmacocinética de la taliglucerasa alfa se evaluó en 9 pacientes pediátricos de 4 a 17 años de edad con enfermedad de Gaucher Tipo 1, a quienes se trató con UPLYSO durante un período de 10 a 27 meses. Seis de los 9 pacientes no habían recibido tratamiento previo alguno, y tres de ellos cambiaron su tratamiento previo con imiglucerasa. En ambos grupos de dosis, de 30 unidades/kg y de 60 unidades/kg, los valores de depuración en pacientes pediátricos fueron similares a los de los pacientes adultos. Los valores de AUC para los pacientes pediátricos fueron menores a los de AUC para los pacientes adultos, debido a que la dosis de taliglucerasa alfa se determinó a partir del peso de los pacientes, y los pacientes pediátricos presentaron menores pesos corporales.

**Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de la taliglucerasa alfa luego de dosis repetidas en pacientes adultos y pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1**





	Pacientes Pediátricos (N=9) Mediana (Rango)		Pacientes Adultos, Semana 38 (N=29) Mediana (Rango)	
	30 unidades/kg n=5	60 unidades/kg n=4	30 unidades/kg n=14	60 unidades/kg n=15
Edad (años)	15 (10; 17)	11 (4; 16)	35 (19; 74)	33 (19; 58)
Peso (kg)	44,3 (22,8; 71,0)	28,6 (16,5; 50,4)	72,5 (51,5; 99,5)	73,5 (58,5; 87,0) <sup>a</sup>
AUC <sub>0-∞</sub> (ng*h/ml) <sup>b</sup>	1416 (535; 1969)	2984 (1606; 4273)	2007 (1007; 10.092)	6459 (2548; 21.020) <sup>a</sup>
T <sub>1/2</sub> (min)	37,1 (22,5; 56,8)	32,5 (18,0; 42,9)	18,9 (9,20; 57,9)	28,7 (11,3; 104) <sup>a</sup>
CL (L/h)	30,5 (17,4; 37,8)	15,8 (11,7; 24,9)	30,5 (6,79; 68,0)	18,5 (6,20; 37,9) <sup>a</sup>
V <sub>ss</sub> (L)	14,9 (10,1; 35,6)	8,80 (3,75; 21,4)	11,7 (2,3; 22,7)	10,7 (1,4; 18,5) <sup>d</sup>

<sup>a</sup> n=14.

<sup>b</sup> Los valores se obtuvieron de la información de la concentración expresada en ng/ml.

### Estudios Clínicos

#### Ensayo clínico de UPLYSO como Terapia Inicial

#### Ensayo clínico en pacientes de 19 años de edad en adelante

La seguridad y eficacia de UPLYSO se evaluó en 31 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher Tipo 1. El ensayo fue un estudio aleatorizado de 9 meses multicéntrico, doble ciego, en pacientes con aumento de tamaño esplénico en relación con la enfermedad de Gaucher (>8 veces lo normal) y trombocitopenia (<120000/mm<sup>3</sup>). Dieciséis pacientes presentaron agrandamiento del hígado y diez pacientes tenían anemia al inicio del estudio. Ningún paciente había tenido tratamiento previo con TRE. Los pacientes con síntomas neurológicos graves fueron excluidos del estudio. La edad de los pacientes varió entre 19 y 74 años (media de edad de 36 años) y el 48% eran varones. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir UPLYSO a una dosis ya sea de 30 Unidades/kg (n=15) o bien de 60 unidades/kg (n=16) cada 2 semanas. La dosis recomendada para pacientes adultos sin tratamiento previo es de 60 unidades/kg cada 2 semanas. No se recomienda el uso de la dosis de UPLYSO de 30 unidades/kg cada 2 semanas (ver Posología y Modo de Administración).

La Tabla 2 muestra los valores basales y los cambios medios (±DE) en los parámetros clínicos (volumen del bazo, volumen del hígado, recuento de plaquetas y hemoglobina) luego de 9 meses de tratamiento con UPLYSO. Para todos los ensayos clínicos, los volúmenes de hígado y bazo fueron medidos por resonancia magnética (RM) y se informaron como porcentaje del peso corporal (%PC) y múltiplos del volumen normal (MN).. El cambio observado desde el inicio del estudio en el criterio de valoración primario, la reducción en el el volumen del bazo, se consideró clínicamente significativo a la luz de la historia natural de la enfermedad de Gaucher no tratada.



**Tabla 2: Cambios medios (DE) en los parámetros clínicos desde el período basal hasta los 9 meses de tratamiento en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 sin tratamiento previo que inician el tratamiento con UPLYSO (N=31)**

	Parámetro clínico	30 unidades/kg* (n=15) Media (DE)	60 unidades/kg (n=16) Media (DE)
Volumen del bazo (%PC)	Basal	3,1 (1,5)	3,3 (2,7)
	Mes 9	2,2 (1,3)	2,1 (1,9)
	Cambio	-0,9 (0,4)	-1,3 (1,1)
Volumen del bazo (MN)	Basal	15,4 (7,7)	16,7 (13,4)
	Mes 9	11,1 (6,3)	10,4 (9,4)
	Cambio	-4,5 (2,1)	-6,6 (5,4)
Volumen del hígado (%PC)	Basal	4,2 (0,9)	3,8 (1,0)
	Mes 9	3,6 (0,7)	3,1 (0,7)
	Cambio	-0,6 (0,5)	-0,6 (0,4)
Volumen del hígado (MN)	Basal	1,7 (0,4)	1,5 (0,4)
	Mes 9	1,4 (0,3)	1,2 (0,3)
	Cambio	-0,2 (0,2)	-0,3 (0,2)
Recuento de plaquetas (mm <sup>3</sup> )	Basal	75.320 (40.861)	65.038 (28.668)
	Mes 9	86.747 (50.989)	106.531 (53.212)
	Cambio	11.427 (20.214)	41.494 (47.063)
Hemoglobina (g/dl)	Basal	12,2 (1,7)	11,4 (2,6)
	Mes 9	14,0 (1,4)	13,6 (2,0)
	Cambio	1,6 (1,4)	2,2 (1,4)

\* La dosis recomendada de UPLYSO para pacientes adultos sin tratamiento previo es de 60 unidades/kg cada 2 semanas. No se recomienda el uso de la dosis de UPLYSO de 30 unidades/kg cada 2 semanas (ver Posología y Modo de Administración).

Veintiséis pacientes de los 31 pacientes en este ensayo clínico continuaron el tratamiento con UPLYSO en una extensión de este estudio en una forma ciega por una duración total del tratamiento de 24 meses. A continuación se presentan los cambios en los parámetros clínicos desde el período basal hasta el Mes 24 para. Los grupos respectivos de 30 unidades/kg y 60 unidades/kg respectivamente, el volumen del bazo medio (DE) (%PC) se redujo -1.4 (0,6) y -2,0 (2,0); la hemoglobina aumentó 1,3 (1,7) g/dl y 2,4 (± 2,3) g/dl; el volumen del hígado (%PC) se redujo -1.1 (0,5) y -1,0 (0,7), y el recuento de plaquetas aumentó 28433 (31 996)/mm<sup>3</sup> y 72029 (68157)/mm<sup>3</sup>.

### Ensayo clínico en pacientes de hasta 16 años de edad

La seguridad y eficacia de UPLYSO se evaluó en 9 pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1. El ensayo fue de 12 meses de duración, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado en pacientes con enfermedad de Gaucher sin tratamiento previo. La edad de los pacientes varió desde 2 hasta 13 años (edad media 8,1 años) y el 67% eran de sexo masculino. Los pacientes se aleatorizaron para recibir UPLYSO a una dosis de 30 unidades/kg (n=4) o de 60 unidades/kg (n=5) cada 2 semanas. La dosis recomendada de UPLYSO para los pacientes pediátricos sin tratamiento previo es de 60 unidades/kg cada 2 semanas. No se recomienda el uso de la dosis de UPLYSO de 30 unidades/kg cada 2 semanas (ver Posología y Modo de Administración).

El volumen medio del bazo (±DE) en el período basal para el grupo de dosis de 60 unidades/kg fue de 29,4 (±24,3) MN, y disminuyó a 12,9 (±7,2) MN a los 12 meses. El volumen medio del hígado en el período basal para el grupo de dosis de 60 unidades/kg fue de 2,2 (±0,5) MN, y disminuyó a 1,7 (±0,3) MN a los 12 meses.



El recuento medio de plaquetas ( $\pm$ DE) en el período basal para el grupo de dosis de 60 unidades/kg fue de 99.600 ( $\pm$ 42.899)/mm<sup>3</sup>, y aumentó a 172.200 ( $\pm$ 89.290) mm<sup>3</sup> a los 12 meses.

### **Ensayo clínico en pacientes de hasta 16 años de edad**

La seguridad y eficacia de UPLYSO se evaluó en 9 pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1. El ensayo fue de 12 meses de duración, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado en pacientes con enfermedad de Gaucher sin tratamiento previo. La edad de los pacientes varió desde 2 hasta 13 años (edad media 8,1 años) y el 67% eran de sexo masculino. Los pacientes se aleatorizaron para recibir UPLYSO a una dosis de 30 unidades/kg (n=4) o de 60 unidades/kg (n=5) cada 2 semanas. La dosis recomendada de UPLYSO para los pacientes pediátricos sin tratamiento previo es de 60 unidades/kg cada 2 semanas. No se recomienda el uso de la dosis de UPLYSO de 30 unidades/kg cada 2 semanas (ver Posología y Modo de Administración).

El volumen medio del bazo ( $\pm$ DE) en el período basal para el grupo de dosis de 60 unidades/kg fue de 29,4 ( $\pm$ 24,3) MN, y disminuyó a 12,9 ( $\pm$ 7,2) MN a los 12 meses. El volumen medio del hígado en el período basal para el grupo de dosis de 60 unidades/kg fue de 2,2 ( $\pm$ 0,5) MN, y disminuyó a 1,7 ( $\pm$ 0,3) MN a los 12 meses. El recuento medio de plaquetas ( $\pm$ DE) en el período basal para el grupo de dosis de 60 unidades/kg fue de 99.600 ( $\pm$ 42.899)/mm<sup>3</sup>, y aumentó a 172.200 ( $\pm$ 89.290) mm<sup>3</sup> a los 12 meses.

### **Ensayo clínico en pacientes que rotan del tratamiento con Imiglucerasa al tratamiento con UPLYSO**

La seguridad y eficacia de UPLYSO se evaluó en 31 pacientes (26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) con enfermedad de Gaucher Tipo 1 que fueron rotados de imiglucerasa a UPLYSO. El ensayo fue un estudio de 9 meses, multicéntrico, abierto, de una sola rama en pacientes que habían estado recibiendo tratamiento con imiglucerasa en dosis que varían desde 9,5 Unidades/kg a 60 unidades/kg cada 2 semanas durante un mínimo de 2 años. Se requirió que los pacientes fueran clínicamente estables y con una dosis estable quincenal de imiglucerasa por lo menos 6 meses antes de la inscripción. La edad de los pacientes varió entre 6-66 años (promedio de edad de 42 años incluyendo pacientes pediátricos) y el 55% eran varones. La terapia con imiglucerasa fue interrumpida, y el tratamiento con UPLYSO se administró cada dos semanas en el mismo número de unidades que la dosis previa de imiglucerasa de cada paciente. El ajuste de dosis se permitió por criterios de estudio, si era necesario, a fin de mantener la estabilidad de los parámetros clínicos (es decir, hemoglobina, recuento de plaquetas, volumen del bazo, y volumen del hígado).

El volumen medio ( $\pm$ DE) de los órganos y los valores hematológicos medios se mantuvieron estables durante los 9 meses de tratamiento con UPLYSO. En el período basal, el volumen del bazo fue de 5,2 ( $\pm$ 0,9) MN; el volumen del hígado fue de 1,0 ( $\pm$ 0,1) MN; el recuento de plaquetas fue 161.137 ( $\pm$ 73.387)/mm<sup>3</sup> y la hemoglobina fue de 13,5 ( $\pm$ 1,4) g/dL. Después de los nueve meses de tratamiento con UPLYSO, el volumen del bazo fue de 4,8 ( $\pm$ 0,9) MN; el volumen del hígado fue de 1,0 ( $\pm$ 0,0) MN; el recuento de plaquetas fue de 161.167 ( $\pm$ 80.820)/mm<sup>3</sup> y la hemoglobina fue de 13,4 ( $\pm$ 1,5) g/dL. La dosis de UPLYSO no se cambió en 30 de los 31 pacientes. Un paciente requirió un aumento de la dosis en la Semana 24 (de 9,5 unidades/kg a 19 unidades/kg) para un recuento de plaquetas de 92.000/mm<sup>3</sup> en la Semana 22, que posteriormente aumentó a 170.000/mm<sup>3</sup> en el Mes 9.

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Dosis Recomendada**

Pacientes que no han recibido tratamiento previo: La dosis recomendada para pacientes adultos y pediátricos mayores de 4 años que no han recibido tratamiento previo es de 60 Unidades/kg de peso corporal, administrado cada dos semanas como una infusión intravenosa de 60 a 120 minutos.



Pacientes que cambian el tratamiento con imiglucerasa: Los pacientes actualmente en tratamiento con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher Tipo 1 pueden cambiarse a UPLYSO. Se recomienda que los pacientes previamente tratados con una dosis estable de imiglucerasa comiencen el tratamiento con UPLYSO a esa misma dosis cuando se cambian de imiglucerasa a UPLYSO.

Se pueden hacer ajustes de dosis en función del logro y mantenimiento de los objetivos terapéuticos de cada paciente. (Ver Estudios Clínicos)

Uplyso debe ser reconstituido, diluido y administrado bajo la supervisión de profesional de la salud.

### Instrucciones de preparación

Cada frasco ampolla de UPLYSO proporciona 200 Unidades de taliglucerasa alfa y está destinado para un solo uso. No usar el frasco ampolla más de una vez. Los pasos de reconstitución y dilución deben completarse utilizando técnicas asépticas.

UPLYSO debe reconstituirse con Agua Estéril para Inyección y diluirse con solución de Cloruro de Sodio 0,9%, USP, a un volumen final de 100 ml a 200 ml, y administrarse por infusión intravenosa

Preparar UPLYSO de acuerdo con los pasos siguientes. Utilice técnica aséptica.

a. Determinar el número de frascos ampolla a reconstituir, en base al peso del paciente y la dosis recomendada de 60 Unidades/kg, utilizando los siguientes cálculos (1-3):

(1) Dosis total en Unidades = Peso del paciente (kg) x dosis (Unidades/kg)

(2) Número total de frascos ampolla = Dosis total en Unidades dividida por 200 unidades/frasco ampolla

(3) Redondear hasta el frasco ampolla entero siguiente.

b. Retirar el número requerido de frascos ampolla del refrigerador. No deje estos frascos ampolla a temperatura ambiente por más de 24 horas antes de la reconstitución. No caliente o procese estos frascos ampolla en el microondas.

c. Reconstituir cada frasco ampolla de UPLYSO con 5,1 ml de Agua Estéril para Inyección para obtener un volumen de producto reconstituido de 5,3 ml y un volumen de retiro de 5 ml. Luego de la reconstitución, mezclar los frascos ampolla suavemente. NO AGITAR. Antes de la dilución adicional, examinar visualmente la solución en los frascos ampolla; la solución debe ser transparente e incolora. No usar si la solución cambia de color o si se observan partículas extrañas.

d. Retirar la dosis del medicamento calculada del número apropiado de frascos ampolla y diluir con solución de cloruro de sodio 0,9%, USP a un volumen final de 100 - 200 ml.

i. En el caso de los pacientes pediátricos, debe usarse un volumen final de 100 a 200 ml.

ii. En el caso de los pacientes adultos, debe usarse un volumen final de 130 a 150 ml. Sin embargo, si el volumen del producto reconstituido solo es igual o mayor que 130 a 150 ml, el volumen final no debe exceder los 200 ml.

e. Mezclar suavemente. NO AGITAR. Dado que esta es una solución de proteínas, ocasionalmente se produce floculación ligera (que se describe como fibras translúcidas) después de la dilución.

### Instrucciones de administración



Luego de su reconstitución y dilución, la preparación debe ser administrada por infusión intravenosa y filtrada a través de un filtro en línea de 0,2  $\mu\text{m}$  de baja unión a proteínas.

- Para pacientes pediátricos: La velocidad de infusión inicial debe ser de 1 ml/minuto. Después de establecer la tolerancia del paciente a UPLYSO, la velocidad de infusión se puede incrementar, pero sin exceder la velocidad máxima recomendada de 2 ml/minuto. El volumen total de la solución de infusión debe ser administrado durante un período no inferior a 60 minutos.
- Para pacientes adultos: La velocidad de infusión inicial debe ser de 1,2 ml/minuto. Después de establecer la tolerancia del paciente a UPLYSO, la velocidad de infusión se puede incrementar, pero sin exceder la velocidad máxima recomendada de 2,2 ml/minuto. El volumen total de la solución de infusión debe ser administrado durante un período no inferior a 60 minutos.

Como UPLYSO no contiene conservantes, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido.

Si el uso inmediato no es posible, el producto reconstituido puede conservarse hasta 24 horas de 2°C - 8°C protegido de la luz, o hasta 4 horas de 20°C - 25°C sin protección de la luz.

El producto diluido puede conservarse hasta 24 horas de 2°C-8° C protegido de la luz.

La conservación del producto reconstituido y del producto diluido no debe exceder las 24 horas. No congelar. Desechar cualquier resto de producto no utilizado.

#### CONTRAINDICACIONES

No se han descrito contraindicaciones hasta el momento. El uso de Uplyso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la taliglucerasa alfa ó a algún componente de la fórmula de UPLYSO.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

##### Reacciones de hipersensibilidad, entre ellas la anafilaxia

En pacientes tratados con UPLYSO se han presentado reacciones de hipersensibilidad graves, entre ellas, la anafilaxia. En ensayos clínicos, 2 de 72 pacientes (2,8%) tratados con UPLYSO presentaron signos y síntomas consistentes con anafilaxia. Los signos y síntomas de estos pacientes incluyeron: urticaria, hipotensión, rubefacción, sibilancias, opresión en el pecho, náuseas, vómitos y mareos. Estas reacciones se produjeron durante la infusión de UPLYSO.

En los ensayos clínicos con UPLYSO, 21 de 72 pacientes (29%) presentaron reacciones de hipersensibilidad, entre ellas, la anafilaxia. Los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad incluyeron: prurito, angioedema, rubefacción, eritema, erupciones, náuseas, vómitos, tos, opresión en el pecho e irritación de la garganta. Estas reacciones se produjeron hasta 3 horas después del comienzo de la infusión (*ver Reacciones adversas*).

Debido al potencial de anafilaxia, al administrar UPLYSO debe haber apoyo médico adecuado de disposición inmediato. Después de la administración, observe cuidadosamente a los pacientes durante un período de tiempo adecuado, teniendo en cuenta el tiempo de aparición de la anafilaxia según los ensayos clínicos. Informe a los pacientes sobre los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si los experimentan. Si se produce anafilaxia, la administración de UPLYSO debe interrumpirse inmediatamente y se debe iniciar el tratamiento médico adecuado.



El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad se debe basar en severidad de la reacción y debe incluir la disminución de la velocidad de infusión o la interrupción de esta, y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoides de acción intermedia.

El pre-tratamiento con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir las reacciones de hipersensibilidad posteriores. Los pacientes no fueron pre-medicados de rutina antes de la infusión de UPLYSO durante los estudios clínicos. Si se producen reacciones de hipersensibilidad severas, interrumpa inmediatamente la infusión de UPLYSO e inicie el tratamiento médico adecuado.

Considere los riesgos y los beneficios de volver a administrar UPLYSO a pacientes que han presentado reacciones severas asociadas a este medicamento. Toda nueva exposición debe llevarse a cabo con precaución y debe haber apoyo médico adecuado de disponibilidad inmediata (*ver Reacciones adversas*).

### **Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro 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 taliglucerasa alfa. En un estudio de fertilidad en machos y hembras en ratas, taliglucerasa alfa no causó ningún efecto adverso significativo sobre los parámetros de fertilidad en machos o hembras, hasta una dosis máxima de 55 mg/kg/día (alrededor de 5 veces la dosis humana recomendada de 60 unidades/kg en base a la superficie corporal).

### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

#### **Embarazo**

##### Resumen del riesgo

No se han llevado a cabo estudios de UPLYSO adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción animal con taliglucerasa alfa en ratas preñadas, a dosis intravenosas de hasta 5 veces la dosis recomendada en seres humanos (RHD, por sus siglas en inglés), y en conejas gestantes, a dosis intravenosas de hasta 5 veces la dosis recomendada en seres humanos, no revelaron evidencia alguna de daño al feto. Como los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, UPLYSO debe utilizarse durante el embarazo solamente si es estrictamente necesario.

##### *Consideraciones clínicas*

##### Riesgo materno y embriofetal asociado a la enfermedad

Las mujeres con enfermedad de Gaucher Tipo 1 presentan un mayor riesgo de aborto espontáneo si los síntomas de la enfermedad no son tratados y controlados antes de la concepción y durante el embarazo. El embarazo puede exacerbar los síntomas ya existentes de la enfermedad de Gaucher Tipo 1 o causar nuevas manifestaciones de la enfermedad. Las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher Tipo 1 pueden llevar a resultados negativos del embarazo, como la hepatoesplenomegalia, que puede interferir con el crecimiento normal del feto, o la trombocitopenia, que puede provocar un aumento del sangrado y posibles hemorragias.

#### **Información animal**

Se llevaron a cabo estudios de reproducción con taliglucerasa alfa durante el período de organogénesis en ratas y conejos. En ratas a dosis intravenosas de hasta 55 mg/kg/día (alrededor de 5 veces la dosis humana recomendada de 60 unidades/kg en base a la superficie corporal) no causaron efectos adversos en el desarrollo embriofetal. En conejas las dosis intravenosas de hasta 27,8 mg/kg/día (alrededor de 5 veces la dosis humana recomendada de 60 unidades/kg en base a la superficie corporal) no demostraron tener toxicidad embriofetal.

#### **Lactancia**



No se sabe si UPLYSO se encuentra presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos se encuentran presentes en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra UPLYSO a una mujer en período de lactancia.

### Uso Pediátrico

Los pacientes pediátricos El uso de UPLYSO para el tratamiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 se encuentra respaldado por las pruebas de su eficacia obtenidas de ensayos con UPLYSO adecuados y bien controlados en adultos, con datos farmacodinámicos adicionales de 5 pacientes pediátricos y datos farmacocinéticos de 9 pacientes pediátricos que participaron en ensayos clínicos (*ver Estudios Clínicos y Características Farmacológicas*). La evaluación de la seguridad incluyó datos de 14 pacientes pediátricos (*Reacciones adversas*). No hay datos suficientes como para informar la dosis para pacientes menores de 4 años de edad. Pacientes pediátricos presentaron vómitos con mayor frecuencia que los pacientes adultos durante el tratamiento con UPLYSO (4 de 9 pacientes sin tratamiento previo), lo cual puede ser síntoma de una reacción de hipersensibilidad. La frecuencia de otras reacciones adversas fue similar entre los pacientes adultos y pediátricos (*ver Reacciones adversas*).

### Uso Geriátrico

Durante los ensayos clínicos 8 pacientes de 65 años de edad o mayores fueron tratados con UPLYSO. Los ensayos clínicos de UPLYSO no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a pacientes más jóvenes.

## REACCIONES ADVERSAS

### Experiencia de Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En los ensayos clínicos con UPLYSO, ya sea como tratamiento inicial o como cambio del tratamiento con imiglucerasa (N=72), las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$ ) incluyeron: prurito, rubefacción, cefalea, artralgia, dolor en las extremidades, dolor abdominal, vómitos, fatiga, dolor en la espalda, mareos, náuseas y erupciones.

### Ensayos clínicos de UPLYSO como tratamiento inicial

- **Ensayo clínico en pacientes de 19 años de edad y mayores**

La seguridad de UPLYSO en dosis de 30 unidades/kg (n=16) o de 60 unidades/kg (n=16) cada 2 semanas se evaluó en 32 pacientes adultos sin tratamiento previo (de entre 19 y 74 años) con enfermedad de Gaucher Tipo 1 en un ensayo clínico aleatorizado de 9 meses de duración.

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes adultos sin tratamiento previo con UPLYSO

Término Preferido	Adultos sin Tratamiento Previo (N=32) n (%)
Cefalea	6 (19%)
Artralgia	4 (13%)
Fatiga	3 (9%)
Náuseas	3 (9%)
Mareos	3 (9%)
Dolor abdominal	2 (6%)



Prurito	2 (6%)
Rubefacción	2 (6%)
Vómitos	2 (6%)
Urticaria	2 (6%)

Se observaron reacciones adversas similares en pacientes que continuaron el tratamiento con UPLYSO durante la extensión del ensayo de hasta 24 meses. Un paciente presentó una erupción medicamentosa mediada por complejos inmunes Tipo III leve e intermitente, y continuó en el estudio.

- **Ensayo clínico en pacientes de hasta 16 años de edad**

La seguridad de UPLYSO en dosis de 30 unidades/kg (n=4) o de 60 unidades/kg (n=5) cada 2 semanas se evaluó en 9 pacientes pediátricos sin tratamiento previo (de entre 2 y 13 años) con enfermedad de Gaucher Tipo 1 en un ensayo clínico aleatorizado de 12 meses de duración.

La reacción adversa más común ( $\geq 10\%$ ) fueron los vómitos, en 4 de 9 pacientes. Dos pacientes desarrollaron reacciones de hipersensibilidad; uno experimentó inflamación gastrointestinal y vómitos severos, y 1 presentó incomodidad de pecho e irritación leve de la garganta. Ambos pacientes respondieron al tratamiento con antihistamínicos y continuaron el tratamiento con UPLYSO.

**Ensayos clínicos en pacientes que se cambian del tratamiento con imiglucerasa al tratamiento con UPLYSO**

La seguridad de UPLYSO se evaluó en 31 pacientes (26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) de entre 6 y 66 años de edad, con enfermedad de Gaucher Tipo 1, que anteriormente habían recibido tratamiento con imiglucerasa por un período mínimo de 2 años. Durante 9 meses, se les administró UPLYSO en la misma cantidad de unidades que la dosis previa de imiglucerasa de cada paciente.

**Tabla 4: Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que cambiaron del tratamiento con imiglucerasa al tratamiento con UPLYSO**

Término Preferido	<u>Pacientes que Cambiaron de Imiglucerasa (N=31; 26 adultos y 5 niños)</u> n (%)
Artralgia	4 (13%)
Cefalea	4 (13%)
Dolor en las extremidades	3 (10%)





### **Inmunogenicidad**

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes pueden haber desarrollado anticuerpos IgG anti-fármaco (ADA) para UPLYSO.

En ensayos clínicos en pacientes adultos sin tratamiento previo, 17 (53%) de 32 pacientes desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO, y 2 (6%) de 32 pacientes tuvieron resultados positivos para ADA en el período basal, antes del comienzo del tratamiento con UPLYSO. De los 17 pacientes que desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO, 6 (35%) desarrollaron reacciones de hipersensibilidad; 2 de esos casos cumplieron los criterios para anafilaxia. Dos de los 17 pacientes que desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO interrumpieron el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad; uno de ellos cumplía los criterios para anafilaxia. Uno de los 2 pacientes con resultado positivo para ADA antes del comienzo del tratamiento con UPLYSO desarrolló una reacción de hipersensibilidad durante la primera dosis del medicamento y se retiró del estudio. El segundo paciente no presentó ninguna reacción adversa.

En un ensayo clínico en pacientes pediátricos sin tratamiento previo, 2 (22%) de 9 pacientes desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO, y 1 de 9 pacientes tuvo un resultado positivo para ADA antes del comienzo del tratamiento con UPLYSO. Dos pacientes (1 que desarrolló ADA durante el tratamiento y 1 que tuvo un resultado positivo para ADA en el período basal) experimentaron reacciones de hipersensibilidad. Ambos continuaron el tratamiento con UPLYSO.

En un ensayo clínico con 31 pacientes (26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) que cambiaron su tratamiento con imiglucerasa por el tratamiento con UPLYSO, 4 adultos (13% de los pacientes) desarrollaron ADA durante el tratamiento con UPLYSO. Cuatro pacientes más (13%, 2 adultos y 2 niños) tuvieron resultados positivos para ADA en el período basal, pero luego del cambio a UPLYSO tuvieron resultados negativos para ADA. Dos pacientes adultos (uno que desarrolló ADA luego del cambio y uno con resultado positivo para ADA en el período basal) experimentaron reacciones de hipersensibilidad. Ambos continuaron el tratamiento con UPLYSO.

Aún no se conoce en su totalidad la relación entre ADA y las reacciones de hipersensibilidad. El monitoreo de ADA a UPLYSO puede ser útil en pacientes con resultados positivos para ADA o en pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad a UPLYSO o a otras terapias de reemplazo enzimático.

A 29 de los 30 pacientes adultos y pediátricos con resultados positivos para ADA se les realizaron pruebas de anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la actividad enzimática de UPLYSO. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 3 (10,3%) de los 29 pacientes, 2 pacientes adultos sin tratamiento previo y 1 paciente adulto que cambió del tratamiento con imiglucerasa. Debido a las limitaciones en los datos disponibles, no es posible determinar una relación entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y la respuesta terapéutica a UPLYSO.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo utilizado para su detección y pueden ser influenciados por varios factores tales como: la metodología del ensayo, el manejo de muestras, el momento de recogida de la muestra, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a UPLYSO con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser engañosa.

### **Experiencia postcomercialización**

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el tratamiento con UPLYSO luego de su aprobación, en países donde se comercializa. Dado que estas reacciones han sido informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular con certeza su frecuencia o establecer una relación con la exposición al medicamento.



Trastornos del sistema inmunológico: Anafilaxia (*ver Advertencias y precauciones especiales de uso*).

#### **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

##### **Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia**

- Advertir a los pacientes y a los profesionales de la salud que reacciones relacionadas a la administración y a la infusión pueden ocurrir durante o después del tratamiento con UPLYSO, incluyendo anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad graves.
- Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de anafilaxia y reacciones de hipersensibilidad y que busquen atención médica si estos signos y síntomas ocurriesen.
- Se debe informar a los pacientes que deben ser re-evaluados cuidadosamente para el tratamiento con UPLYSO si se producen reacciones de hipersensibilidad graves incluyendo anafilaxia.
- La disminución de la velocidad de infusión y/o el tratamiento previo con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides pueden prevenir estas reacciones posteriores. (*ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4658-7777 / 4654-6648

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar entre 2°C - 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

Como UPLYSO no contiene conservantes, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido.

Si el uso inmediato no es posible, el producto reconstituido puede conservarse hasta 24 horas de 2°C - 8°C protegido de la luz, o hasta 4 horas de 20°C - 25°C sin protección de la luz.

El producto diluido puede conservarse hasta 24 horas de 2°C-8°C protegido de la luz.

La conservación del producto reconstituido y del producto diluido no debe exceder las 24 horas. No congelar. Desechar cualquier resto de producto no utilizado.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

#### **PRESENTACIONES**

Envase conteniendo un frasco ampolla con polvo liofilizado para uso único.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Elaborado y acondicionado por: Pharmacia & Upjohn Company, Kalamazoo, Estados Unidos.

País de procedencia: Estados Unidos.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: \_\_\_\_\_

LPD: 27/Aug/2014

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 10344-13-9 Proyecto de Prospecto

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:54:29 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,  
serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:54:31 -03'00'

## PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**UPLYSO**  
**TALIGLUCERASA ALFA**  
200 unidades / frasco ampolla  
Polvo liofilizado para infusión intravenosa

### CONSULTE A SU MÉDICO

Lea cuidadosamente todo el prospecto antes de comenzar a utilizar este medicamento ya que contiene información importante para usted.

Guarde este prospecto. Puede necesitar volver a leerlo.

Si desea efectuar alguna otra pregunta, consulte con su médico.

*“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.*

Informe a su médico si usted experimenta algún efecto indeseable, incluso si se trata de un efecto indeseable no mencionado en este prospecto.

### Contenidos de este prospecto

1. ¿Qué es UPLYSO y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de que se le administre UPLYSO?
3. ¿Cómo se administra UPLYSO?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos indeseables de UPLYSO?
5. ¿Cómo se debe conservar UPLYSO?
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. ¿Qué es UPLYSO y para qué se utiliza?

UPLYSO contiene el principio activo taliglucerasa alfa.

Es una terapia de reemplazo enzimático y se administra a pacientes adultos y pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1.

La enfermedad de Gaucher es un desorden genético causado por una deficiencia en una enzima llamada glucocerebrosidasa o por la falta de dicha enzima. Cuando falta esta enzima o la misma no funciona adecuadamente, una sustancia llamada glucocerebrósido se acumula dentro de las células del organismo. La acumulación de esta sustancia causa los signos y síntomas de la enfermedad de Gaucher.

Este medicamento ha sido diseñado para reemplazar la enzima glucocerebrosidasa deficiente o faltante, en pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo 1. Se trata de una terapia “de reemplazo enzimático”.

#### 2. ¿Qué debe saber antes de que se le administre UPLYSO?

**Usted no debe recibir UPLYSO en los siguientes casos:**

Si ha tenido una reacción alérgica grave a la taliglucerasa alfa o a cualquiera de los componentes de este medicamento, que se enumeran en la sección 6.

**Advertencias y precauciones**

Converse con su médico antes de que se le administre UPLYSO.

Informe a su médico si ha tenido anteriormente alguna reacción alérgica relacionada con la infusión o una reacción alérgica al recibir otras terapias de reemplazo enzimático para la enfermedad de Gaucher.

Si usted presenta una reacción a la infusión, se le podrán administrar otros medicamentos para tratar o ayudar a prevenir futuras reacciones alérgicas. Estos medicamentos podrán incluir los que se utilizan para el tratamiento de las alergias (antihistamínicos), de la fiebre (antipiréticos) y de las enfermedades cutáneas (corticosteroides).

**Interacciones entre otros medicamentos y UPLYSO**

Informe a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos.

**Embarazo y lactancia**

Si usted está embarazada, piensa que puede estar embarazada o si tiene planes de quedar embarazada, pida asesoramiento a su médico antes de que se le administre este medicamento. No se sabe si UPLYSO puede ingresar en la leche materna. Se recomienda tomar precauciones en el uso de UPLYSO durante la lactancia. Por favor consulte con su médico.

**Manejo y uso de maquinarias**

Este medicamento puede provocar mareos. Usted debe saber cómo reacciona a este medicamento antes de conducir vehículos o usar maquinarias.

**UPLYSO, una vez reconstituido y diluido, contendrá cloruro de sodio**

Este medicamento contiene cloruro de sodio luego de la reconstitución del polvo. Los pacientes deberán tener en cuenta esta situación, si están ingiriendo una dieta con bajo contenido de sodio. Informe a su médico si usted está recibiendo una dieta hiposódica.

**3. ¿Cómo se administra UPLYSO?**

Este medicamento se debe utilizar únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

### **Posología**

Pacientes que no han recibido tratamiento previo:

La dosis recomendada para pacientes adultos y pediátricos mayores de 4 años que no han recibido previo es de 60 unidades/kg de peso corporal.

UPLYSO se administra una vez cada dos semanas mediante una inyección en la vena (por infusión intravenosa). Esto, por lo general, requiere un tiempo de 2 horas a 1 hora como mínimo.

Pacientes que cambian el tratamiento con imiglucerasa:

A los pacientes previamente tratados con una dosis estable de imiglucerasa se les recomienda iniciar el tratamiento con UPLYSO en esa misma dosis cuando realizan el cambio de imiglucerasa a UPLYSO.

### **Respuesta al tratamiento**

Su médico controlará su respuesta al tratamiento y a través del tiempo, podrá modificar la dosis que se le administra.

### **Instrucciones antes de su utilización**

UPLYSO se suministra en forma de polvo en frasco ampolla de dosis única; el polvo se reconstituye con agua estéril para inyectables y se diluye con solución de cloruro de sodio 0,9%, USP, antes de ser administrado por una inyección en la vena (por infusión intravenosa).

UPLYSO debe prepararse usando solución fisiológica y administrarse por infusión intravenosa a través de un filtro en línea de 0,2 micrómetros de baja unión a proteínas.

**Si se le aplica una infusión de UPLYSO con una dosis mayor a la que debería haber recibido**

Si siente algún malestar mientras está recibiendo la infusión, informe a su médico o enfermera.

**Si olvida aplicarse una infusión de UPLYSO**

Si olvida aplicarse una infusión de UPLYSO, informe a su médico.

**Si deja de recibir UPLYSO**

Converse con su médico acerca de los cambios en el tratamiento. Si desea efectuar más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

### **4. ¿Cuáles son los posibles efectos indeseables?**

Como ocurre con todos los medicamentos, UPLYSO puede causar efectos indeseables, aunque no todas las personas pueden experimentarlos.

Estudios realizados con UPLYSO, demostraron que los efectos indeseables tuvieron lugar especialmente mientras los pacientes estaban siendo infundidos con el medicamento o poco después de la infusión (reacciones relacionadas con la infusión).

A continuación se presenta un listado de las reacciones adversas que se produjeron en 10% o más de los pacientes en estudios clínicos.

Reacciones Adversas que ocurrieron en  $\geq 5\%$  de pacientes sin tratamiento previo con con UPLYSO

Término Preferido	Adultos sin Tratamiento Previo (N=32)
	n (%)
Cefalea	6 (19%)
Artralgia	4 (13%)
Fatiga	3 (9%)
Náuseas	3 (9%)
Mareos	3 (9%)
Dolor abdominal	2 (6%)
Prurito	2 (6%)
Rubefacción	2 (6%)
Vómitos	2 (6%)
Urticaria	2 (6%)

Reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes que cambiaron del tratamiento con imiglucerasa al tratamiento con UPLYSO

Término Preferido	Pacientes que Cambiaron de Imiglucerasa (N=31; 26 adultos y 5 niños)
	n (%)
Artralgia	4 (13%)
Cefalea	4 (13%)
Dolor en las extremidades	3 (10%)

Si sufre algún efecto indeseable, informe a su médico o enfermera, incluso si experimenta algún efecto indeseable no incluido en la lista que figura en este prospecto.

#### 5. ¿Cómo se debe conservar UPLYSO?

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

##### Frasco ampolla sin abrir

Conserve entre 2°C y 8°C. No congelar. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que se encuentra escrita en el mismo.

##### Reconstituido o diluido

Como UPLYSO no contiene conservantes, el producto debe utilizarse inmediatamente una vez reconstituido.

Si el uso inmediato no es posible, el producto reconstituido puede conservarse hasta 24 horas de 2°C - 8°C protegido de la luz, o hasta 4 horas de 20°C - 25°C sin protección de la luz.

El producto diluido puede conservarse hasta 24 horas de 2°C-8° C protegido de la luz.

La conservación del producto reconstituido y del producto diluido no debe exceder las 24 horas. No congelar. Desechar cualquier resto de producto no utilizado.

No descarte ningún medicamento tirándolo por el desagüe o a la basura. Consulte con su farmacéutico cómo debe descartar los medicamentos que ya no utiliza. Estas medidas contribuirán a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### ¿Cuáles son los componentes de UPLYSO?

El principio activo es la taliglucerasa alfa. Cada frasco ampolla contiene 212 unidades de taliglucerasa alfa, una vez reconstituido, proporcionará 200 unidades de taliglucerasa alfa. Los demás componentes son manitol, citrato de sodio, polisorbato 80 y ácido cítrico.

### Presentación de UPLYSO

Envase conteniendo un frasco ampolla con polvo liofilizado para uso único.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: \_\_\_\_\_  
*LPD: 27/Aug/2014*

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 10344-13-9 Informacion para el paciente

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:54:46 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:54:48 -0300'

**Módulo 1.8.2 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS**  
**PARA**  
**TALIGLUCERASA ALFA**

**Versión: 6.0**

**Fecha: 2017-07-12**

**Control de Versión**

<b>Versión del RMP de taliglucerasa alfa</b>	<b>Fecha</b>	<b>Motivo de la actualización</b>	<b>Cambios/actualizaciones</b>
1.0	2010-11-19	Documento inicial	N/A
1.1	2011-09-30	Actualización en respuesta a las Preguntas del Día 120	Consulte la V: 1.1 para obtener información sobre cambios/actualizaciones
2.0	2011-12-01	Actualización de Información faltante importante a pedido de la Autoridad Regulatoria (TGA australiana)	Consulte la V: 2.0 para obtener información sobre cambios/actualizaciones
2.1/2.2	2012-01-25	Actualización de Información faltante importante a pedido de la Autoridad Regulatoria (Agencia Europea de Medicamentos (EMA))	Consulte las V: 2.1/2.2 para obtener información sobre cambios/actualizaciones
3.0/3.2/3.3	2012-06-18	Actualización	Consulte las V: 3.0/3.2/3.3 para obtener información sobre cambios/actualizaciones
4.0	2013	Actualización	Consulte la tabla a continuación
5.0	2016	Actualización	Consulte la tabla a continuación
6.0	2017-07-12	A pedido del organismo en relación con el registro inicial del producto.	Consulte la tabla a continuación

**RESUMEN DE CAMBIOS EN UN PLAN REVISADO DE GESTIÓN DE RIESGOS**

Proyecto:	Plan de Gestión de Riesgos para Taliglucerasa Alfa
Fecha de aprobación:	2017-07-12
Reemplaza a:	Versión 5.0
Motivo para la revisión:	A pedido del organismo en relación con el registro inicial del producto.

<b>Sección</b>	<b>Cambios</b>
1. ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD	Sin cambios.
1.1 No Clínica	Sin cambios.
1.2 Limitaciones de la base de datos de seguridad humana	Se actualizaron las tablas de exposición poscomercialización.
1.3 Poblaciones no estudiadas en la fase previa a la autorización	Sin cambios.
1.4 Experiencia posterior a la autorización	Se actualizó la administración poscomercialización.
1.5 Eventos adversos/reacciones adversas	Se actualizaron los datos sobre el uso compasivo y los eventos adversos poscomercialización. Se actualizaron los datos de incidencia para riesgos.
1.6 Interacciones potenciales e identificadas	Sin cambios.
1.7 Epidemiología	Sin cambios.
1.8 Efectos de clase farmacológica	Se actualizó la fecha del Resumen de Características del Producto (SmPC, por sus siglas en inglés) de Cerezyme y VPRIV.
1.9 Requisitos adicionales de la UE	Sin cambios.
1.10 Resumen: inquietudes en curso respecto de la seguridad	Sin cambios.
2. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA	Sin cambios.
2.1 Prácticas de farmacovigilancia de rutina	Sin cambios.
2.2 Resumen de las inquietudes de seguridad y acciones de farmacovigilancia planificadas	Se actualizó la descripción del registro de pacientes poscomercialización.
2.3 Plan de acción detallado para las inquietudes de seguridad específicas	Sin cambios.
2.4 Descripción general de los protocolos de estudio para el plan de farmacovigilancia	Se actualizaron las declaraciones en relación con el registro de pacientes.

2.5 Actualizaciones al Plan de Gestión de Riesgos (RMP, por sus siglas en inglés)	Resumen de actualizaciones al RMP.
2.6 Resumen de acciones destacadas, incluidos los acontecimientos importantes	Se actualizaron las declaraciones en relación con el estudio B3031003.
3. EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE ACTIVIDADES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS	Se actualizó la declaración respecto de los errores en el medicamento con datos poscomercialización. Se actualizó para incluir la redacción específica del documento del producto local para la actividad de rutina.
4. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS	Se actualizaron las actividades propuestas de minimización de riesgos para reflejar la redacción del documento del producto local.
5. RESUMEN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS	Se actualizaron las actividades propuestas de minimización de riesgos para reflejar la redacción del documento del producto local.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
ADA	Anticuerpo Anti-medamento
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AgHBs	Antígeno de Superficie de la Hepatitis B
AINE	Medicamento Antiinflamatorio No Esteroideo
ALT	Alanina Transaminasa
AST	Aspartato Aminotransferasa
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
CEI	Comité de Ética Independiente
COO	Certificado de Origen
DHR	Dosis Humana Recomendada
EA	Evento Adverso
EAP	Programa con Acceso Ampliado
EE. UU.	Estados Unidos de América
EET	Encefalopatías Espongiformes Transmisibles
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ER	Retículo Endoplasmático
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
GCD	Glucocerebrosidasa
GD	Enfermedad de Gaucher
I.V.	Intravenoso
ICGG	Grupo Internacional de Colaboración sobre la Enfermedad de Gaucher
ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización
IgE	Inmunoglobulina E
IgG	Inmunoglobulina G
IMS	Estadísticas Médicas Intercontinentales
IRB	Junta de Revisión Institucional
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LPD	Documento del Producto Local (Prospecto)
LSN	Límite Superior Normal
MCB	Banco de Células Maestras
MedDRA	Diccionario Médico de Actividades Regulatorias
MGUS	Gammapatía Monoclonal de Importancia No Determinada
PAC	Compromiso Posterior a la Autorización
PASS	Estudio de Seguridad Posterior a la Autorización
PD	Plasmodesmos
PfAST	Herramienta Analítica y Estadística de Pfizer
PK	Farmacocinética
PMR	Requisito Poscomercialización
pNP-Glc	Para-Nitrofenol- $\beta$ -D-Glucopiranosido
PSUR	Informe de Actualización Periódica sobre Seguridad
RMP	Plan de Gestión de Riesgos
RU	Reino Unido

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
SAC	Solicitud de Autorización de Comercialización
SMQ	Consulta Estandarizada al MedDRA
SOP	Procedimiento Operativo Estándar
TME	Evento Médico Objetivo
TP	Término Preferente
TRE	Terapia de Reemplazo Enzimático
TTPa	Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada
UE	Unión Europea
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

**CONTENIDO**

LISTA DE ABREVIATURAS .....	5
CONTENIDO .....	7
LISTA DE TABLAS .....	9
LISTA DE FIGURAS .....	11
ANEXOS .....	12
DETALLES DEL PRODUCTO.....	13
PARTE I.....	15
1. ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD .....	15
1.1. No Clínica.....	15
1.1.1. Descripción General del Programa No Clínico .....	15
1.1.2. Descripción de las Inquietudes de Seguridad No Tratadas de Manera Adecuada por Medio de Datos Clínicos o que Son de Importancia Desconocida.....	15
1.1.3. Conclusión.....	16
1.1.4. Datos No Clínicos Adicionales Necesarios .....	16
1.2. Limitaciones de la Base de Datos de Seguridad en Seres Humanos .....	17
1.2.1. Exposición .....	17
1.3. Poblaciones No Estudiadas en la Fase Previa a la Autorización.....	21
1.4. Experiencia Posterior a la Autorización .....	23
1.4.1. Administración Real Posterior a la Autorización .....	23
1.4.2. Medida Regulatoria Adoptada.....	23
1.5. Eventos Adversos/Reacciones Adversas .....	24
1.5.1. Ensayo Clínico .....	24
1.5.2. Eventos Poscomercialización .....	38
1.5.3. Inquietudes de Seguridad Recientemente Identificadas desde el Último Plan de Gestión de Riesgos (RPM) Presentado .....	48
1.5.4. Detalles de Riesgos Identificados y Potenciales Importantes.....	49
1.6. Interacciones Identificadas y Potenciales con Otros Medicamentos, Alimentos y Otras Sustancias.....	62
1.7. Epidemiología de la Indicación y Eventos Adversos Importantes .....	62
1.7.1. Comorbilidades Importantes.....	70
1.7.2. Epidemiología de Riesgos Identificados o Potenciales en la Población Objetivo Cuando No Está Expuesta a Taliglucerasa Alfa .....	75
1.8. Efectos de la Clase Farmacológica.....	79



1.9. Requisitos Adicionales de la Unión Europea (UE) .....	80
1.9.1. Potencial de Sobredosis .....	80
1.9.2. Potencial de Transmisión de Agentes Infecciosos.....	80
1.9.3. Potencial de Administración Inadecuada para Fines Ilegales.....	83
1.9.4. Potencial de Uso en Indicaciones No Autorizadas .....	83
1.10. Resumen – Inquietudes de Seguridad en Curso .....	83
2. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA .....	84
2.1. Prácticas de Farmacovigilancia de Rutina.....	84
2.2. Resumen de las Inquietudes de Seguridad y Acciones de Farmacovigilancia Planificadas.....	85
2.3. Plan de Acción Detallado Para Inquietudes de Seguridad Específicas .....	89
2.3.1. Riesgos Importantes Identificados.....	89
2.3.2. Riesgos Potenciales Importantes .....	91
2.3.3. Información faltante importante .....	93
2.4. Descripción General de los Protocolos de Estudio para el Plan de Farmacovigilancia .....	101
2.5. Resumen de Información Nueva para las Actualizaciones del RMP .....	102
2.6. Resumen de Acciones Destacadas, Incluidos los Acontecimientos Importantes .....	103
2.6.1. Registro No Intervencionista .....	103
PARTE II .....	104
3. EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE ACTIVIDADES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS.....	104
3.1. Resumen de Acciones Planificadas .....	104
3.2. Potencial de Errores en el Medicamento .....	115
4. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS.....	116
5. RESUMEN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS.....	116
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	126

**LISTA DE TABLAS**

Tabla 1.	Inquietudes de Seguridad No Clínicas Relevantes .....	16
Tabla 2.	Exposición en Ensayo Clínico por Duración.....	18
Tabla 3.	Exposición en el Ensayo Clínico por Duración en la Población Adulta .....	18
Tabla 4.	Exposición en el Ensayo Clínico por Duración en la Población Pediátrica .....	18
Tabla 5.	Exposición en Ensayo Clínico por Dosis.....	19
Tabla 6.	Exposición en Ensayo Clínico por Grupo Etario y Sexo.....	19
Tabla 7.	Exposición en el Ensayo Clínico por Origen Étnico .....	19
Tabla 8.	Criterios de Exclusión del Estudio Clínico.....	21
Tabla 9.	Administración Posterior a la Autorización .....	23
Tabla 10.	Cantidad de Pacientes con Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento de Toda Causa Frecuentes ( $\geq 1\%$ ) (MedDRA versión 15.0) – Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007 .....	25
Tabla 11.	Eventos Adversos Serios de Toda Causa en el Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Adultos (versión 19.1 del MedDRA).....	32
Tabla 12.	Eventos Adversos Serios Relacionados con el Tratamiento en Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Adultos (versión 19.1 del MedDRA) .....	33
Tabla 13.	Eventos Adversos Serios de Toda Causa en el Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Pediátricos (versión 19.1 del MedDRA).....	34
Tabla 14.	Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en el Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Adultos (versión 19.1 del MedDRA).....	35
Tabla 15.	Eventos Adversos No Serios en Pacientes Adultos Relacionados con el Tratamiento del Programa de Uso Compasivo (versión 19.1 del MedDRA).....	36
Tabla 16.	Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en el Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Pediátricos (versión 19.1 del MedDRA).....	37
Tabla 17.	Casos de Embarazo Considerados Relacionados con el Tratamiento en el Programa de Uso Compasivo de Taliglucerasa Alfa .....	37
Tabla 18.	Eventos Adversos Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización Presentados en Sujetos Pediátricos (versión 19.1 del MedDRA) .....	38
Tabla 19.	Eventos Adversos Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización en Pacientes Adultos (MedDRA versión 19.1) .....	39
Tabla 20.	Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización Presentados en Sujetos Pediátricos (versión 19.1 del MedDRA) .....	42
Tabla 21.	Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización en Pacientes Adultos (MedDRA versión 19.1) .....	43

Tabla 22.	Cantidad de Sujetos Adultos con Eventos Adversos de Toda Causa ( $\geq 10\%$ ) y Sujetos Pediátricos con Eventos Adversos de Toda Causa ( $\geq 25\%$ ) por Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente de la versión 15.0 del MedDRA en los Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007.....	48
Tabla 23.	Cantidad de Sujetos con Eventos Adversos de Hipersensibilidad de Toda Causa por Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente de la versión 15.0 del MedDRA en los Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007.....	51
Tabla 24.	Cantidad de Sujetos por Categoría de Tiempo con Eventos Adversos de Toda Causa de Frecuencia Común ( $\geq 1\%$ ) por Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente de la versión 15.0 del MedDRA en los Estudios Clínicos B-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007 .....	54
Tabla 25.	Cantidad de Sujetos con Eventos Adversos de Aumento de las Enzimas Hepáticas de Toda Causa por Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente de la versión 15.0 del MedDRA en los Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007 .....	61
Tabla 26.	Cálculos de la Incidencia de la Enfermedad de Gaucher en Europa .....	63
Tabla 27.	Cálculos de la Prevalencia de la Enfermedad de Gaucher en Europa .....	64
Tabla 28.	Incidencia del Mieloma Múltiple en Pacientes con la Enfermedad de Gaucher .....	71
Tabla 29.	Prevalencia de la MGUS en Pacientes con Enfermedad de Gaucher .....	72
Tabla 30.	Incidencia del Cáncer en Pacientes con Enfermedad de Gaucher .....	73
Tabla 31.	Efectos de la Clase Farmacológica .....	80
Tabla 32.	Resumen de las Inquietudes Actuales de Seguridad En Curso .....	84
Tabla 33.	Resumen de las Inquietudes de Seguridad y Acciones de Farmacovigilancia Planificadas .....	86
Tabla 34.	Plan de Acción Detallado Para la Inquietud de Seguridad Específica: Hipersensibilidad .....	89
Tabla 35.	Plan de Acción Detallado Para la Inquietud de Seguridad Específica: Otras reacciones relacionadas con la infusión.....	90
Tabla 36.	Plan de Acción Detallado Para la Inquietud de Seguridad Específica: Inmunogenicidad .....	91
Tabla 37.	Plan de Acción Detallado Para la Inquietud de Seguridad Específica: Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada .....	92
Tabla 38.	Plan de Acción Detallado Para la Inquietud de Seguridad Específica: Aumento de las enzimas hepáticas .....	92

Tabla 39.	Plan de Acción Detallado Para la Experiencia en el Embarazo y la Lactancia .....	93
Tabla 40.	Plan de Acción Detallado para la Experiencia en Pacientes Ancianos de 65 años de edad o mayores .....	93
Tabla 41.	Plan de Acción Detallado Para Experiencia en Pacientes con Antecedentes de Alergia a las Zanahorias.....	95
Tabla 42.	Plan de Acción Detallado para la Experiencia en Pacientes con Presencia de Enfermedad de Gaucher Neuronopática .....	95
Tabla 43.	Plan de Acción Detallado Para la Experiencia en Pacientes con Reacción Anafilactoide o Relacionada con la Infusión de TRE Previa .....	96
Tabla 44.	Plan de Acción Detallado Para Interacciones Medicamentosas Potenciales .....	97
Tabla 45.	Plan de Acción Detallado Para la Experiencia en Pacientes con Antecedentes de Deterioro Hepático Preexistente.....	98
Tabla 46.	Plan de Acción Detallado para la Experiencia en Pacientes con Antecedentes de Deterioro Renal Preexistente .....	99
Tabla 47.	Plan de Acción Detallado para la Experiencia en Pacientes con Antecedentes de Enfermedad Cardiovascular Preexistente.....	100
Tabla 48.	Plan de Acción Detallado para el Tratamiento a Largo Plazo .....	100
Tabla 49.	Estudio de Seguridad Objetivo En Curso .....	102
Tabla 50.	Resumen de Acciones Planificadas .....	104
Tabla 51.	Resumen Global del Plan de Gestión de Riesgos .....	116

### LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Diagrama de las células conectoras de plasmodesmos “A” y “B”. .....	82
-----------	---	----

**ANEXOS**

- [Anexo 1](#) Zona de transición entre el RMP de la UE y EUDRAVigilance (No aplicable)
- [Anexo 2](#) Documento del Producto Local actual o propuesto
- [Anexo 3](#) Programa de ensayo clínico en curso y completado
- [Anexo 4](#) Programa de estudio farmacoepidemiológico en curso y completado
- [Anexo 5](#) Protocolos para estudios propuestos y en curso del Plan de Farmacovigilancia
- [Anexo 6](#) Informes de estudios recientemente disponibles
- [Anexo 7](#) Otros datos de respaldo
- [Anexo 8](#) Detalles del programa educativo propuesto

**DETALLES DEL PRODUCTO**

Nombres inventados del medicamento (nombre corto del producto):	ELELYSO/UPLYSO
Principio activo (Denominación Común Internacional [INN, por sus siglas en inglés] o nombre común):	Taliglucerasa alfa
Grupo farmacoterapéutico (Código de clasificación anatómica, terapéutica y química de medicamentos [ATC]):	A16AB11
Código del Medicamento (De EUDRAVigilance)	PRD190223
Procedimiento de autorización (central, reconocimiento mutuo, descentralizado, nacional)	N/A
Nombre del Titular de Autorización de Comercialización o Solicitante:	Pfizer Ltd.
Fecha y país de la primera autorización a nivel mundial	2012-05-01 Estados Unidos de América
Fecha y país del primer lanzamiento a nivel mundial	2012-05-07 Estados Unidos de América
Fecha y país de la primera autorización en el EEE	N/A
Fecha y país del primer lanzamiento en el EEE	N/A

Punto de bloqueo de datos para el RMP

2016-12-31

Versión

6.0

<b>Breve descripción del producto (clase química, modo de acción, etc.)</b>	Taliglucerasa alfa es una forma recombinante activa de la enzima lisosomal humana, $\beta$ -glucocerebrosidasa, expresada en las células de la raíz de la planta de zanahorias genéticamente modificadas cultivadas en un sistema de biorreactor desechable. La $\beta$ -glucocerebrosidasa ( $\beta$ -D-glucosil-N-acilglucosaminidasa, E.C. 3.2.1.45) es una enzima lisosomal glucoproteica que cataliza la hidrólisis del glucolípido glucocerebrósido a glucosa y ceramida.
<b>Indicación(es)</b>	<p><b><u>Indicación para adultos:</u></b> Adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher. Las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher pueden incluir una o más de las siguientes: esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia, enfermedad ósea.</p> <p><b><u>Indicación para pacientes pediátricos:</u></b> Pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y viscerales de la enfermedad de Gaucher.</p>
<b>Posología</b>	<p>Posología:</p> <p>Debido a la heterogeneidad y a la naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, los ajustes de posología deben realizarse de manera individual. Los requisitos de dosis pueden aumentar o disminuir, en función del logro de objetivos terapéuticos determinados en las evaluaciones completas periódicas de las manifestaciones clínicas del paciente. Las dosis iniciales de taliglucerasa alfa oscilan en un rango de 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, según la evaluación clínica del médico tratante.</p> <p><b><u>Dosificación en adultos</u></b> Los pacientes actualmente en tratamiento con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher de Tipo 1 pueden cambiarse al tratamiento con taliglucerasa alfa. Se recomienda que los pacientes tratados previamente con dosis estables de imiglucerasa, cuando se cambien desde imiglucerasa hacia taliglucerasa alfa, comiencen el tratamiento con taliglucerasa alfa con la misma dosis de imiglucerasa.</p> <p>Se pueden realizar ajustes de posología con base en los logros y el mantenimiento de los objetivos terapéuticos de cada paciente. En los estudios clínicos con taliglucerasa alfa se han evaluado rangos de dosis de entre 9 unidades/kg y 67 unidades/kg semana por medio.</p> <p><b><u>Dosificación en pacientes pediátricos</u></b> Las dosis iniciales de taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos oscilan en un rango de 30 unidades/kg a 60 unidades/kg del peso corporal una vez cada 2 semanas, según la evaluación clínica del médico tratante. Los estudios clínicos han evaluado rangos de dosis de 26 unidades/kg a 78 unidades/kg semana por medio.</p> <p>Los pacientes pediátricos que actualmente reciben tratamiento con imiglucerasa para la enfermedad de Gaucher pueden cambiar a taliglucerasa alfa. Se recomienda que los pacientes tratados previamente con dosis estables de imiglucerasa, cuando se cambien desde imiglucerasa hacia taliglucerasa alfa, comiencen el tratamiento con taliglucerasa alfa con la misma dosis de imiglucerasa.</p> <p><b><u>Deterioro Hepático o Renal</u></b> No se han realizado estudios de taliglucerasa alfa en pacientes que tienen enfermedad de Gaucher junto con una disfunción hepática o renal.</p>

<b>Forma(s) farmacéutica(s) y concentración(es)</b>	<p>Polvo para solución para infusión.</p> <p>Cada vial contiene 200 unidades* de taliglucerasa alfa**.</p> <p>Después de la reconstitución, la solución contiene 40 unidades de taliglucerasa alfa por mL (200 unidades/5 mL).</p> <p>*Una unidad enzimática se define como la cantidad de enzima que cataliza la hidrólisis de un micromol del sustrato sintético de para-nitrofenil-β-D-glucopiranosido (pNP-Glc) por minuto a 37 °C.</p> <p>**Taliglucerasa alfa es una forma recombinante de la glucocerebrosidasa humana, expresada en células de la planta de zanahorias genéticamente modificadas en suspensión y que, de manera natural, contiene estructuras con manosa terminal para dirigirse a los macrófagos.</p>
---	--

## PARTE I

### 1. ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD

#### 1.1. No Clínica

##### 1.1.1. Descripción General del Programa No Clínico

En los estudios farmacodinámicos primarios se incluyeron estudios *in vitro* en los que se comparaban los parámetros cinéticos enzimáticos, así como también la captación de macrófagos y la inhibición de la captación en taliglucerasa alfa e imiglucerasa (Terapia de Reemplazo Enzimático [TRE] para la enfermedad de Gaucher) a través de macrófagos humanos y de ratón. Se confirmó el mantenimiento de la actividad enzimática luego de la captación llevada a cabo por los macrófagos, así como también el rol de los receptores de manosa en la mediación de la captación. También se evaluó la captación de taliglucerasa alfa llevada a cabo por macrófagos de ratas, conejos y monos. Los macrófagos de todas las especies demostraron la captación mediada por los receptores de manosa, lo que confirma la relevancia de las especies utilizadas en los estudios no clínicos. Se evaluaron los parámetros de seguridad farmacológica en estudios de toxicidad con dosis repetida. Se obtuvo información relevante a la farmacocinética de taliglucerasa alfa a través del monitoreo toxicocinético que se produjo durante los estudios de toxicidad con dosis repetidas. En los estudios de toxicología no clínicos para establecer la seguridad de taliglucerasa alfa, se incluyeron estudios de toxicidad con dosis única en ratones y monos, estudios de toxicidad con dosis repetidas en monos tí y *Cynomolgus* y estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos. Los estudios con dosis repetidas se realizaron hasta un nivel de dosis de 5 veces la dosis clínica máxima de taliglucerasa alfa (60 unidades/kg) sobre una base de mg/m<sup>2</sup> y con una duración de hasta 39 semanas con una dosificación de dos veces al mes. Este régimen imitó el régimen de tratamiento clínico propuesto y tuvo en cuenta la indicación crónica. En estos estudios, se administró taliglucerasa alfa mediante Inyección intravenosa (I.V.), que es la vía clínica prevista, y los parámetros y los tamaños de los grupos evaluados fueron coherentes con los lineamientos pertinentes de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) y con los estándares toxicológicos actuales.

##### 1.1.2. Descripción de las Inquietudes de Seguridad No Tratadas de Manera Adecuada por Medio de Datos Clínicos o que Son de Importancia Desconocida

Los hallazgos importantes en los monos tí y *Cynomolgus* se limitaron a los efectos locales en el lugar de la infusión (principalmente inflamación y hemorragia, pero también hematomas) que se explicaron por el procedimiento de infusión y no debido a taliglucerasa



alfa en sí; los animales tratados con placebo presentaron efectos similares (incluidas la incidencia y la severidad).

Se observaron extremidades/patas inflamadas y/o cara u hocico inflamados en las ratas adultas que recibieron

55 mg/kg/dosis. Estos eventos comenzaron después del primer tratamiento y principalmente en los días de la dosificación. Se resolvieron entre las dosis. Las ratas no exhibieron más signos de efectos sistémicos. Se desconoce el mecanismo y el motivo para una dependencia de la dosis de esta clase de reacción en ratas tratadas con taliglucerasa alfa. En los estudios clínicos realizados con taliglucerasa alfa, se informaron pocos casos de inflamación local que no fuera en el lugar de la administración o en relación con una respuesta de hipersensibilidad. Se sabe muy bien que es posible que se produzca hipersensibilidad durante la TRE para la enfermedad de Gaucher y se puede tratar mediante una reducción en la tasa de infusión y/o a través de la medicación previa con bloqueadores de histamina 1 y 2. Las observaciones clínicas en ratas solamente se realizaron en una dosis equivalente a cinco veces la dosis máxima propuesta en seres humanos sobre una base de mg/m<sup>2</sup>, que se considera un margen adecuado para la administración clínica segura de taliglucerasa alfa en seres humanos en las condiciones propuestas.

### 1.1.3. Conclusión

Con base en 1) la farmacodinamia no clínica, los datos de seguridad y toxicocinéticos para taliglucerasa alfa, 2) la similitud estructural entre taliglucerasa alfa y el producto aprobado imiglucerasa (Cerezyme<sup>®</sup>), 3) el mecanismo de acción similar al de otras TRE aprobadas para la enfermedad de Gaucher y 4) los datos clínicos sobre la TRE con imiglucerasa, incluidos los datos durante el embarazo y la lactancia, se prevé que taliglucerasa alfa sea seguro en la indicación clínica propuesta para pacientes con enfermedad de Gaucher que reciben TRE a largo plazo con una dosis máxima de 60 unidades/kg mediante infusión I.V. una vez cada dos semanas. Además, el mecanismo de acción de taliglucerasa alfa no indica un riesgo de efectos adversos en el sistema reproductivo ni en otro sistema de órganos.

**Tabla 1. Inquietudes de Seguridad No Clínicas Relevantes**

Inquietud de Seguridad (a partir de estudios no clínicos)	Relevancia para la Administración a Seres Humanos
Efectos locales en el lugar de la infusión	Pueden ocurrir efectos locales en seres humanos debido a la técnica de infusión.
Inflamación en ratas, asociada a la dosificación	Actualmente se desconoce la relevancia para la administración en seres humanos; hasta la fecha, se han observado algunos casos de inflamación local en el programa clínico, pero no se han observado casos de inflamación generalizada.

### 1.1.4. Datos No Clínicos Adicionales Necesarios

En este momento, no se requieren datos adicionales sobre taliglucerasa alfa.

## 1.2. Limitaciones de la Base de Datos de Seguridad en Seres Humanos

### 1.2.1. Exposición

#### 1.2.1.1. Exposición en el Ensayo Clínico

La exposición a taliglucerasa alfa en el programa clínico es limitada; no obstante, se considera adecuada, teniendo en cuenta la baja incidencia y prevalencia de la enfermedad de Gaucher en la población general.

El programa clínico de taliglucerasa alfa incluye un estudio clínico de Fase I realizado en voluntarios sanos (P-01-2005). Sin embargo, las estimaciones incluidas en las siguientes tablas están basadas en la exposición del paciente a taliglucerasa alfa en estudios en Fase 3 que incluyen pacientes reclutados para los siguientes estudios en los que se administró la dosis cada dos semanas:

- Ensayo clínico fundamental único de Fase 3 para evaluar la seguridad y la eficacia de dos grupos de dosis paralelos de taliglucerasa alfa (PB-06-001) en sujetos adultos sin tratamiento previo con TRE. Este estudio se ha finalizado.
- Ensayo multicéntrico, abierto, de transición para evaluar la seguridad y la eficacia de taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Gaucher previamente tratados con TRE de imiglucerasa (Cerezyme<sup>®</sup>) (PB-06-002). Este estudio se ha finalizado.
- Estudio de extensión para ampliar la evaluación de la seguridad y de la eficacia de taliglucerasa alfa en pacientes adultos no tratados previamente con TRE y en pacientes que sí recibieron tratamiento previo con TRE que completaron 9 meses de tratamiento en los Protocolos PB-06-001 y PB-06-002 (Estudio PB-06-003). Este estudio se ha finalizado.
- Estudio del Programa con Acceso Ampliado (EAP) en sujetos adultos, PB-06-004. Este estudio se ha finalizado.
- Estudio pediátrico PB-06-005; ensayo para evaluar la seguridad y la eficacia de taliglucerasa alfa en sujetos sin tratamiento previo con TRE de 2 a <18 años de edad con síntomas y manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher. Este estudio se ha finalizado.
- Estudio de extensión para ampliar la evaluación de la seguridad y de la eficacia de taliglucerasa alfa en sujetos pediátricos que completaron 9 meses de tratamiento en los Protocolos PB-06-005 y PB-06-002 (Estudio PB-06-006). Este estudio se ha finalizado.
- Estudio de extensión para ampliar la evaluación de la seguridad y la eficacia de taliglucerasa alfa en pacientes adultos que completaron 39 meses de tratamiento en los Protocolos PB-06-001 y PB-06-003 (Estudio PB-06-007). Este estudio se ha finalizado.

Hasta el 31 de diciembre de 2015, en los estudios clínicos anteriores, un total de 132 sujetos han estado expuestos a taliglucerasa alfa durante un total de 3640,8 meses-persona. Desde el 31 de diciembre de 2015, no se han completado más estudios clínicos sobre taliglucerasa alfa. Hasta el 31 de diciembre de 2016, se ha administrado taliglucerasa alfa a aproximadamente 300 pacientes en varios Programas de Uso Compasivo/Programas con Acceso Ampliado en el Reino Unido (RU), los Países Bajos, Alemania, Suiza, Francia, Brasil, Israel, Australia, México, Marruecos, Botsuana, Rwanda, Zimbabwe, India, Serbia, Paraguay, Uruguay, Singapur, Sudáfrica y los Estados Unidos de América (EE. UU.).

Se presenta información sobre la exposición poscomercialización (no del estudio) en la [Sección 1.2.1.4](#).

En la Tabla 2, en la Tabla 3, en la Tabla 4, en la Tabla 5, en la Tabla 6 y en la Tabla 7, se presenta la exposición en los ensayos clínicos clasificada por duración, dosis, edad, sexo y origen étnico.

**Tabla 2. Exposición en Ensayo Clínico por Duración**

Duración de la exposición	Personas	Año(s)-persona (meses)
Global	132	3640,8
≥1 mes	127	3639,2
≥3 meses	125	3635,4
≥6 meses	116	3594,5
≥12 meses	101	3461,1
≥24 meses	72	2889,0
≥36 meses	42	2027,2
≥48 meses	19	1155,0
≥60 meses	16	996,7

scsb3030037a\_tab8

Fuente del Estudio: PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007.

**Tabla 3. Exposición en el Ensayo Clínico por Duración en la Población Adulta**

Duración de la exposición	Personas	Año(s)-persona (meses)
Global	116	3121,0
≥1 mes	111	3119,4
≥3 meses	109	3115,5
≥6 meses	100	3074,7
≥12 meses	85	2941,3
≥24 meses	57	2381,2
≥36 meses	33	1699,2
≥48 meses	19	1150,0
≥60 meses	16	996,7

scsb3030037a\_tab8\_1

Fuente del Estudio: PB-06-001, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-007.

Los sujetos con una edad mayor que o igual a 18 años se consideran como población adulta.

**Tabla 4. Exposición en el Ensayo Clínico por Duración en la Población Pediátrica**

Duración de la Exposición	Personas	Año(s)-persona (meses)
Global	16	519,8
≥1 mes	16	519,8
≥3 meses	16	519,8
≥6 meses	16	519,8
≥12 meses	16	519,8

**Tabla 4. Exposición en el Ensayo Clínico por Duración en la Población Pediátrica**

Duración de la Exposición	Personas	Año(s)-persona (meses)
≥24 meses	15	507,8
≥36 meses	9	328,0

scsb3030037a\_tab8\_2

Fuente del Estudio: PB-06-002, PB-06-005, PB-06-006.

De acuerdo con el diseño del estudio, no existen pacientes pediátricos con una duración de la exposición ≥48 meses.

Los sujetos con una edad menor que 18 años se consideran como población pediátrica.

**Tabla 5. Exposición en Ensayo Clínico por Dosis**

Dosis de Exposición	Personas	Año(s)-persona (meses)
Dosis ≤25 unidades/kg	32	628,9
25< Dosis ≤35 unidades/kg	46	1284,8
35< Dosis ≤55 unidades/kg	14	432,6
55< Dosis ≤65 unidades/kg	40	1294,5

scsb3030037a\_tab9

La dosis es la posología real para cada paciente durante el tiempo de su exposición.

Fuente del Estudio: PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007.

**Tabla 6. Exposición en Ensayo Clínico por Grupo Etario y Sexo**

Grupo Etario	Personas		Año(s)-persona (meses)	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Pediátrico (<18 años)	11	5	349,3	170,5
Adulto (18 a <65 años)	57	51	1676,5	1314,7
Geriátrico (>65 años de edad)	5	3	54,7	75,1

scsb3030037a\_tab10

Fuente del Estudio: PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007

**Tabla 7. Exposición en el Ensayo Clínico por Origen Étnico**

Origen Étnico	Personas	Año(s)-persona (meses)
Caucásica	127	3481,7
Indoamericano	1	27,7
Asiático/De las Islas del Pacífico	1	27,6
Otro	3	103,9

scsb3030037a\_tab11

Fuente del Estudio: PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007.

**1.2.1.2. Exposición en Ensayo Clínico en Poblaciones Especiales****1.2.1.2.1. Embarazo y Lactancia**

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, y no se dispone de datos sobre mujeres lactantes. Además, no se han realizado estudios sobre la excreción de taliglucerasa alfa en la leche materna. Esta información se refleja de forma adecuada en el Documento del Producto Local (LPD, por sus siglas en inglés; Prospecto) (consulte la [Sección 3.1](#), Resumen de Acciones Planificadas).

Se han llevado a cabo estudios de reproducción con taliglucerasa alfa en ratas y conejas preñadas con dosis intravenosas que producían exposiciones (con base en el área de superficie corporal) de aproximadamente 5 veces las esperadas en la dosis recomendada en seres humanos de 60 unidades/kg. Los estudios no revelaron evidencia alguna de deterioro de

la fertilidad o daño al feto a causa de taliglucerasa alfa. Debido a que los estudios reproductivos con animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, se recomienda la administración de taliglucerasa alfa durante el embarazo solamente si es claramente necesaria. No se dispone de datos de estudios en mujeres lactantes y se desconoce si taliglucerasa alfa se excreta en la leche humana.

Está disponible la información adicional específica sobre los embarazos que se produjeron en los ensayos clínicos en la [Sección 1.5.1.5](#), mientras que la información para los que se produjeron durante el programa de uso compasivo y poscomercialización está disponible en la [Sección 1.5.1.10](#) y en la [Sección 1.5.2.4](#), respectivamente.

#### **1.2.1.2.2. Deterioro Renal, Hepático y Cardíaco**

No se realizaron estudios clínicos específicos en pacientes con deterioro existente renal, hepático ni cardíaco como subpoblación.

Con base en la justificación de que las células de Gaucher captan específicamente taliglucerasa alfa con una vida media sérica en el rango de unos pocos minutos, no se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos con taliglucerasa alfa en los que se incluyan sujetos con deterioro renal. Por lo tanto, no se consideró necesario realizar un estudio específico en pacientes con deterioro renal. Además, el deterioro renal es extremadamente raro en pacientes con enfermedad de Gaucher y, cuando se desarrolla, es generalmente en la forma de hiperfiltración renal, la cual carece de un efecto perjudicial en los pacientes.<sup>1</sup>

#### **1.2.1.3. Exposición en el Estudio de Epidemiología**

A la fecha, no se han realizado estudios epidemiológicos para taliglucerasa alfa.

#### **1.2.1.4. Exposición (No del Estudio) Poscomercialización**

Taliglucerasa alfa recibió la primera aprobación regulatoria el 01 de mayo de 2012 (pacientes adultos) y el 27 de agosto de 2014 (pacientes pediátricos) en los EE. UU. Hasta el 31 de diciembre de 2016, Pfizer ha recibido una licencia de comercialización para taliglucerasa alfa en 20 países (Albania, Australia, Brasil<sup>1</sup>, Canadá, Chile, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Ecuador, Guatemala, Israel, Kosovo, México, Panamá, Paraguay, Perú, Serbia, Ucrania, EE. UU. y Uruguay), y el producto se comercializa actualmente en 10 países (Albania, Australia, Canadá, Chile, Colombia, Israel, México, Paraguay, Serbia y los EE. UU.).

Se ha otorgado una licencia de comercialización a Protalix para taliglucerasa alfa en Brasil y un tercero, BioManguinhos, lo comercializa en Brasil.

Los pacientes para experiencia de mercado incluyen a aquellos que recibieron taliglucerasa alfa a través de programas de uso compasivo, programas de acceso temprano o luego de la aprobación poscomercialización. Según se enumera a continuación en la Tabla 9, durante el periodo de informes había aproximadamente 248 pacientes con experiencia de mercado.

---

<sup>1</sup> Estado de Titular de Autorización de Comercialización transferido a Protalix en Brasil.

Estos números incluyen a los pacientes que hicieron la transición de los estudios clínicos al suministro comercial desde el 01 de mayo de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2016.

Debido al pequeño tamaño de la población de pacientes, los datos de Estadísticas Médicas Intercontinentales (IMS) para esta área terapéutica son limitados. Los datos de exposición de los pacientes a taliglucerasa alfa se recopilan a través de varias fuentes, incluidas las farmacias especializadas, las entidades gubernamentales, la divulgación de Protalix y el rastreo a través de los suministros enviados. Debido a la naturaleza del uso compasivo y de los programas de acceso temprano, no se acostumbra realizar informes detallados, los números de pacientes varían y, en consecuencia, no es posible clasificar los datos de exposición del paciente por edad, raza o dosis.

### 1.3. Poblaciones No Estudiadas en la Fase Previa a la Autorización

Los criterios de exclusión aplicados en el estudio fundamental (PB-06-001) se eligieron para permitir que el estudio fuera representativo de la mayoría de los pacientes adultos no tratados previamente con TRE que necesitaban tratamiento. En vista de que algunos sujetos se pueden cambiar de otra TRE al tratamiento con taliglucerasa alfa, se amplió el programa clínico para evaluar la seguridad y la eficacia de taliglucerasa alfa en sujetos pediátricos y adultos con enfermedad de Gaucher tratados previamente con imiglucerasa (Cerezyme<sup>®</sup>) (PB-06-002). Para recopilar datos a más largo plazo sobre la administración de taliglucerasa alfa, se completaron los estudios de extensión PB-06-003, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007.

Se completó un estudio del EAP, PB-06-004 del EAP, estimulado por la falta de abastecimiento de Cerezyme<sup>®</sup> a mediados de 2009.

Se inscribieron cinco (5) sujetos pediátricos en el Estudio PB-06-002 de sujetos tratados previamente con TRE, y se inscribieron once (11) niños en el Estudio PB-06-005 de sujetos pediátricos no tratados previamente con TRE. Todos estos sujetos pediátricos completaron los Estudios PB-06-002 y PB-06-005. Quince de los 16 sujetos pediátricos ingresaron al estudio de extensión PB-06-006 (un sujeto ingresó al Programa de Uso Compasivo).

La información sobre la población de ancianos sigue siendo limitada. Hasta el 31 de diciembre de 2015, se había expuesto a 8 pacientes de más de 65 años de edad a taliglucerasa alfa.

En la Tabla 8 a continuación, se presentan los criterios de exclusión de estos estudios.

**Tabla 8. Criterios de Exclusión del Estudio Clínico**

Número de estudio	Cantidad de sujetos expuestos a este producto en el estudio	Rango de edad	Criterios de exclusión para el estudio
PB-06-001 (completado)	32	19-74	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El paciente está tomando otro medicamento en estudio para tratar cualquier otra afección.</li> <li>2. Presencia de signos y síntomas neurológicos severos, que se definen como parálisis ocular completa, mioclono manifiesto o antecedentes de convulsiones, característicos de la enfermedad de Gaucher neuronopática.</li> <li>3. Reacción anafilactoide anterior a Cerezyme<sup>®</sup> o a Ceredase<sup>®</sup>.</li> <li>4. Antecedentes de alergia a la zanahoria.</li> </ol>

**Tabla 8. Criterios de Exclusión del Estudio Clínico**

			<p>5. La paciente está embarazada o en periodo de lactancia.</p> <p>6. Presencia de <b>infecciones por</b> Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y/o infecciones por el Antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) y/o de la hepatitis C.</p> <p>7. Existencia de una afección médica, emocional, de comportamiento o psicológica que a criterio del Investigador podría interferir con el cumplimiento del paciente con los requisitos del estudio.</p>
PB-06-002 (completado)	31 (5 sujetos pediátricos y 26 sujetos adultos)	6-66	<p>1. El paciente está tomando otro medicamento en estudio para tratar cualquier otra afección.</p> <p>2. La paciente está embarazada o en periodo de lactancia o planea quedar embarazada.</p> <p>3. Antecedentes de alergia a la zanahoria.</p> <p>4. Presencia de anticuerpos de antiglicocerebrosidasa (GCD). Nota: Luego se eliminó en una enmienda del protocolo.</p> <p>5. Reacción a la infusión previa de posible naturaleza alérgica a Cerezyme® o a Ceredase® o pacientes que reciben medicación previa para prevenir reacciones a la infusión.</p> <p>6. Presencia de infecciones de VIH y/o AgHBs y/o hepatitis C.</p> <p>7. Presencia de anemia sin resolver por falta de hierro, ácido fólico o vitamina B12.</p> <p>8. Presencia de cualquier comorbilidad significativa que pueda confundir la interpretación de la respuesta clínica a prGCD.</p> <p>9. Existencia de una afección médica, emocional, de comportamiento o psicológica que a criterio del Investigador podría interferir con el cumplimiento del paciente con los requisitos del estudio.</p>
PB-06-003 (completado)	44	19-74	<p>1. El paciente está tomando otro medicamento en estudio para tratar cualquier otra afección.</p> <p>2. Presencia de signos y síntomas neurológicos severos, que se definen como parálisis ocular completa, mioclonos manifiesto o antecedentes de convulsiones, característicos de la enfermedad de Gaucher neuronopática.</p> <p>3. La paciente está embarazada o en periodo de lactancia.</p> <p>4. Existencia de una afección médica, emocional, de comportamiento o psicológica que a criterio del Investigador podría interferir con el cumplimiento del paciente con los requisitos del estudio.</p>
PB-06-004 (completado)	58	21-85	<p>1. El paciente está tomando otro medicamento en estudio para tratar cualquier otra afección.</p> <p>2. Antecedentes de alergia a la zanahoria.</p> <p>3. Presencia de anticuerpos de anti GCD. Nota: Luego se eliminó en una enmienda del protocolo.</p> <p>4. Reacción a la infusión previa de posible naturaleza alérgica a Cerezyme® o a Ceredase® o pacientes que reciben medicación previa para prevenir reacciones a la infusión.</p> <p>5. Existencia de una afección médica, emocional, de comportamiento o psicológica que a criterio del Investigador podría interferir con el cumplimiento del paciente con los requisitos del estudio.</p>
PB-06-005 (completado)	11	2-14	<p>1. El paciente está tomando otro medicamento en estudio para tratar cualquier otra afección.</p> <p>2. Presencia de signos y síntomas neurológicos característicos de la enfermedad de Gaucher con características neuronopáticas complejas que no sean la parálisis oculomotora de la mirada duradera.</p> <p>3. Presencia de anemia sin resolver por falta de hierro, ácido fólico o vitamina B12.</p> <p>4. Reacción previa de hipersensibilidad a Cerezyme® (imiglucerasa) o a Ceredase® (alglucerasa).</p> <p>5. Antecedentes de alergia a la zanahoria.</p> <p>6. Presencia de infecciones por VIH, AgHBs o hepatitis C.</p> <p>7. Los padres o tutores legales del paciente no pueden comprender la naturaleza, el alcance o las posibles consecuencias del estudio.</p> <p>8. Existencia de una afección médica, emocional, de comportamiento o psicológica que a criterio del Investigador podría interferir con el cumplimiento del paciente con los requisitos del estudio.</p>

**Tabla 8. Criterios de Exclusión del Estudio Clínico**

PB-06-006 (completado)	15	3-17	1. El paciente está tomando otro medicamento en fase de investigación para tratar cualquier otra afección. 2. La presencia de signos y síntomas neurológicos característicos de la enfermedad de Gaucher con características neurológicas complejas que no sean la parálisis oculomotora de la mirada duradera. 3. Existencia de un trastorno médico, emocional, de comportamiento o psicológico que a criterio del Investigador podría interferir con el cumplimiento del paciente con los requisitos del estudio.
PB-06-007 (completado)	19	23-77	1. El paciente está tomando otro medicamento en fase de investigación para tratar cualquier otra afección. 2. Existencia de un trastorno médico, emocional, de comportamiento o psicológico que a criterio del Investigador podría interferir con el cumplimiento del paciente con los requisitos del estudio.

Fuente: PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004 PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007.

Los criterios de exclusión presentados en la Tabla 8 anterior se abordan en las secciones apropiadas del prospecto.

## 1.4. Experiencia Posterior a la Autorización

### 1.4.1. Administración Real Posterior a la Autorización

En el periodo posterior a la autorización, se ha administrado taliglucerasa alfa en los siguientes mercados selectos.

**Tabla 9. Administración Posterior a la Autorización**

País	Cantidad de pacientes
Estados Unidos de América	72
Brasil	55
Israel	45
Albania	21
Chile	21
Australia	11
México	9
Canadá	8
Serbia	5
Colombia	1
Total	248

Un total de 248 pacientes recibían activamente taliglucerasa alfa hasta el 31 de diciembre de 2016 en Albania, Australia, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Israel, México, Serbia y los EE. UU. Estos números incluyen a los pacientes que se cambiaron de los estudios clínicos al suministro comercial.

### 1.4.2. Medida Regulatoria Adoptada

No se han tomado medidas regulatorias en ningún país en respuesta a problemas de seguridad.



## 1.5. Eventos Adversos/Reacciones Adversas

### 1.5.1. Ensayo Clínico

Los datos de seguridad de taliglucerasa alfa para el tratamiento de síntomas sistémicos en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher hasta el 31 de diciembre de 2015 se basan en lo siguiente:

- Un estudio de Fase 1 completado realizado en 6 sujetos adultos sanos (P-01-2005)
- Un estudio fundamental de Fase 3 completo realizado en 32 sujetos adultos (población de seguridad) sin tratamiento previo con TRE (PB-06-001)
- Un estudio completado realizado en sujetos que se cambiaron de imiglucerasa a taliglucerasa alfa (PB-06-002 en 5 sujetos pediátricos y 26 sujetos adultos)
- Un estudio de extensión completado (PB-06-003 en 44 sujetos adultos) en el que se inscribieron los sujetos adultos que completaron los estudios PB-06-001 y PB-06-002
- Un EAP completo en EE. UU. e Israel (Estudio PB-06-004) realizado en 58 sujetos adultos, realizado a causa de la falta de abastecimiento de Cerezyme® a mediados de 2009
- Un estudio completo (PB-06-005) en 11 pacientes pediátricos
- Un estudio completo (PB-06-006) en 15 pacientes pediátricos
- Un estudio completado (PB-06-007) realizado en 19 sujetos adultos sin tratamiento previo con TRE

Se revisaron los eventos adversos (EA) presentados en aproximadamente 300 sujetos tratados en el programa de uso compasivo, pero no se incluyeron en la base de datos clínica general.

En general, para los 132 sujetos incluidos en la base de datos clínica, 126 (95,5%) sujetos tratados con taliglucerasa alfa presentaron 1595 EA. Cincuenta y seis (42,4%) de estos sujetos presentaron 309 eventos, que el investigador consideró posiblemente relacionados con el tratamiento. La mayoría de los EA (1563 [98,0%]), presentados en 125 sujetos, fueron de intensidad leve o moderada; 32 (2,0%) eventos, presentados en 21 sujetos, fueron de intensidad severa/muy severa. Dieciséis (12,1%) de los 132 sujetos presentaron 20 EA serios.

La cantidad de EA en sujetos que se cambiaron del tratamiento con imiglucerasa (PB-06-002 y PB-06-004, sujetos tratados previamente con TRE) no fue muy diferente de la cantidad de EA en sujetos sin tratamiento previo con TRE (PB-06-001).

#### 1.5.1.1. Eventos Adversos de Ensayos Clínicos

En la Tabla 10, se presentan los EA emergentes del tratamiento de toda causa presentados en  $\geq 1$  paciente, enumerados de acuerdo a la severidad (fecha de corte del 31 de diciembre de 2015). Los EA informados con más frecuencia ( $\geq 10\%$ ) fueron aquellos codificados en los Términos Preferentes (TP) del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA,

por sus siglas en inglés) [versión 15.0] de Nasofaringitis (27,3%), Dolor de cabeza (25,8%), Artralgia (25,0%), Infección de las vías respiratorias superiores (21,2%), Dolor en las extremidades (18,2%), Tos (17,4%), Dolor abdominal (13,6%; incluye Dolor abdominal, Dolor abdominal inferior y Dolor abdominal superior), Diarrea (12,9%), Fatiga (12,1%), Dolor de espalda (12,1%), Pirexia (12,1%), Dolor bucofaringeo (11,4%) y Vómitos (11,4%).

Los EA relacionados con el tratamiento informados con más frecuencia ( $\geq 2\%$ ), según lo determinado por el Investigador, fueron Dolor de cabeza (5,4%), Hipersensibilidad (5,4%), Reacción relacionada con la infusión (5,4%), Prurito (5,4%), Artralgia (2,7%) y Rubefacción (2,7%).

**Tabla 10. Cantidad de Pacientes con Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento de Toda Causa Frecuentes ( $\geq 1\%$ ) (MedDRA versión 15.0) – Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Leve	Moderado	Severo	Muy Severo	Total N = 132
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Linfadenopatía	6 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (4,5%)
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Extrasístoles supraventriculares	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oídos	5 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (3,8%)
	Vértigo	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
Trastornos oculares	Conjuntivitis	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Ojo seco	3 (2,3%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Prurito ocular	2 (1,5%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Aumento del lagrimeo	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Visión borrosa	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
Trastornos gastrointestinales	Molestia abdominal	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Distensión abdominal	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Dolor abdominal	12 (9,1%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (9,8%)
	Dolor abdominal superior	3 (2,3%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Queilitis	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Estreñimiento	5 (3,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (4,5%)
	Diarrea	16 (2,1%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	17 (12,9%)
	Dispepsia	6 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (4,5%)
	Intoxicación por alimentos	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Gastritis	2 (1,5%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Sangrado gingival	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Náuseas	10 (7,6%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (9,1%)
	Dolor oral	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Estomatitis	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Dolor de muelas	8 (6,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (6,1%)
	Vómitos	11 (8,3%)	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (11,4%)
Trastornos	Astenia	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)

**Tabla 10. Cantidad de Pacientes con Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento de Toda Causa Frecuentes ( $\geq 1\%$ ) (MedDRA versión 15.0) – Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Leve	Moderado	Severo	Muy Severo	Total N = 132
<b>generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Molestias en el pecho	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Dolor de pecho	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Fatiga	13 (9,8%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	16 (12,1%)
	Sensación de calor	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Enfermedad seudogripal	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Extravasación en el lugar de la infusión	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Dolor en el lugar de la infusión	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Inflamación local	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Edema periférico	9 (6,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	10 (7,6%)
	Dolor	9 (6,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (6,8%)
	Pirexia	15 (11,4%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	16 (12,1%)
Dolor espinal	2 (1,5)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)	
<b>Trastorno hepatobiliar</b>	Colelitiasis	2 (1,5)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5)
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	Hipersensibilidad	2 (1,5%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (3,8%)
	Alergia estacional	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Bronquitis	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Cistitis	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Fiebre por dengue	2 (1,5)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Infección del oído	5 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (3,8%)
	Infección ocular	3 (2,3%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Infección fúngica	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Gastroenteritis	11 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (8,3%)
	Infección por Helicobacter	2 (1,5)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5)
	Orzuelo	2 (1,5)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5)
	Influenza	12 (9,1%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (9,8%)
	Nasofaringitis	34 (25,8%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	36 (27,3%)
	Onicomycosis	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Herpes oral	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Otitis externa	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Faringitis	11 (8,3%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (9,1%)
	Faringitis estreptocócica	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Infección de las vías respiratorias	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Rinitis	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Sinusitis	5 (3,8%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (6,1%)
	Pie de atleta	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
Amigdalitis	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)	
Infección dental	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)	
Infección de las vías respiratorias superiores	28 (21,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	28 (21,2%)	

**Tabla 10. Cantidad de Pacientes con Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento de Toda Causa Frecuentes ( $\geq 1\%$ ) (MedDRA versión 15.0) – Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Leve	Moderado	Severo	Muy Severo	Total N = 132
	Infección del tracto urinario	8 (6,1%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (6,8%)
	Infección viral de las vías respiratorias superiores	2 (1,5%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales</b>	Mordida de artrópodo	2 (1,5%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Picadura de artrópodo	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Contusión	6 (4,5%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (5,3%)
	Escoriación	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Fractura de pie	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Lesión en la cabeza	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Reacción relacionada con la infusión	9 (6,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (6,8%)
	Lesión de la articulación	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Esguince de articulación	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Lesión de extremidades	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Lesión de meniscos	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Lesión muscular	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Distensión muscular	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Dolor procedimental	2 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
Laceración en la piel	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)	
<b>Pruebas complementarias</b>	Aumento de la alanina aminotransferasa	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Aumento del colesterol en sangre	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Aumento de la glucosa en sangre	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Sangre presente en orina	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Aumento de la gamma glutamil transferasa	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Proteína presente en la orina	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Aumento de peso	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Falta de folato	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Hiper glucemia	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Hiperlipidemia	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Hipertrigliceridemia	1 (0,8%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Obesidad	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Falta de vitamina D	5 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (3,8%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Artralgia	27 (20,5%)	5 (3,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	33 (25,0%)
	Artritis	2 (1,5%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Dolor de espalda	11 (8,3%)	4 (3,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	16 (12,1%)
	Dolor de huesos	4 (3,0%)	5 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (6,8%)
	Bursitis	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Inflamación articular	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Espasmos musculares	4 (3,0%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (4,5%)
	Dolor musculoesquelético de pecho	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)

**Tabla 10. Cantidad de Pacientes con Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento de Toda Causa Frecuentes ( $\geq 1\%$ ) (MedDRA versión 15.0) – Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Leve	Moderado	Severo	Muy Severo	Total N = 132
	Molestia musculoesquelética	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Dolor musculoesquelético	6 (4,5%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (6,8%)
	Rigidez musculoesquelética	3 (2,3%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Mialgia	6 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (4,5%)
	Dolor de cuello	0 (0,0%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Osteoartritis	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)
	Dolor en las extremidades	20 (15,2%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)	24 (18,2%)
	Quiste sinovial	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Sensación de ardor	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Mareos	11 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (8,3%)
	Dolor de cabeza	28 (21,2%)	6 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	34 (25,8%)
	Hipoestesia	6 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (4,5%)
	Migraña	2 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Neuropatía periférica	0 (0,0%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Parestesia	5 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (3,8%)
	Presíncope	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Síncope	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Temblores	2 (1,5%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Ansiedad	2 (1,5%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Depresión	2 (1,5%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (3,8%)
	Insomnio	3 (2,3%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Hematuria	2 (1,5%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Nefrolitiasis	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>	Masa mamaria	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Dolor pélvico	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	21 (15,9%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	23 (17,4%)
	Disnea	6 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (4,5%)
	Epistaxis	6 (4,5%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (6,1%)
	Congestión nasal	7 (5,3%)	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (8,3%)
	Dolor bucofaríngeo	12 (9,1%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (11,4%)
	Tos productiva	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Hipertensión pulmonar	2 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Rinorrea	3 (2,3%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Estornudos	2 (1,5%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Irritación de la garganta	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Dermatitis de contacto	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Sequedad cutánea	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Equimosis	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Eritema	6 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (4,5%)
	Hiperqueratosis	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Uñas encarnadas	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)

**Tabla 10. Cantidad de Pacientes con Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento de Toda Causa Frecuentes ( $\geq 1\%$ ) (MedDRA versión 15.0) – Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Leve	Moderado	Severo	Muy Severo	Total N = 132
	Prurito	11 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (8,3%)
	Prurito generalizado	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Erupción	8 (6,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (6,1%)
	Erupción macular	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Erupción prurítica	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Iritación de la piel	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)
	Lesión de la piel	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
<b>Procedimientos médicos y quirúrgicos</b>	Operación de cataratas	1 (0,8%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Procedimiento de endodoncia	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Extracción dental	4 (3,0%)	3 (2,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (5,3%)
<b>Trastornos vasculares</b>	Rubefacción	5 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (3,8%)
	Bochornos	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Hipertensión	7 (5,3%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (6,8%)

CSB3030038a\_tab1

Estudios Incluidos: PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007. Cuando se presentan varios eventos con el mismo término preferente o en una clasificación por órganos y sistemas, se utiliza el evento más severo. Si hay varios eventos en la misma clasificación por órganos y sistemas para un sujeto, estos solamente se cuentan una vez en las estadísticas de esa clasificación por órganos y sistemas. El porcentaje representa la incidencia de un evento según la clasificación por órganos y sistemas o el término preferente como un porcentaje de la cantidad total de sujetos del grupo de tratamiento.

### 1.5.1.2. Muertes en el Ensayo Clínico

No hubo muertes en ninguno de los 7 estudios clínicos completados.

### 1.5.1.3. Eventos Adversos Serios de Ensayos Clínicos (Base de Datos de Seguridad - MedDRA versión 19.1)

En los 7 estudios clínicos, se han informado dieciocho casos serios (en 2 pacientes pediátricos y 16 pacientes adultos); el investigador y el Patrocinador consideraron que uno de los 18 casos serios informados estaba relacionado con el tratamiento: una inflamación gastrointestinal severa (grado 3) que requirió que se hospitalizara al paciente para su rehidratación durante el Estudio PB-06-005 pediátrico. El sujeto continuó con el tratamiento en el Estudio PB-06-006 bajo medicación previa con loratadina sin presentar más eventos.

### 1.5.1.4. Interrupciones de Ensayos Clínicos por Eventos Adversos

Dos sujetos (1 tratado con 30 unidades/kg y el otro con 60 unidades/kg de taliglucerasa alfa) se retiraron permanentemente del Estudio PB-06-001 debido a reacciones de hipersensibilidad.

No se han retirado sujetos del Estudio PB-06-002 de sujetos tratados previamente con TRE debido a EA. El paciente 13-228 (PB-06-002) se retiró de forma voluntaria después de presentar hipersensibilidad (reacción alérgica) durante la primera infusión de taliglucerasa alfa y después de rehusarse a continuar con las infusiones junto con medicaciones previas.

No se interrumpió la participación de ningún paciente del Estudio PB-06-003.

Dos pacientes se han retirado permanentemente del Estudio PB-06-004 con acceso ampliado. Un paciente lo interrumpió permanentemente debido a una hinchazón ocular y otro paciente lo interrumpió permanentemente a causa de una reacción relacionada con la infusión. Otro paciente (Paciente 20-4026) se retiró voluntariamente del tratamiento dado que sentía que no podía tolerar la infusión de taliglucerasa alfa debido a reacciones de hipersensibilidad.

No se han retirado del estudio de sujetos tratados previamente con TRE (PB-06-005) debido a EA. El investigador determinó que el Sujeto 10-5003, que completó el Estudio PB-06-005, no podía continuar en un estudio clínico (PB-06-006) debido a problemas cardiacos subyacentes, por lo que continúa con el tratamiento con taliglucerasa alfa en un Programa de Uso Compasivo.

No se han retirado sujetos de los estudios de extensión PB-06-006 y PB-06-007 debido a EA.

#### **1.5.1.5. Embarazos**

Hasta el 31 de diciembre de 2016, en la base de datos de seguridad de Pfizer, existe un total de 34 casos de embarazo únicos relacionados con la administración de taliglucerasa alfa. De los 34 casos de embarazo informados en la base de datos de seguridad:

- 7 se originaron de los estudios clínicos
- 8 se originaron del Programa de Uso Compasivo (consulte la [Sección 1.5.1.10](#))
- 19 se originaron de fuentes espontáneas (consulte la [Sección 1.5.2.4](#))

En tres casos se informó exposición por medio de la lactancia. En 1 de los 3 casos, el evento de exposición durante la lactancia se informó de forma singular. El evento coinformado en los 2 casos restantes fue la Exposición materna durante el embarazo.

Los 7 casos de embarazo originados de los ensayos clínicos se presentan a continuación:

- El Sujeto 71-4024 es una paciente de sexo femenino de 29 años de edad que recibió 2800 unidades de taliglucerasa alfa aproximadamente cada 2 semanas en el Estudio PB-06-004. Dio a luz a una niña normal sana el 03 de junio de 2012. No se observaron anomalías al momento del nacimiento.
- El Sujeto 10-012 es una paciente de sexo femenino de 30 años de edad que recibió 2000 unidades/kg de taliglucerasa alfa aproximadamente cada 2 semanas en el Estudio PB-06-001. Dio a luz a un bebé sano el 02 de agosto de 2009. No se observaron anomalías al momento del nacimiento.
- El Sujeto 10-005 es una paciente de sexo femenino de 35 años de edad que recibió 3600 unidades de taliglucerasa alfa cada 2 semanas en el Estudio PB-06-003. Interrumpió el tratamiento el 11 de febrero de 2011 mientras estaba embarazada y posteriormente concluyó su embarazo con la administración de un medicamento no especificado desde el 22 de marzo de 2011 hasta el 25 de marzo de 2011.

- La paciente 10-202 es una mujer de 36 años de edad que recibió taliglucerasa alfa en el estudio PB-06-002. Esta paciente quedó embarazada y se desconoce el resultado clínico del embarazo. Además, esta paciente presentaba un caso asociado con un evento de epistaxis. Esta paciente presenta antecedentes de sangrado que incluyen hematoma, sangrado de encías y epistaxis. Estuvo hospitalizada para cauterización química con resolución del evento.
- El Sujeto 10-028 es un paciente de sexo masculino de 36 años de edad que recibió una dosis no especificada de taliglucerasa alfa en el Estudio PB-06-001. La pareja del paciente se embarazó. El paciente recibió su primera infusión el 25 de noviembre de 2008. Nació una niña normal sana el 09 de septiembre de 2009. No se observaron anomalías al momento del nacimiento.
- El Sujeto 10-203 es una paciente de sexo femenino de 31 años de edad que recibió 1000 unidades de taliglucerasa alfa cada 2 semanas en el Estudio PB-06-003. La paciente quedó embarazada y el 10 de septiembre de 2010, presentó un aborto diferido (tratado con dilatación y legrado). Después del aborto diferido, se aumentó la dosis de taliglucerasa alfa de la paciente a 5000 unidades en la infusión (diciembre de 2011). La paciente continuó el estudio y se volvió a embarazarse a los 33 años. Dio a luz a una niña normal el 12 de mayo de 2012. No se observaron anomalías al momento del nacimiento. La paciente completó el estudio en una fecha no especificada.

#### **1.5.1.6. Programa de Uso Compasivo**

Hay disponible un documento de lineamientos del programa en el que se indica que los informes escritos de cualquier EA se mantienen y los EAS se informarán al monitor médico y al Patrocinador en el plazo de 24 horas. Es posible que se deban informar los EAS a todos los Comités de Ética Independiente (CEI)/Junta de Revisión Institucional (IRB), de acuerdo con los requisitos locales, y a las autoridades sanitarias de conformidad con los requisitos regulatorios aplicables. El sistema de informes del Programa de Uso Compasivo es un sistema de informe de EA voluntario. Aunque este proceso está diseñado para garantizar que el Patrocinador esté informado acerca de todos los EAS, es posible que no se informen todos los EA.

Se ha inscrito a aproximadamente 300 pacientes en el Programa de Uso Compasivo hasta el 31 de diciembre de 2016. No se informó al patrocinador el número exacto de pacientes que recibieron taliglucerasa alfa durante el faltante de imiglucerasa y, por lo tanto, solamente hay un estimado disponible en un país.

La naturaleza general de los EA observados en el Programa de Uso Compasivo fue similar a la de los EA observados en el programa de ensayo clínico, incluida la observación de los eventos de hipersensibilidad.

#### **1.5.1.7. Eventos Adversos Serios en el Programa de Uso Compasivo**

En el Programa de Uso Compasivo, hasta el 31 de diciembre de 2016, se han informado 112 EA serios en 44 casos de adultos (Tabla 11). Los EA serios más comunes fueron



Hipersensibilidad (9), Urticaria (7), Tos (4), Disnea (4) y Prurito (4). De los 112 EA serios, se consideró que 50 EA serios en 18 casos estaban relacionados con el tratamiento (consulte la Tabla 12). Los EA serios relacionados con el tratamiento más comunes fueron Hipersensibilidad (8) y Urticaria (4).

**Tabla 11. Eventos Adversos Serios de Toda Causa en el Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Adultos (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos Serios N = 112
<b>Trastornos Cardíacos</b>	Bradicardia	1
	Cianosis	2
	Taquicardia	1
	Síndrome de Wolff-Parkinson-White	1
<b>Trastornos Oculares</b>	Edema conjuntival	1
	Irritación ocular	1
	Inflamación ocular	1
	Edema del párpado	1
	Ptosis del párpado	2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal	1
	Disfagia	1
	Edema labial	2
	Náuseas	1
	Edema bucal	1
	Pancreatitis aguda	1
	Vómitos	1
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Dolor de pecho	1
	Progresión de la enfermedad	2
	Intolerancia al medicamento	1
	Dolor en el lugar de la infusión	1
	Parestesia en el lugar de la infusión	1
	Seudoquiste	1
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Trastorno de la vesícula biliar	1
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	Reacción anafiláctica	3
	Choque anafiláctico	2
	Reacción anafilactoide	3
	Hipersensibilidad	9
	Hipersensibilidad de tipo I	1
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Conjuntivitis	1
	Infección pulmonar	1
	Tuberculosis	1
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales</b>	Reacción relacionada con la infusión	2
	Fractura vertebral lumbar	1
<b>Pruebas complementarias</b>	Aumento de la frecuencia cardíaca	1
	Disminución de la saturación de oxígeno	1
	Disminución del recuento de plaquetas	2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Trastornos óseos	2
	Debilidad muscular	1
<b>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)</b>	Neoplasia maligna de pulmón	1
	Neoplasia maligna	1
	Mieloma de células plasmáticas	1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos	1
	Presíncope	1
	Demencia vascular	1
<b>Embarazo, puerperio y afecciones perinatales</b>	Aborto retenido	1
	Aborto espontáneo	2
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Alucinación visual	1

**Tabla 11. Eventos Adversos Serios de Toda Causa en el Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Adultos (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos Serios N = 112
	Reacción de pánico	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	3
	Tos	4
	Disnea	4
	Edema de laringe	1
	Trastorno pulmonar	1
	Malestar bucofaríngeo	3
	Dolor bucofaríngeo	1
	Tos productiva	1
	Sensación de sofoco	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	3
	Eritema	2
	Prurito	4
	Erupción	1
	Exfoliación de la piel	1
	Urticaria	7
Trastornos vasculares	Rubefacción	2
	Bochornos	1
	Hipotensión	1
	Frialdad periférica	1
	Flebitis superficial	1

**Tabla 12. Eventos Adversos Serios Relacionados con el Tratamiento en Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Adultos (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos Serios N = 50
Trastornos Cardiacos	Bradicardia	1
	Cianosis	1
	Taquicardia	1
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	1
	Náuseas	1
	Edema bucal	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Intolerancia al medicamento	1
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica	2
	Choque anafiláctico	2
	Reacción anafilactoide	3
	Hipersensibilidad	8
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales	Reacción relacionada con la infusión	1
Pruebas complementarias	Aumento de la frecuencia cardiaca	1
	Disminución de la saturación de oxígeno	1
	Disminución del recuento de plaquetas	1
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	1
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	Aborto espontáneo	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	2
	Tos	2

**Tabla 12. Eventos Adversos Serios Relacionados con el Tratamiento en Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Adultos (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos Serios N = 50
	Disnea	2
	Malestar bucofaríngeo	1
	Sensación de sofoco	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	2
	Eritema	2
	Prurito	1
	Erupción	1
	Exfoliación de la piel	1
	Urticaria	4
Trastornos vasculares	Rubefacción	1
	Hipotensión	1

Además, se han informado 10 EA serios en 3 casos pediátricos (Tabla 13). De los 10 EA serios, se consideró que 2 EA serios en 1 caso estaban relacionados con el tratamiento. Los EA serios relacionados con el tratamiento fueron Taquicardia y Disnea.

**Tabla 13. Eventos Adversos Serios de Toda Causa en el Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Pediátricos (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos Serios N = 10
Trastornos Cardiacos	Taquicardia <sup>a</sup>	1
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior	1
	Odinofagia	1
	Vómitos	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Pirexia	1
Infecciones e infestaciones	Amigdalitis	1
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea <sup>a</sup>	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Pápula	1
	Erupción	1

a. Relacionados con el tratamiento

#### 1.5.1.8. Eventos Adversos No Serios en el Programa de Uso Compasivo

En el Programa de Uso Compasivo, hasta el 31 de diciembre de 2016, se ha informado un total de 85 EA no serios en 47 pacientes adultos (Tabla 14). Los EA no serios más frecuentes fueron Hipersensibilidad (9) y Urticaria (6). De los 85 EA no serios en adultos, se consideró que 42 EA no serios informados en 18 casos de adultos estaban relacionados con el tratamiento. El EA no serio más común relacionado con el tratamiento fueron las Náuseas (4).

**Tabla 14. Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en el Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Adultos (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos No Serios N = 85
Trastornos oculares	Hiperemia conjuntival	1
	Edema del párpado	2
	Malestar ocular	1
Trastornos gastrointestinales	Molestia abdominal	1
	Dolor abdominal	3
	Dolor abdominal superior	3
	Náuseas	4
	Hipersecreción salival	1
	Vómitos	3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	1
	Dolor de pecho	1
	Efecto disminuido del medicamento	1
	Ineficacia del medicamento	2
	Extravasación	1
	Fatiga	1
	Sensación anormal	2
	Sensación de calor	1
	Eritema en el lugar de la infusión	1
	Prurito en el lugar de la infusión	2
	Malestar general	2
Edema	1	
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	9
Infecciones e infestaciones	Conjuntivitis	1
	Rinitis	1
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales	Exposición durante la lactancia	1
	Almacenamiento incorrecto del producto	1
	Exposición materna durante el embarazo	1
	Exposición materna en un momento no especificado	3
	Error en la preparación del producto	1
	Técnica incorrecta en el proceso de administración del medicamento	1
Pruebas complementarias	Aumento de la quitotriosidasa	1
	Hemoglobina anormal	1
	Disminución del recuento de plaquetas	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia	1
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	1
	Dolor de cabeza	1
	Somnolencia	1
Problemas del producto	Problema físico del producto	1
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	1
	Estado depresivo	1
	Miedo de morir	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	1
	Hiperhidrosis	2
	Prurito	4
	Prurito generalizado	1
	Erupción	1
	Erupción prurítica	1
	Inflamación facial	1
Urticaria	6	

**Tabla 14. Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en el Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Adultos (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos No Serios N = 85
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Reinfusión	1
Trastornos vasculares	Rubefacción	2

**Tabla 15. Eventos Adversos No Serios en Pacientes Adultos Relacionados con el Tratamiento del Programa de Uso Compasivo (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos No Serios N = 42
Trastornos oculares	Hiperemia conjuntival	1
	Edema del párpado	1
Trastornos gastrointestinales	Molestia abdominal	1
	Dolor abdominal	3
	Dolor abdominal superior	3
	Náuseas	4
	Hipersecreción salival	1
	Vómitos	3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	1
	Dolor de pecho	1
	Ineficacia del medicamento	1
	Extravasación	1
	Fatiga	1
	Sensación anormal	2
	Sensación de calor	1
	Prurito en el lugar de la infusión	1
	Malestar general	1
	Edema	1
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	2
Infecciones e infestaciones	Rinitis	1
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	1
	Somnolencia	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis	2
	Prurito	2
	Prurito generalizado	1
	Erupción	1
	Urticaria	2
Trastornos vasculares	Rubefacción	1

Se ha informado un total de 5 EA no serios en 2 pacientes pediátricos (Tabla 16). De los 5 EA no serios, se consideró que 1 EA no serio (dolor de espalda) informado en 1 caso pediátrico estaba relacionado con el tratamiento.

**Tabla 16. Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en el Programa de Uso Compasivo Presentados en Sujetos Pediátricos (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos No Serios N = 5
Trastornos del oído y del laberinto	Prurito en el oído	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda <sup>a</sup>	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	1
	Urticaria	1

a. Relacionados con el tratamiento

### 1.5.1.9. Muertes en el Programa de Uso Compasivo

Hasta el 31 de diciembre de 2016, en el Programa de Uso Compasivo se ha expuesto a aproximadamente 300 pacientes a taliglucerasa alfa. Hasta el 31 de diciembre de 2016, se ha informado en la base de datos de seguridad un total de 3 casos en los cuales el resultado fue la muerte; según la evaluación realizada, ninguno de estos casos estaba relacionado con taliglucerasa alfa.

- Un paciente (2010174337), de edad y sexo desconocidos, murió debido a una infección pulmonar.
- El segundo paciente (2013030370) era de sexo masculino y 65 años de edad, y murió debido a un mieloma de células plasmáticas.
- El tercer paciente (2013111397), de edad y sexo desconocidos, murió debido a una neoplasia pulmonar maligna.

En el Programa de Uso Compasivo, no se han informado muertes en pacientes pediátricos.

### 1.5.1.10. Embarazos en el Programa de Uso Compasivo

Hasta el 31 de diciembre de 2016, en el Programa de Uso Compasivo se han informado 8 casos de embarazo. De los 8 casos de embarazo del Programa de Uso Compasivo, se consideró que 2 casos de aborto espontáneo estaban relacionados con taliglucerasa alfa. Los casos de embarazo restantes estuvieron relacionados con la Exposición materna en un momento no especificado (3), el Aborto espontáneo, la Exposición durante la lactancia y la Exposición materna durante el embarazo (1 de cada uno), con resultados desconocidos.

**Tabla 17. Casos de Embarazo Considerados Relacionados con el Tratamiento en el Programa de Uso Compasivo de Taliglucerasa Alfa**

Número de EA	Sexo/Años de Edad	Término Preferente del MedDRA	Fecha de Inicio del Tratamiento	Fecha de Aparición	Resultado Clínico/Causa/ Investigador/ Patrocinador
2012028535	Femenino 29	Aborto Espontáneo	2010-09	2012-01-19	Se desconoce Relacionado/No Relacionado

**Tabla 17. Casos de Embarazo Considerados Relacionados con el Tratamiento en el Programa de Uso Compasivo de Taliglucerasa Alfa**

Número de EA	Sexo/Años de Edad	Término Preferente del MedDRA	Fecha de Inicio del Tratamiento	Fecha de Aparición	Resultado Clínico/Causa/ Investigador/ Patrocinador
2012186989 <sup>a</sup>	Femenino	Aborto Espontáneo	-	-	Se desconoce Relacionado/ Relacionado

a. El aborto espontáneo se presentó después de que la paciente cesara el tratamiento con taliglucerasa alfa.

### 1.5.2. Eventos Poscomercialización

En general, el perfil de seguridad poscomercialización es similar al perfil observado en el programa de ensayo clínico. Sin embargo, las actividades de detección de señales poscomercialización han generado la incorporación de angioedema en la información de seguridad primaria del producto. El angioedema se incluye entre los posibles síntomas en la inquietud de seguridad importante identificada sobre la hipersensibilidad.

#### 1.5.2.1. Eventos Adversos Serios Poscomercialización

##### 1.5.2.1.1. Pacientes Pediátricos

Se ha informado un total de 18 EA serios en la experiencia poscomercialización en 6 casos pediátricos (Tabla 18) (fecha de corte del 31 de diciembre de 2016).

**Tabla 18. Eventos Adversos Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización Presentados en Sujetos Pediátricos (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos Serios N = 18
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Púrpura trombocitopénica inmunitaria	1
	Trombocitopenia	1
Trastornos oculares	Parpadeo ocular excesivo	1
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	1
	Vómitos enérgicos	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Escalofríos	1
	Malestar general	1
	Edema	1
Neoplasias benignas, malignas, sin especificar (incl. quistes y pólipos)	Leucemia linfocítica aguda	1
Trastornos del sistema nervioso	Convulsión tónico-clónica generalizada	1
	Convulsiones	1
	Fenómenos similares a las convulsiones	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asfixia	2
	Disnea	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	1
	Urticaria	2

**1.5.2.1.2. Pacientes Adultos**

Se ha informado un total de 234 EA serios en la experiencia poscomercialización en 84 casos de adultos (Tabla 19) (fecha de corte del 31 de diciembre de 2016). Los EA serios poscomercialización más frecuentes incluyeron Reacción relacionada con la infusión (8), Trastorno óseo (5), Dolor de huesos (5), Hipertensión (5), Artralgia (4), Disnea (4), Enfermedad de Gaucher (4), Hipersensibilidad (4) y Dolor (4).

**Tabla 19. Eventos Adversos Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización en Pacientes Adultos (MedDRA versión 19.1)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos Serios N = 234
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Hipercoagulación	1
	Púrpura trombocitopénica inmunitaria	1
	Atrofia del bazo	1
	Fibrosis esplénica	1
	Esplenomegalia	1
<b>Trastornos cardíacos</b>	Arritmia	3
	Fibrilación auricular	1
	Bradicardia	1
	Bloqueo de rama derecha	1
	Trastorno cardíaco	1
	Enfermedad arterial coronaria	1
	Palpitaciones	1
	Taquicardia	1
	Incompetencia de la válvula tricúspide	1
<b>Trastornos congénitos, hereditarios y genéticos</b>	Enfermedad de Gaucher	4
	Síndrome de Gilbert	1
<b>Trastornos oculares</b>	Cataratas	1
	Prurito ocular	1
	Edema del párpado	1
	Prurito en los párpados	1
	Deterioro visual	2
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal	3
	Dolor abdominal superior	3
	Diarrea	1
	Dispepsia	1
	Hernia de hiato	1
	Hipoestesia oral	1
	Hernia inguinal	1
	Síndrome del intestino irritable	1
	Náuseas	3
	Pancreatitis aguda	1
	Lengua inflamada	1
	Trastorno de la lengua	1
	Vómitos	2
	<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Abasia
Astenia		1
Extravasación en el lugar del catéter		2
Molestias en el pecho		2
Dolor de pecho		1
Escalofríos		2
Afección agravada		1
Progresión de la enfermedad		1
Recurrencia de la enfermedad		1



**Tabla 19. Eventos Adversos Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización en Pacientes Adultos (MedDRA versión 19.1)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos Serios N = 234
	Trastornos de la marcha	2
	Hipotermia	1
	Malestar general	1
	Edema	1
	Dolor	4
	Pirexia	3
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Cirrosis hepática	1
	Insuficiencia hepática	1
	Fibrosis hepática	2
	Esteatosis hepática	1
	Hepatomegalia	2
	Síndrome hepatorenal	1
	Ictericia	1
	Fibrosis portal	1
	Hipertensión portal	1
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	Trastorno autoinmunitario	1
	Hipersensibilidad	4
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Artritis infecciosa	1
	Ampolla infectada	1
	Celulitis estafilocócica	1
	Infección por virus de Chikungunya	1
	Infección por virus citomegálico	1
	Infección por flavivirus	1
	Gastroenteritis	1
	Influenza	1
	Infección viral por papiloma	1
	Fiebre escarlatina	1
	Septicemia	1
	Infección estreptocócica	1
	Infección del tracto urinario	1
	Infección de una herida	1
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales</b>	Omisión de la dosis del medicamento	1
	Caída	2
	Fractura	1
	Lesión en la cabeza	1
	Reacción relacionada con la infusión	8
	Lesión	1
	Fractura de extremidades inferiores	1
	Fractura de costilla	1
	Accidente de tránsito	2
	Hemorragia en una herida	1
	Fractura de muñeca	1
<b>Pruebas complementarias</b>	Disminución del potasio en sangre	1
	Diferencia de presión arterial en las extremidades	1
	Aumento de la presión arterial	2
	Aumento de la temperatura corporal	1
	Análisis de coagulación anormal	1
	Ecocardiograma anormal	1
	Disminución del hematocrito	1
	Disminución de la hemoglobina	1
	Frecuencia cardíaca anormal	1
	Disminución de la frecuencia cardíaca	1
	Aumento de la frecuencia cardíaca	1

**Tabla 19. Eventos Adversos Serios de Toda Causa en la Experiencia  
Poscomercialización en Pacientes Adultos (MedDRA versión 19.1)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos Serios N = 234
	Frecuencia cardiaca irregular	1
	Aumento de lipasa	1
	Disminución del recuento de plaquetas	2
	Disminución en la calidad de vida	1
	Aumento de troponina	1
	Aumento del recuento de glóbulos blancos	1
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Deshidratación	1
	Exceso de hierro	1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Artralgia	4
	Artropatía	1
	Trastornos óseos	5
	Dolor de huesos	5
	Protrusión del disco intervertebral	1
	Estenosis espinal lumbar	1
	Trastorno musculoesquelético	2
	Mialgia	1
	Osteoartritis	3
	Osteonecrosis	2
	Osteoporosis	2
	Dolor en las extremidades	1
	Lupus eritematoso sistémico	2
<b>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)</b>	Neoplasia benigna vesical	1
	Neoplasia vesical	1
	Hemangioma	1
	Neoplasia maligna de pulmón	1
	Nevus melanocítico	1
	Carcinoma de células escamosas de la piel	1
	Cáncer de tiroides	1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Coma	1
	Mareos	2
	Hipoestesia	1
	Pérdida de la conciencia	2
	Neuropatía periférica	1
	Temblores	1
<b>Embarazo, puerperio y afecciones perinatales</b>	Aborto retenido	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Depresión mayor	1
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Enfermedad renal crónica	1
	Nefrolitiasis	1
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>	Dolor pélvico	1
	Prolapso pélvico	1
	Prostatomegalia	1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	3
	Disnea	4
	Epistaxis	1
	Malestar bucofaríngeo	1
	Neumotórax	1
	Embolia pulmonar	1
	Trastorno respiratorio	1
	Irritación de la garganta	1
	Opresión de garganta	1
<b>Trastornos de la piel y del tejido</b>	Angioedema	1

**Tabla 19. Eventos Adversos Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización en Pacientes Adultos (MedDRA versión 19.1)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos Serios N = 234
subcutáneo	Ampolla	1
	Eritema	3
	Hiperhidrosis	1
	Inflamación facial	1
	Urticaria	3
Circunstancias sociales	Incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria	1
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Extracción de cálculos	1
Trastornos vasculares	Aneurisma	1
	Enfermedad obstructiva arterial	1
	Trombosis venosa profunda	1
	Rubefacción	1
	Hipertensión	5
	Hipotensión	2
	Fleboesclerosis	1
	Oclusión venosa	1

### 1.5.2.2. Eventos Adversos No Serios Poscomercialización

#### 1.5.2.2.1. Pacientes Pediátricos

Se ha informado un total de 40 EA no serios en la experiencia poscomercialización en 16 casos pediátricos (Tabla 20) (fecha de corte del 31 de diciembre de 2016). Los EA no serios poscomercialización más frecuentes incluyeron Problemas de administración del producto (8).

**Tabla 20. Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización Presentados en Sujetos Pediátricos (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos No Serios N = 40
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	1
	Hipoestesia oral	1
	Edema labial	1
	Náuseas	1
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Dolor de pecho	1
	Afección agravada	1
	Llanto	1
	Efecto incompleto del medicamento	1
	Ineficacia del medicamento	1
	Sensación de frío	1
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales	Exposición durante la lactancia	1
	Exposición materna durante el embarazo	1
	Uso en indicaciones no autorizadas	2
	Problema de administración del producto	8
Pruebas complementarias	Disminución del nivel de enzimas	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	1
	Dolor de espalda	2

**Tabla 20. Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización Presentados en Sujetos Pediátricos (versión 19.1 del MedDRA)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos No Serios N = 40
	Trastornos óseos	2
	Dolor en las extremidades	2
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	1
	Dolor de cabeza	1
	Somnolencia	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	1
	Estornudos	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	1
	Eritema	1
	Prurito	1
	Urticaria	1
Trastornos vasculares	Rubefacción	1

#### 1.5.2.2.2. Pacientes Adultos

Se ha informado un total de 477 EA no serios poscomercialización en 187 casos de adultos (Tabla 21) (fecha de corte del 31 de diciembre de 2016). Los EA no serios más frecuentes fueron los codificados en los TP de Fatiga (24), Dolor de cabeza (20), Exposición materna durante el embarazo (13), Mareos (12), Dolor abdominal (11), Dolor de huesos (10), Aumento de peso (10), Artralgia (9), Dolor en las extremidades (9), Prurito (9), Dolor (8), Dolor de espalda (7), Afección agravada (7), Náuseas (7), Diarrea (6), Congestión nasal (6), Problema de administración del producto (6), Disminución de peso (6), Ineficacia del medicamento (5), Eritema (5), Hipersensibilidad (5), Pirexia (5), Aumento de la ferritina sérica (5) y Urticaria (5).

**Tabla 21. Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización en Pacientes Adultos (MedDRA versión 19.1)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos No Serios N = 477
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	1
Trastornos cardíacos	Trastorno cardiovascular	1
	Palpitaciones	1
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oídos	2
	Prurito en el oído	1
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo	1
	Tumor en la tiroides	1
Trastornos Oculares	Prurito ocular	1
	Edema del párpado	2
	Prurito en los párpados	2
	Aumento del lagrimeo	2
	Miđriasis	1
	Visión borrosa	1
Trastornos gastrointestinales	Molestia abdominal	4
	Dolor abdominal	11

**Tabla 21. Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización en Pacientes Adultos (MedDRA versión 19.1)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos No Serios N = 477
	Dolor abdominal superior	4
	Fisura anal	1
	Labios agrietados	1
	Estreñimiento	1
	Diarrea	6
	Dispepsia	1
	Disfagia	1
	Trastorno gástrico	1
	Trastorno gastrointestinal	1
	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	3
	Hipoestesia oral	1
	Edema labial	1
	Hinchazón labial	1
	Náuseas	7
	Proctalgia	1
Prurito en la lengua	1	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	Astenia	4
	Molestias en el pecho	4
	Dolor de pecho	2
	Escalofríos	4
	Afección agravada	7
	Efecto incompleto del medicamento	4
	Ineficacia del medicamento	5
	Medicamento ineficaz contra indicación no aprobada	1
	Fatiga	24
	Sensación anormal	4
	Sensación de calor	2
	Hernia	1
	Inflamación	1
	Enfermedad seudogripal	4
	Frío en el lugar de la infusión	1
	Malestar en el lugar de la infusión	1
	Hipersensibilidad en el lugar de la infusión	1
	Dolor en el lugar de la infusión	2
	Cambio de color en el lugar de la inyección	1
	Malestar general	4
	Nódulo	2
	Dolor	8
	Inflamación periférica	2
	Afección preexistente mejorada	1
	Pirexia	5
	Aletargamiento	1
	Respuesta terapéutica inesperada	1
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	Disminución de la respuesta inmunitaria	1
	Hipersensibilidad	5
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Neumonía atípica	1
	Infección por virus de Chikungunya	1
	Cistitis	1
	Infección fúngica de la piel	2
	Influenza	3
	Nasofaringitis	3
Faringitis	1	

**Tabla 21. Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización en Pacientes Adultos (MedDRA versión 19.1)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos No Serios N = 477
	Sinusitis	1
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales</b>	Error en la administración del medicamento	2
	Error en la dispensación del medicamento	2
	Omisión de la dosis del medicamento	3
	Exposición durante el amamantamiento	2
	Exposición a través del padre	2
	Caída	1
	Exposición del feto durante el embarazo	2
	Cronograma inapropiado de administración del medicamento	2
	Administración de la Dosis Incorrecta	1
	Duración de administración del medicamento incorrecta	1
	Tasa de administración del medicamento incorrecta	1
	Reacción relacionada con la infusión	4
	Problema con el consumo intencional del producto	1
	Error en la receta del medicamento interceptado	1
	Lesión de extremidades	1
	Exposición materna durante el embarazo	13
	Exposición ocupacional al producto	1
	Uso en indicaciones no autorizadas	2
	Complicación de la lesión posoperatoria	1
	Problema de administración del producto	6
	Lesión en el tendón	1
	Dosis inferior	1
	Administración del medicamento incorrecto	1
Técnica incorrecta en el proceso de administración del producto	2	
<b>Pruebas complementarias</b>	Glucosa en sangre anormal	1
	Aumento en la presión arterial diastólica	1
	Aumento de la presión arterial	1
	Aumento de la temperatura corporal	2
	Cristales presentes en la orina	1
	Disminución de la hemoglobina	2
	Aumento de la frecuencia cardíaca	1
	Prueba de Helicobacter positiva	1
	Aumento de la prueba de función hepática	1
	Disminución del recuento de plaquetas	3
	Aumento de la ferritina sérica	5
	Disminución de peso	6
	Aumento de peso	10
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito	4
	Hipofagia	1
	Sobrepeso	1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Artralgia	9
	Artropatía	3
	Dolor de espalda	7
	Dolor de huesos	10
	Contractura muscular	1

**Tabla 21. Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización en Pacientes Adultos (MedDRA versión 19.1)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos No Serios N = 477
	Espasmos musculares	1
	Debilidad muscular	1
	Dolor musculoesquelético de pecho	1
	Molestia musculoesquelética	1
	Dolor musculoesquelético	1
	Rigidez musculoesquelética	1
	Mialgia	1
	Dolor de cuello	1
	Osteoartritis	1
	Osteopenia	3
	Osteoporosis	2
	Dolor en las extremidades	9
	Dolor de mandíbula	2
	Trastorno vertebral	1
	Dolor espinal	1
	Tendinitis	1
Lesión en las vértebras	1	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Ageusia	1
	Mareos	12
	Malestar en la cabeza	1
	Dolor de cabeza	20
	Hipoestesia	2
	Letargo	1
	Deterioro de la memoria	2
	Migraña	1
	Neuropatía periférica	1
	Parestesia	2
	Somnolencia	2
	Temblores	1
	<b>Problemas del producto</b>	Depósito del producto
Problema de calidad del producto		3
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Estado depresivo	2
	Depresión	1
	Desorientación	1
	Miedo a los espacios cerrados	1
	Insomnio	4
	Pérdida de la libido	1
	Insomnio medio	1
	Inquietud	1
	Gritos	1
	Estrés	2
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Disuria	1
	Polaquiuria	1
	Dolor renal	1
<b>Trastornos del aparato reproductor y de las mamas</b>	Eritema perineal	1
	Prostatomegalia	1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	3
	Disfonía	1
	Disnea	1
	Epistaxis	2
	Congestión nasal	6
	Dolor bucofaríngeo	2
	Tos productiva	1
	Rinorrea	1

**Tabla 21. Eventos Adversos No Serios de Toda Causa en la Experiencia Poscomercialización en Pacientes Adultos (MedDRA versión 19.1)**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Cantidad de Eventos Adversos No Serios N = 477
	Congestión del seno nasal	1
	Trastorno sinusal	1
	Estornudos	4
	Irritación de la garganta	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	2
	Transpiración fría	1
	Dermatitis alérgica	1
	Sequedad cutánea	1
	Eritema	5
	Hiperhidrosis	3
	Sudores nocturnos	1
	Onicoclasia	1
	Prurito	9
	Erupción	4
	Erupción eritematosa	1
	Erupción papular	1
	Erupción prurítica	1
	Placa cutánea	1
	Arrugas en la piel	1
Urticaria	5	
Circunstancias sociales	Incumplimiento del tratamiento	2
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Extracción de muelas del juicio	1
Trastornos vasculares	Rubefacción	4
	Hematoma	1
	Hipotensión	1

### 1.5.2.3. Muertes Posteriores a la Comercialización

Hasta el 31 de diciembre de 2016, se ha informado en la base de datos de seguridad un total de 4 casos poscomercialización con resultado de muerte.

- La primera paciente (2015106937) era una mujer de 71 años de edad, quien murió debido a una caída.
- El segundo paciente (2015257987) era un hombre de 35 años de edad, quien murió debido a insuficiencia hepática y septicemia.
- El tercer paciente (2015413779) era un hombre de edad no especificada, quien murió debido a pérdida de la conciencia y dolor abdominal.
- El cuarto paciente (2016422013) era un hombre de 72 años de edad, quien murió debido a una neoplasia maligna de pulmón.

### 1.5.2.4. Embarazos en la Experiencia Poscomercialización

Durante el periodo de informes, se informó un total de 19 embarazos únicos correspondientes a la administración poscomercialización (fecha de corte del 31 de diciembre de 2016). El desenlace del feto se informó como desconocido en 15 casos, normal en 3 casos y en 1 caso, la paciente se realizó un aborto.



### 1.5.3. Inquietudes de Seguridad Recientemente Identificadas desde el Último Plan de Gestión de Riesgos (RPM) Presentado

Desde la versión 5.0 del RMP, en general, el perfil de datos poscomercialización es similar al de los datos de adultos y de pacientes pediátricos observados en los ensayos clínicos. Sin embargo, las actividades de detección de señales poscomercialización han generado la incorporación de angioedema a las reacciones adversas al medicamento en la información de seguridad primaria del producto. El angioedema se incluye entre los posibles síntomas en la inquietud de seguridad importante identificada sobre la hipersensibilidad. Consulte la información detallada en la [Sección 1.5.1](#) y en la [Sección 1.5.2](#).

Desde la versión 5.0 del RMP con un DLP del 31 de diciembre de 2015, no ha habido más ensayos clínicos completados sobre taliglucerasa alfa. La Tabla 22 presenta datos de ensayos clínicos hasta el 31 de diciembre de 2015. En general, el perfil de los EA de toda causa más frecuentes en pacientes pediátricos (>25% de los pacientes) fue similar al de los EA de toda causa más frecuentes observados en pacientes adultos (>10% de los pacientes). Sin embargo, hubo una mayor incidencia de Dolor abdominal (31,3%), Tos (25,0%), Diarrea (25,0%), Dolor de cabeza (31,3%), Nasofaringitis (31,3%), Dolor en las extremidades (31,3%), Pirexia (12,5%), Infección de las vías respiratorias superiores (31,3%) y Vómitos (37,5%) en pacientes pediátricos, en comparación con la incidencia (11,2%, 16,4%, 11,2%, 25,0%, 26,7%, 16,4%, 12,1%, 19,8% y 7,8%, respectivamente) en pacientes adultos (Tabla 22). Por el contrario, en los pacientes adultos, los EA de toda causa más frecuentes que se observaron con mayor frecuencia que en los pacientes pediátricos fueron Artralgia, Dolor de espalda, Fatiga y Dolor bucofaríngeo. Por lo tanto, se considera que el Dolor abdominal, la Tos, la Diarrea, el Dolor de cabeza, la Nasofaringitis, el Dolor en las extremidades, la Infección de las vías respiratorias superiores y los Vómitos son eventos adversos observados con mayor frecuencia en los sujetos pediátricos.

**Tabla 22. Cantidad de Sujetos Adultos con Eventos Adversos de Toda Causa ( $\geq 10\%$ ) y Sujetos Pediátricos con Eventos Adversos de Toda Causa ( $\geq 25\%$ ) por Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente de la versión 15.0 del MedDRA en los Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Sujetos Adultos N=116	Sujetos Pediátricos N=16
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal <sup>a</sup>	13 (11,2%)	5 (31,3%)
	Diarrea	13 (11,2%)	4 (25,0%)
	Vómitos	9 (7,8%)	6 (37,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Fatiga	16 (13,8%)	0 (0,0%)
	Pirexia	14 (12,1%)	2 (12,5%)
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	31 (26,7%)	5 (31,3%)
	Infección de las vías respiratorias superiores	23 (19,8%)	5 (31,3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	31 (26,7%)	2 (12,5%)
	Dolor de espalda	16 (13,8%)	0 (0,0%)
	Dolor en las extremidades	19 (16,4%)	5 (31,3%)
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	29 (25,0%)	5 (31,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	19 (16,4%)	4 (25,0%)
	Dolor bucofaríngeo	15 (12,9%)	0 (0,0%)

**Tabla 22. Cantidad de Sujetos Adultos con Eventos Adversos de Toda Causa ( $\geq 10\%$ ) y Sujetos Pediátricos con Eventos Adversos de Toda Causa ( $\geq 25\%$ ) por Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente de la versión 15.0 del MedDRA en los Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Sujetos Adultos N=116	Sujetos Pediátricos N=16
--------------------------------------	--------------------	-----------------------	--------------------------

a. Incluye Dolor abdominal, Dolor abdominal inferior y Dolor abdominal superior  
Se incluyen los Estudios: PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007.

SCSB3030038a\_tab2

#### 1.5.4. Detalles de Riesgos Identificados y Potenciales Importantes

Para los datos de seguridad integrados que se presentan en este RMP, se utilizó el Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA). Los datos incluidos se encuentran respaldados por la base de datos de seguridad, en la cual se utilizó la versión 19.1 del MedDRA y por la base de datos clínica, en la cual se utilizaron las versiones 15.0 y 16.0 del MedDRA. La base de datos de seguridad incluye casos serios y no serios de la experiencia poscomercialización y del programa de uso compasivo, además de casos serios de estudios clínicos. La base de datos clínica incluye casos serios y no serios del programa clínico.

Los siguientes riesgos identificados y potenciales se revisan periódicamente como parte del programa de farmacovigilancia de rutina en curso de taliglucerasa alfa. Los riesgos a tener en cuenta en la gestión de riesgos de taliglucerasa alfa son los eventos de hipersensibilidad, otras reacciones relacionadas con la infusión, la inmunogenicidad, la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada y las enzimas hepáticas elevadas.

##### 1.5.4.1. Inquietud de Seguridad Identificada Importante: Hipersensibilidad

###### 1.5.4.1.1. Términos del MedDRA

###### 1.5.4.1.1.1. Base de Datos de Seguridad (versión 19.1 del MedDRA)

Se utilizaron las siguientes afecciones para identificar eventos de hipersensibilidad de la base de datos de seguridad con el uso del MedDRA (versión 19.1):

Consulta Estandarizada al MedDRA (SMQ, por sus siglas en inglés) sobre Hipersensibilidad (limitada) y TP del MedDRA: Anemia hemolítica autoinmunitaria, Anticuerpo antimembrana basal del glomérulo, Induración en el lugar de la aplicación, Artritis, Artritis reactiva, Erupción medicamentosa, Eczema dishidrótico, Eritema indurado, Erupción fija, Glomerulonefritis, Síndrome de Goodpasture, Granulocitopenia, Granuloma, Anemia hemolítica, Aumento de inmunoglobulinas, Induración, Induración en el lugar de la infusión, Masa en el lugar de la infusión, Induración en el lugar de la inyección, Nódulo en el lugar de la inyección, Vasculitis por lupus, Monoartritis, Penfigoide, Pénfigo, Poliarteritis nodosa, Poliarteritis, Prurito, Vasculitis pulmonar, Erupción papular, Arteritis renal, Artritis seronegativa, Induración cutánea, Artritis por lupus eritematoso sistémico (LES), Trombocitopenia.

#### **1.5.4.1.1.2. Base de Datos Clínica (versión 15.0 del MedDRA)**

Se utilizaron las siguientes afecciones para identificar eventos de hipersensibilidad de la base de datos clínica con el uso del MedDRA (versión 15.0):

SMQ sobre Reacción anafiláctica (limitada), SMQ sobre Choque anafiláctico (limitada), SMQ sobre Angioedema (limitada), SMQ sobre Choque séptico tóxico (limitada), SMQ sobre Asma/Broncoespasmo (limitada) y TP del MedDRA de la SMQ de la versión 16.0 del MedDRA sobre Hipersensibilidad (limitada) y Términos Preferentes del MedDRA de Hipersensibilidad en el lugar de la aplicación, Prurito, Anemia hemolítica autoinmunitaria, Anticuerpo antimembrana basal del glomérulo, Induración en el lugar de la aplicación, Artritis, Artritis reactiva, Trombocitopenia autoinmunitaria, Erupción medicamentosa, Eczema dishidrótico, Eritema indurado, Glomerulonefritis, Síndrome de Goodpasture, Granulocitopenia, Granuloma, Anemia hemolítica, Aumento de inmunoglobulinas, Induración, Induración en el lugar de la infusión, Masa en el lugar de la infusión, Induración en el lugar de la inyección, Nódulo en el lugar de la inyección, Vasculitis por lupus, Monoartritis, Penfigoide, Pénfigo, Poliarteritis nodosa, Poliarteritis, Vasculitis pulmonar, Erupción papular, Arteritis renal, Artritis seronegativa, Induración cutánea, Artritis por lupus eritematoso sistémico (LES), Trombocitopenia.

#### **1.5.4.1.2. Descripción, Gravedad/Resultados y Frecuencia**

Los eventos adversos más importantes que se previeron con respecto a la clase de producto a la que pertenece taliglucerasa alfa se relacionaron con el desarrollo de las reacciones de hipersensibilidad, que ya se han descrito para Cerezyme<sup>®</sup> (imiglucerasa) y VPRIV<sup>®</sup> (velaglucerasa). El potencial para las reacciones de hipersensibilidad asociadas con taliglucerasa alfa se evaluó en los ensayos clínicos a través de un monitoreo cuidadoso del paciente en busca de signos y síntomas y mediante el monitoreo del desarrollo de los anticuerpos antitaliglucerasa alfa.

##### **1.5.4.1.2.1. Datos sobre Hipersensibilidad de la Base de Datos de Seguridad (versión 19.1 de MedDRA)**

En el Programa Clínico, en la base de datos de seguridad (2010140787, Estudio PB-06-003) hubo 1 informe serio de una paciente de sexo femenino de 25 años de edad que presentó una trombocitopenia autoinmunitaria, que se consideró no relacionada con taliglucerasa alfa.

En el Programa de Uso Compasivo, hubo un total de 41 casos de Hipersensibilidad con 126 eventos informados en la base de datos de seguridad, 70 de los cuales se consideraron eventos de hipersensibilidad. Los 70 eventos de hipersensibilidad informados incluyeron Hipersensibilidad (18; 25,7%), Urticaria (14; 20,0%), Prurito (9; 12,9%), Reacción anafiláctica (3; 4,3%), Reacción anafilactoide (3; 4,3%), Angioedema (3; 4,3%), Broncoespasmo (3; 4,3%), Edema del párpado (3; 4,3%), Erupción, (3; 4,3%), Choque anafiláctico (2; 2,9%), Edema del labio (2; 2,9%), Edema conjuntival (1; 1,4%), Inflamación de los ojos (1; 1,4%), Edema de la laringe (1; 1,4%), Edema en la boca (1; 1,4%), Erupción prurítica (1; 1,4%), Inflamación del rostro (1; 1,4%) e Hipersensibilidad de Tipo I (1; 1,4%). Además, 44 casos de hipersensibilidad se consideraron serios.

En el Programa Poscomercialización, hubo un total de 232 casos de Hipersensibilidad y se informaron 301 eventos en la base de datos de seguridad, 53 de los cuales se consideraron

eventos de hipersensibilidad. Los 53 eventos de hipersensibilidad informados incluyen Prurito (11; 20,8%), Urticaria (11; 20,8%), Hipersensibilidad (9; 17,0%), Erupción (4; 7,5%), Edema del párpado (3; 5,7%), Edema labial (2; 3,8%), Lupus eritematoso sistémico (2; 3,8%), Angioedema (1; 1,9%), Dermatitis alérgica (1; 1,9%), Púrpura trombocitopénica inmunitaria (1; 1,9%), Hipersensibilidad en el lugar de la infusión (1; 1,9%), Inflamación del labio (1; 1,9%), Erupción eritematosa (1; 1,9%), Erupción papular (1; 1,9%), Erupción prurítica (1; 1,9%), Inflamación facial (1; 1,9%), Inflamación de la lengua (1; 1,9%) y Trombocitopenia (1; 1,9%). Además, 18 casos de hipersensibilidad se consideraron serios.

#### 1.5.4.1.2.2. Datos sobre Hipersensibilidad de la Base de Datos Clínica (versión 15.0 de MedDRA)

Se informaron 48 EA de hipersensibilidad de toda causa en la base de datos clínica (N = 132; Tabla 23). Los más frecuentemente informados fueron Prurito (8,3%), Erupción (6,1%) e Hipersensibilidad (3,8%).

**Tabla 23. Cantidad de Sujetos con Eventos Adversos de Hipersensibilidad de Toda Causa por Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente de la versión 15.0 del MedDRA en los Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Términos Preferentes	Global N = 132
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia autoinmunitaria	1 (0,8%)
Trastornos oculares	Edema ocular	1 (0,8%)
	Inflamación ocular	1 (0,8%)
	Edema periorbital	1 (0,8%)
	Edema escleral	1 (0,8%)
Trastornos gastrointestinales	Hinchazón labial	1 (0,8%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema facial	1 (0,8%)
	Erupción en el lugar de la infusión	1 (0,8%)
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	5 (3,8%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artritis	3 (2,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Rinitis alérgica	1 (0,8%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema	1 (0,8%)
	Dermatitis	1 (0,8%)
	Dermatitis de contacto	3 (2,3%)
	Erupción medicamentosa	1 (0,8%)
	Dishidrosis	1 (0,8%)
	Prurito	11 (8,3%)
	Erupción	8 (6,1%)
	Erupción macular	2 (1,5%)
	Erupción maculopapular	1 (0,8%)
	Erupción prurítica	2 (1,5%)

SCSB3030038a\_tab3

Se incluyen los Estudios: PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007.

#### 1.5.4.1.3. Antecedentes de Incidencia/Prevalencia

Consulte la [Sección 1.7.2.](#)

#### **1.5.4.1.4. Grupos de Riesgo o Factores de Riesgo**

Como ocurre con cualquier producto de proteína intravenoso, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes con anticuerpos a las proteínas terapéuticas pueden tener mayor riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad. Los factores de riesgo identificables para las reacciones de hipersensibilidad incluyen: grupo de edad adulta, sexo femenino, enfermedades concurrentes como el VIH u otras infecciones virales y sensibilidad previa a los medicamentos relacionada con el medicamento de interés. El tratamiento con taliglucerasa alfa debe tener un acercamiento cuidadoso en los pacientes que han mostrado síntomas de hipersensibilidad al producto o a otras enzimas GCD.

#### **1.5.4.1.5. Mecanismos Potenciales, Prevención y Efecto Potencial en la Salud Pública**

Los eventos de hipersensibilidad son reacciones adversas producidas por el sistema inmunitario que se han asociado con los productos de proteínas terapéuticos (incluidas otras TRE).

Los sujetos que han presentado hipersensibilidad por lo general se pueden manejar satisfactoriamente y continúan su tratamiento con una tasa de infusión más lenta, con medicamentos (a nivel preventivo o terapéutico) tales como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides, y/o con la interrupción y la reanudación del tratamiento con una tasa de infusión disminuida. En casos severos, se puede considerar la realización de una transfusión o plasmaféresis, así como también un monitoreo del paciente hospitalizado.<sup>2</sup>

#### **1.5.4.1.6. Fuente de Evidencia**

Informes del estudio clínico para los Estudios PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007.

### **1.5.4.2. Inquietud de Seguridad Identificada Importante: Otras Reacciones Relacionadas con la Infusión**

#### **1.5.4.2.1. Términos del MedDRA**

No se han identificado términos del MedDRA; sin embargo, otras reacciones relacionadas con la infusión están basadas en eventos observados  $\leq 1$  día (24 horas) desde la infusión con taliglucerasa alfa.

#### **1.5.4.2.2. Descripción, Gravedad/Resultados y Frecuencia**

##### **1.5.4.2.2.1. Base de Datos de Seguridad – Periodo de Latencia $\leq 1$ Día**

En el Programa Clínico, se informó 1 otra reacción seria relacionada con la infusión (2011007031) en la base de datos de seguridad. Esto fue para un paciente de 8 años de edad que presentó inflamación gastrointestinal. El Sujeto 11-5005 del Estudio PB-06-005 presentó el EA serio relacionado con el tratamiento de inflamación gastrointestinal. Luego de recibir 35 mL del medicamento del estudio, se interrumpió el tratamiento. Se le administró ondansetrón antiemético (2 mg) por vía sublingual y se reinició y completó la infusión. El investigador ingresó al sujeto a la unidad pediátrica para observación y rehidratación durante la noche. El sujeto se estabilizó, los síntomas se resolvieron y se le dio el alta a la mañana siguiente. Se presentaron reacciones adicionales relacionadas con la infusión durante la segunda y la tercera infusión. El paciente ahora tratado con dosis preventivas de loratadina

completó el estudio y continuó el tratamiento en el Estudio de extensión PB-06-006 sin recurrencia del evento.

En el Programa de Uso Compasivo, ha habido 17 casos adicionales relacionados con la infusión con otros 75 eventos relacionados con la infusión. Los otros 75 eventos relacionados con la infusión informados incluyen Hipersensibilidad (7; 9,3%), Prurito (4; 5,3%), Urticaria (4; 5,3%), Dolor abdominal superior (3; 4,0%), Reacción anafilactoide (3; 4,0%), Tos (3; 4,0%), Vómitos (3; 4,0%), Dolor abdominal (2; 2,7%), Angioedema (2; 2,7%), Disnea (2; 2,7%), Sensación anormal (2; 2,7%), Dolor de cabeza (2; 2,7%), Náuseas (2; 2,7%), Erupción (2; 2,7%), Reacción anafiláctica (1; 1,3%), Choque anafiláctico (1; 1,3%), Ansiedad (1; 1,3%), Broncoespasmo (1; 1,3%), Cianosis (1; 1,3%), Estado depresivo (1; 1,3%), Mareos (1; 1,3%), Prurito en el oído (1; 1,3%), Eritema (1; 1,3%), Exposición durante la lactancia (1; 1,3%), Fatiga (1; 1,3%), Sensación de calor (1; 1,3%), Rubefacción (1; 1,3%), Aumento de la frecuencia cardíaca (1; 1,3%), Hiperhidrosis (1; 1,3%), Reacción relacionada con la infusión (1; 1,3%), Dolor en el lugar de la infusión (1; 1,3%), Parestesia en el lugar de la infusión (1; 1,3%), Edema labial (1; 1,3%), Malestar general (1; 1,3%), Debilidad muscular (1; 1,3%), Odinofagia (1; 1,3%), Dolor bucofaríngeo (1; 1,3%), Disminución de la saturación de oxígeno (1; 1,3%), Pápula (1; 1,3%), Frialdad periférica (1; 1,3%), Pirexia (1; 1,3%), Erupción prurítica (1; 1,3%), Hipersecreción salival (1; 1,3%), Somnolencia (1; 1,3%), Sensación de sofoco (1; 1,3%), Inflamación facial (1; 1,3%), Amigdalitis (1; 1,3%) e Hipersensibilidad de tipo I (1; 1,3%). Además, 50 eventos adicionales relacionados con la infusión se evaluaron como serios.

En la experiencia Poscomercialización, ha habido otros 33 casos relacionados con la infusión con 185 eventos, de los cuales 121 se consideraron como otros eventos relacionados con la infusión. Veintiocho de los 121 eventos se evaluaron como serios. Los otros eventos relacionados con la infusión que se informaron incluyen Urticaria (8; 6,6%), Náuseas (7; 5,8%), Dolor abdominal (6; 5,0%), Mareos (6; 5,0%), Dolor de cabeza (6; 5,0%), Dolor de espalda (4; 3,3%), Estornudos (4; 3,3%), Dolor abdominal superior (3; 2,5%), Artralgia (3; 2,5%), Tos (3; 2,5%), Eritema (3; 2,5%), Fatiga (3; 2,5%), Hipertensión (3; 2,5%), Problema de administración del producto (3; 2,5%), Dolor de huesos (2; 1,7%), Asfixia (2; 1,7%), Disnea (2; 1,7%), Rubefacción (2; 1,7%), Congestión nasal (2; 1,7%), Uso en indicaciones no autorizadas (2; 1,7%), Dolor en las extremidades (2; 1,7%), Dolor de mandíbula (2; 1,7%), Prurito (2; 1,7%), Somnolencia (2; 1,7%), Molestia abdominal (1; 0,8%), Alopecia (1; 0,8%), Diferencia de presión arterial en las extremidades (1; 0,8%), Molestia en el pecho (1; 0,8%), Escalofríos (1; 0,8%), Afección agravada (1; 0,8%), Ineficacia del medicamento (1; 0,8%), Prurito en el oído (1; 0,8%), Prurito ocular (1; 0,8%), Molestia en la cabeza (1; 0,8%), Hiperhidrosis (1; 0,8%), Hipoestesia oral (1; 0,8%), Hipotensión (1; 0,8%), Influenza (1; 0,8%), Enfermedad seudogripal (1; 0,8%), Reacción relacionada con la infusión (1; 0,8%), Hipersensibilidad en el lugar de la infusión (1; 0,8%), Aumento del lagrimeo (1; 0,8%), Edema labial (1; 0,8%), Malestar general (1; 0,8%), Exposición materna durante el embarazo (1; 0,8%), Contractura muscular (1; 0,8%), Espasmos musculares (1; 0,8%), Molestia musculoesquelética (1; 0,8%), Nasofaringitis (1; 0,8%), Edema (1; 0,8%), Sobrepeso (1; 0,8%), Palpitaciones (1; 0,8%), Erupción (1; 0,8%), Dolor renal (1; 0,8%), Inquietud (1; 0,8%), Congestión sinusal (1; 0,8%), Placa cutánea (1; 0,8%), Lengua inflamada (1; 0,8%), Irritación de la garganta (1; 0,8%), Opresión de garganta (1; 0,8%), Trastorno de la lengua (1; 0,8%), Vómitos (1; 0,8%) y Aumento de peso (1; 0,8%).

**1.5.4.2.2.2. Base de Datos Clínica (versión 15.0 del MedDRA)**

En cada infusión de taliglucerasa alfa, se le pidió al investigador que anotara si se producía un EA de cualquier tipo durante o después de la infusión.

No se observaron otras reacciones relacionadas con la infusión durante el estudio de Fase 1 en voluntarios sanos (P-01-2005).

En general, el 39,4% de los sujetos presentó EA durante la infusión o en el plazo de 2 horas después de la finalización de la infusión, y el 68,2% de los sujetos presentó EA entre las 2 y 24 horas después de la finalización de la infusión. Los eventos más comunes ( $\geq 3,0\%$ ) que se presentaron durante la infusión o en el plazo de 24 horas después de la finalización de la infusión, o que en general se presentaron durante la infusión o en el plazo de 24 horas después de la finalización de la infusión, independientemente de la causa informada por el investigador, fueron Dolor abdominal, Artralgia, Diarrea, Eritema, Fatiga, Rubefacción, Hematuria, Dolor de cabeza, Reacción relacionada con la infusión, Dolor en el lugar de la infusión, Insomnio, Hipersensibilidad, Linfadenopatía, Náuseas, Edema periférico, Dolor en las extremidades, Parestesia, Prurito, Pirexia, Rinorrea, Estornudos, Irritación de la garganta y Vómitos. Se evaluó la asociación temporal de los EA de toda causa durante la infusión con taliglucerasa alfa con el fin de determinar el perfil de otras reacciones relacionadas con la infusión con aparición en el plazo de 2 horas después de la infusión, 2 a 24 horas después de la infusión y en general, según se muestra en la Tabla 24 a continuación.

**Tabla 24. Cantidad de Sujetos por Categoría de Tiempo con Eventos Adversos de Toda Causa de Frecuencia Común ( $\geq 1\%$ ) por Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente de la versión 15.0 del MedDRA en los Estudios Clínicos B-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Producidos durante la infusión o en el plazo de las 2 horas después de finalizar la infusión	Producidos entre 2 y 24 horas después de finalizar la infusión	Global Producidos durante la infusión o en el plazo de las 24 horas después de finalizar la infusión
		N = 132	N = 132	N = 132
	Cantidad de pacientes %	52 (39,4%)	90 (68,2%)	106 (80,3%)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Linfadenopatía	0 (0,0%)	4 (3,0%)	4 (3,0%)
<b>Trastornos cardiacos</b>	Palpitaciones	2 (1,5%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
<b>Trastornos oculares</b>	Prurito ocular	3 (2,3%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
	Aumento del lagrimeo	2 (1,5%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Dolor abdominal	3 (2,3%)	5 (3,8%)	8 (6,1%)
	Estreñimiento	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Diarrea	0 (0,0%)	4 (3,0%)	4 (3,0%)
	Dispepsia	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
	Náuseas	5 (3,8%)	2 (1,5%)	7 (5,3%)
	Vómitos	2 (1,5%)	5 (3,8%)	7 (5,3%)
<b>Trastornos generales y</b>	Molestias en el pecho	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)
	Dolor de pecho	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)

**Tabla 24. Cantidad de Sujetos por Categoría de Tiempo con Eventos Adversos de Toda Causa de Frecuencia Común ( $\geq 1\%$ ) por Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente de la versión 15.0 del MedDRA en los Estudios Clínicos B-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Producidos durante la infusión o en el plazo de las 2 horas después de finalizar la infusión	Producidos entre 2 y 24 horas después de finalizar la infusión	Global Producidos durante la infusión o en el plazo de las 24 horas después de finalizar la infusión
<b>alteraciones en el lugar de la administración</b>	Fatiga	0 (0,0%)	7 (5,3%)	7 (5,3%)
	Sensación de calor	2 (1,5%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Extravasación en el lugar de la infusión	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)
	Dolor en el lugar de la infusión	2 (1,5%)	2 (1,5%)	4 (3,0%)
	Inflamación local	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
	Edema periférico	0 (0,0%)	6 (4,5%)	6 (4,5%)
	Dolor	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)
	Pirexia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	6 (4,5%)
	Dolor en el lugar de punción del vaso	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,8%)
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	Hipersensibilidad	5 (3,8%)	0 (0,0%)	5 (3,8%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección fúngica	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Gastroenteritis	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Influenza	0 (0,0%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)
	Nasofaringitis	0 (0,0%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)
	Infección de las vías respiratorias	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Infección de las vías respiratorias superiores	0 (0,0%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)
	Infección del tracto urinario	0 (0,0%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)
<b>Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales</b>	Reacción relacionada con la infusión	6 (4,5%)	7 (5,3%)	13 (9,8%)
<b>Pruebas complementarias</b>	Aumento de la alanina aminotransferasa	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Aumento de la glucosa en sangre	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
	Sangre presente en orina	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
	Proteína presente en la orina	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
	Aumento de peso	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hiper glucemia	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Hiperlipidemia	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Hipertrigliceridemia	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Obesidad	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Falta de vitamina D	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Artralgia	2 (1,5%)	10 (7,6%)	12 (9,1%)



**Tabla 24. Cantidad de Sujetos por Categoría de Tiempo con Eventos Adversos de Toda Causa de Frecuencia Común ( $\geq 1\%$ ) por Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente de la versión 15.0 del MedDRA en los Estudios Clínicos B-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	Producidos durante la infusión o en el plazo de las 2 horas después de finalizar la infusión	Producidos entre 2 y 24 horas después de finalizar la infusión	Global Producidos durante la infusión o en el plazo de las 24 horas después de finalizar la infusión
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Artritis	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Dolor de espalda	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
	Espasmos musculares	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)
	Osteoartritis	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Dolor en las extremidades	0 (0,0%)	6 (4,5%)	6 (4,5%)
<b>Trastorno del sistema nervioso</b>	Mareos	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (2,3%)
	Dolor de cabeza	6 (4,5%)	9 (6,8%)	15 (11,4%)
	Hipoestesia	2 (1,5%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)
	Neuropatía periférica	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Parestesia	1 (0,8%)	3 (2,3%)	4 (3,0%)
	Síncope	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
	Temblores	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
<b>Trastorno psiquiátrico</b>	Depresión	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Insomnio	0 (0,0%)	4 (3,0%)	4 (3,0%)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Hematuria	0 (0,0%)	4 (3,0%)	4 (3,0%)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
	Hipertensión pulmonar	0 (0,0%)	3 (2,3%)	3 (2,3%)
	Rinorrea	3 (2,3%)	1 (0,8%)	4 (3,0%)
	Estornudos	3 (2,3%)	1 (0,8%)	4 (3,0%)
	Irritación de la garganta	2 (1,5%)	2 (1,5%)	4 (3,0%)
	Dermatitis de contacto	1 (0,8%)	2 (1,5%)	3 (2,3%)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Equimosis	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Eritema	3 (2,3%)	2 (1,5%)	5 (3,8%)
	Prurito	4 (3,0%)	6 (4,5%)	10 (7,6%)
	Erupción	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
	Erupción macular	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
	Irritación de la piel	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (1,5%)
<b>Trastornos vasculares</b>	Rubefacción	4 (3,0%)	1 (0,8%)	5 (3,8%)
	Hipertensión	1 (0,8%)	2 (1,5%)	3 (2,3%)

Scsb3030038a\_tab4

Fuente: PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004 PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007.

### 1.5.4.2.3. Antecedentes de Incidencia/Prevalencia

Consulte la [Sección 1.7.2.](#)

#### **1.5.4.2.4. Grupos de Riesgo o Factores de Riesgo**

Los pacientes con anticuerpos a las proteínas terapéuticas pueden tener mayor riesgo de presentar otras reacciones relacionadas con la infusión. Como ocurre con cualquier producto de proteína intravenoso, son posibles las reacciones relacionadas con la infusión.

Habitualmente, los pacientes que presentan reacciones relacionadas con la infusión pueden manejarse satisfactoriamente y continúan con el tratamiento.

#### **1.5.4.2.5. Mecanismos Potenciales, Prevención y Efecto Potencial en la Salud Pública**

Las reacciones relacionadas con la infusión se pueden definir como cualquier signo o síntoma presente en los pacientes durante la infusión de los agentes farmacológicos o biológicos o cualquier evento que se produzca en el primer día de administración del medicamento. No se comprende completamente la fisiopatología de las reacciones relacionadas con la infusión de agentes terapéuticos. Una hipótesis es que las reacciones relacionadas con la infusión son reacciones de Hipersensibilidad Tipo I, mediadas por la Inmunoglobulina E (IgE). Sin embargo, muchas reacciones relacionadas con la infusión se presentan en la primera infusión del reactivo o al comienzo de la infusión.<sup>3</sup> Los pacientes que presentan otras reacciones relacionadas con la infusión por lo general se pueden manejar satisfactoriamente y continúan su tratamiento con una tasa de infusión más lenta, con medicamentos (a nivel preventivo o terapéutico) como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides, y/o con la interrupción y la reanudación del tratamiento con una tasa de infusión disminuida.

#### **1.5.4.2.6. Fuente de Evidencia**

Informes del estudio clínico para los Estudios PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007.

### **1.5.4.3. Inquietud de Seguridad Potencial e Importante: Inmunogenicidad**

#### **1.5.4.3.1. Términos del MedDRA**

Términos preferentes en el MedDRA (versión 19.1): Prueba de anticuerpos anormal, Prueba de anticuerpos positiva, Inmunoglobulina G en sangre, Presencia del anticuerpo específico para el medicamento, Prueba de inmunología anormal, Anticuerpos no neutralizantes positivos, Inmunoglobulina E en sangre anormal, Aumento de inmunoglobulina E en sangre, Inmunoglobulina G en sangre anormal, Disminución de inmunoglobulina G en sangre, Anticuerpos inhibidores, Anticuerpos neutralizantes y anticuerpos neutralizantes positivos.

#### **1.5.4.3.2. Descripción, Gravedad/Resultados y Frecuencia**

Tanto en los estudios de Fase 1 como en los de Fase 3 se evaluó la inmunogenicidad potencial de taliglucerasa alfa, con el fin de permitir la detección de los anticuerpos anti-taliglucerasa alfa que pueden afectar la Farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés), la Farmacodinamia y el perfil de seguridad de taliglucerasa alfa, incluidas las reacciones de hipersensibilidad. La validación de los ensayos utilizados se describe en los siguientes informes de validación:

- Inmunoglobulina G (IgG) - MBR09-153, MBR11-184, MBR11-184, modificación 1 y 70-66-021/R.

- Inmunoglobulina E (IgE) - MBR07-378, MBR11-185.1 y PCL-10-005/R
- Anticuerpo neutralizante – 70-66-008R y 70-66-010R

La determinación de la potencial actividad neutralizante de los anticuerpos también es importante ya que, si se identifica, puede afectar en la eficacia de la TRE.

#### **1.5.4.3.2.1. Base de Datos de Seguridad (versión 19.1 del MedDRA)**

Con base en la revisión de los Términos Preferentes de la versión 19.1 del MedDRA, no se han informado casos de inmunogenicidad en el Programa del Estudio Clínico, en el Programa de Uso Compasivo ni de Poscomercialización en la base de datos de seguridad.

#### **1.5.4.3.2.2. Base de Datos Clínica**

Se evaluó la inmunogenicidad de taliglucerasa alfa en pacientes sin tratamiento previo o tratados previamente en los estudios clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-005 y PB-06-006. El análisis del anticuerpo IgG de la antitaliglucerasa alfa se ha realizado con muestras de 74 pacientes en el estudio clínico. De los 74 sujetos, 27 (36,5%) presentaron anticuerpos anti-taliglucerasa inducidos por el tratamiento (25 sujetos adultos y 2 sujetos pediátricos).

Se evaluó el efecto del estado de la inmunogenicidad en la seguridad clínica de taliglucerasa alfa con respecto a las reacciones de Toda Causa Emergentes del Tratamiento y a las reacciones Relacionadas con el Tratamiento Emergentes del Tratamiento.

En general, taliglucerasa alfa ha inducido la formación de anticuerpos anti-medamento (ADA) de IgG en los estudios clínicos, tanto en sujetos pediátricos como en sujetos adultos. Se han observado EA de toda causa en un 25,9% (7/27) de la población positiva para anticuerpos inducidos por el tratamiento. Los eventos de Hipersensibilidad tipo I relacionados con el tratamiento ocurrieron en el 11,1% (3/27) de la población con anticuerpos positivos inducidos por el tratamiento. Debido a la pequeña cantidad de sujetos pediátricos y adultos y a la duración diferente del tratamiento de los individuos, no se ha establecido una asociación clara entre el estado del anticuerpo y el riesgo de reacción de hipersensibilidad. Los números absolutos en varios subgrupos de pacientes, subdivididos según el estado previo de la TRE y el estado del anticuerpo, son pequeños. Esto dificulta poder sacar conclusiones firmes sobre la importancia de la inmunogenicidad en el perfil de seguridad.

#### **1.5.4.3.3. Antecedentes de Incidencia/Prevalencia**

Consulte la [Sección 1.7.2](#).

#### **1.5.4.3.4. Grupos de Riesgo o Factores de Riesgo**

Todo paciente tratado con una proteína terapéutica corre el riesgo de desarrollar anticuerpos anti-medamento. La presencia de anticuerpos anti-medamentos puede potencialmente generar reacciones de hipersensibilidad (consulte la [Sección 1.5.4.1](#)) o cambios en la exposición al medicamento que generen una disminución del beneficio.

#### **1.5.4.3.5. Mecanismos Potenciales, Prevención y Efecto Potencial en la Salud Pública**

Al igual que con cualquier agente biológico, el paciente puede responder con la producción de anticuerpos que pueden llevar a resultados adversos, tales como eventos de hipersensibilidad o disminución de la exposición al medicamento.

Los médicos deben aplicar su criterio clínico en cuanto al análisis de los anticuerpos cuando se sospechan reacciones de hipersensibilidad o efectos neutralizadores de los anticuerpos y con respecto a cómo esta información puede moldear su práctica clínica.

#### **1.5.4.3.6. Fuente de Evidencia**

Informes del estudio clínico para los Estudios PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007.

#### **1.5.4.4. Inquietud de Seguridad Potencial e Importante: Prolongación del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada**

##### **1.5.4.4.1. Términos del MedDRA**

Términos preferentes en el MedDRA (versión 19.1): Tiempo de tromboplastina parcial activada, Tiempo de tromboplastina parcial activada anormal, Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado.

##### **1.5.4.4.2. Descripción, Gravedad/Resultados y Frecuencia**

###### **1.5.4.4.2.1. Global de Pfizer**

No hay informes de Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPa) prolongado en la base de datos de seguridad.

###### **1.5.4.4.2.2. Base de Datos Clínica**

En el ensayo clínico PB-06-002 de taliglucerasa alfa, un paciente presentó un EA de prolongación del TTPa entre el 12 de noviembre de 2009 y el 20 de enero de 2010. El caso fue leve (Grado 1) y no se requirió tratamiento, la dosis del medicamento del estudio no se cambió y el paciente se recuperó del evento.

Además, en el estudio PB-06-001 de sujetos sin tratamiento previo, 10 sujetos (6 en el grupo de dosis de 30 unidades/kg y 4 en el grupo de dosis de 60 unidades/kg) presentaron una prolongación del TTPa que no se informó como EA. Cuatro de los 10 pacientes presentaron un TTPa prolongado >1,25 veces el límite superior normal.

En el Estudio PB-06-002 de sujetos tratados previamente con TRE, 8 sujetos presentaron una prolongación del TTPa que no se informó como EA. Cuatro de los 8 pacientes presentaron un TTPa prolongado >1,25 x el límite superior normal.

###### **1.5.4.4.3. Antecedentes de Incidencia/Prevalencia**

Consulte la [Sección 1.7.2.](#)

#### **1.5.4.4.4. Grupos de Riesgo o Factores de Riesgo**

Los pacientes con enfermedad de Gaucher pueden ser propensos a insuficiencias en los factores de coagulación, que pueden exacerbarse con el tratamiento con taliglucerasa alfa.

#### **1.5.4.4.5. Mecanismos Potenciales, Prevención y Efecto Potencial en la Salud Pública**

Se desconoce el mecanismo de prolongación del TTPa después del tratamiento con TRE. Sin embargo, se ha informado 1 caso de TTPa en los estudios clínicos, el que también se ha observado en otras TRE.

#### **1.5.4.4.6. Fuente de Evidencia**

Informes del estudio clínico para los Estudios PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007.

#### **1.5.4.5. Inquietud de Seguridad Potencial e Importante: Aumento de las Enzimas Hepáticas**

##### **1.5.4.5.1. Términos del MedDRA**

Términos preferentes en el MedDRA (versión 19.1): Investigaciones, signos y síntomas relacionados con el hígado (SMQ limitada).

##### **1.5.4.5.2. Descripción, Gravedad/Resultados y Frecuencia**

###### **1.5.4.5.2.1. Global de Pfizer**

Hubo 2 casos poscomercialización en los que se informó un aumento de las enzimas hepáticas: Hepatomegalia (2). La hepatomegalia se evaluó como seria en ambos casos.

###### **1.5.4.5.2.2. Base de Datos Clínica**

En los ensayos clínicos con taliglucerasa alfa, el aumento de las enzimas hepáticas no se incluyó entre los EA informados en más de un 5% de la población de seguridad ni en los EA relacionados con el tratamiento informados.

Ninguno de los sujetos tratados con taliglucerasa alfa cumplió con los criterios para una lesión hepática inducida por medicamentos (alanina aminotransferasa (ALT) y Aspartato aminotransferasa [AST] >3 veces el límite superior normal [LSN] y bilirrubina total >2 veces el LSN) en los ensayos clínicos.

En los estudios PB-06-001 y PB-06-002, algunos pacientes tuvieron elevaciones intermitentes menores de las transaminasas. Específicamente, los sujetos en el grupo de dosis de 60 unidades/kg (3 sujetos) pueden tener en promedio una ALT más alta, pero la diferencia parece ser pequeña en comparación con el grupo de 30 unidades/kg (2 sujetos), en especial debido a la cantidad pequeña de sujetos con un aumento real (8 sujetos en total en los estudios PB-06-001 y PB-06-002).

En el Estudio PB-06-006, la mayoría de los parámetros de bioquímica del laboratorio permanecieron en los niveles normales al final del estudio. Los valores anormales observados no fueron significativos a nivel clínico. En el Estudio PB-06-007, la mayoría de las determinaciones de bioquímica permanecieron en niveles normales al final del estudio. Hubo

algunos pacientes que presentaron valores anormales durante el estudio; ninguno fue significativo a nivel clínico ni se informó como EA, a excepción de un paciente (14-027) del grupo de tratamiento con 60 unidades/kg cuyos valores anormales sí se informaron como EA. El paciente 14-027 presentó un aumento leve en el nivel de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, glutamiltransferasa gamma y ferritina; se consideró que ninguno de estos EA estaba relacionado con el tratamiento. En el grupo de tratamiento con 30 unidades/kg, un paciente (30-010) presentó un aumento en los niveles de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa en el Mes 9 (tratamiento total de 48 meses) que fue tres veces el límite superior del nivel normal que no se informó como EA. Tres pacientes más (10-028, 41-021, 41-022) del grupo de tratamiento con 30 unidades/kg presentaron niveles de bilirrubina total por encima del límite superior normal durante todas las evaluaciones en intervalos de seis meses. Ninguno de estos tres pacientes presentó niveles anormales de ALT o AST durante los periodos de evaluación; ninguno de los valores anormales de bilirrubina tuvo importancia clínica y no se informaron como EA.

**Tabla 25. Cantidad de Sujetos con Eventos Adversos de Aumento de las Enzimas Hepáticas de Toda Causa por Clasificación por Órganos y Sistemas y Término Preferente de la versión 15.0 del MedDRA en los Estudios Clínicos PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Término Preferente	General N=132
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia	1 (0,8%)
Pruebas complementarias	Aumento de la alanina aminotransferasa	4 (3,0%)
	Aumento de la aspartato aminotransferasa	3 (2,3%)
	Aumento de la gamma glutamil transferasa	2 (1,5%)
	Prueba de función hepática anormal	1 (0,8%)

SCSB3030038a\_tab6

Estudios Incluidos: PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006, PB-06-007

En conclusión, las elevaciones de ALT o AST son menores y explicables, ya sea debido a un medicamento o a una enfermedad concomitante en la mayoría de los pacientes.

#### 1.5.4.5.3. Antecedentes de Incidencia/Prevalencia

Consulte la [Sección 1.7.2](#).

#### 1.5.4.5.4. Grupos de Riesgo o Factores de Riesgo

Los pacientes con enfermedad de Gaucher pueden estar predispuestos a elevaciones intermitentes en las enzimas hepáticas, lo que puede exacerbarse con el tratamiento con taliglucerasa alfa.

#### 1.5.4.5.5. Mecanismos Potenciales, Prevención y Efecto Potencial en la Salud Pública

Se desconoce el mecanismo de las enzimas hepáticas elevadas luego de un tratamiento con TRE. Sin embargo, ha habido informes de enzimas hepáticas elevadas en los estudios clínicos.

#### 1.5.4.5.6. Fuente de Evidencia

Informes del estudio clínico para los Estudios PB-06-001, PB-06-002, PB-06-003, PB-06-004, PB-06-005, PB-06-006 y PB-06-007.

#### 1.6. Interacciones Identificadas y Potenciales con Otros Medicamentos, Alimentos y Otras Sustancias.

Hasta la fecha, no se han realizado estudios formales de interacción.

#### 1.7. Epidemiología de la Indicación y Eventos Adversos Importantes

La enfermedad de Gaucher se divide en tres tipos basados en la presencia y severidad de la complicación neurológica. La enfermedad no neuronopática de Gaucher (históricamente Tipo 1) es la más común y suele ser la forma más leve de la enfermedad; se caracteriza por anomalías esqueléticas, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia, anemia, fatiga excesiva, trombocitopenia, retraso de la pubertad, sangrados nasales y manchas amarillas en los ojos. La enfermedad de Gaucher neuronopática aguda (históricamente Tipo 2) es la forma de enfermedad más rara y más severa, caracterizada por el deterioro cognitivo y por aparecer en el primer año de vida. La enfermedad de Gaucher neuronopática crónica (históricamente Tipo 3) también es rara, aparece durante la niñez o la adolescencia, produce un deterioro cognitivo más leve que progresa más lentamente, además de movimientos oculares anormales y pérdida de la coordinación muscular. Se ha planteado la hipótesis de que la exacerbación de la enfermedad de Gaucher puede provocar abortos u otros eventos adversos relacionados con el embarazo o con el nacimiento.<sup>4,5,6</sup>

Los judíos asquenazíes corren mayor riesgo de padecer la enfermedad de Gaucher no neuronopática, ya que su herencia sueca les confiere mayor riesgo de padecer la enfermedad de Gaucher neuronopática crónica. En 2013, se realizó una revisión bibliográfica original en la base de datos PubMed de la Biblioteca Nacional de Medicina para identificar artículos primarios de bibliografía y de revisión que tuvieran datos sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad de la enfermedad de Gaucher. Las búsquedas se limitaron a artículos en idioma inglés sobre seres humanos mayores de 18 años de edad. Todos los términos de búsqueda relevantes se incluyen en las notas al pie.<sup>2</sup>

En consecuencia, la revisión bibliográfica se actualizó [marzo de 2016] con la base de datos OVID (Medline[R], BIOSIS Previews, CAB Abstracts, Embase Daily Alerts, y Embase) con el objetivo primario de incluir la epidemiología de la enfermedad de Gaucher entre los grupos de edad pediátrica, es decir, pacientes de 0 a  $\leq 18$  años de edad. En ese momento, las búsquedas se restringieron a artículos en inglés publicados en los últimos 10 años y que

---

<sup>2</sup> Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda booleana para caracterizar la epidemiología de la Enfermedad de Gaucher: (epidemiología O riesgo O tasa O incidencia O prevalencia O morbilidad O mortalidad) Y (enfermedad de Gaucher\* O enfermedad por insuficiencia de glucocerebrosidasa\* O síndrome de lipodosis cerebral\* O enfermedad por insuficiencia de glucosilceramida beta-glucosidasa O enfermedad por insuficiencia de ácido beta-glucosidasa)

estuvieran relacionados con seres humanos. Cuando era posible, se informaban cálculos entre la población pediátrica.

A continuación, se resumen los datos de epidemiología. Cuando era posible, se informaban los resultados específicos de la enfermedad de Gaucher Tipo 1. Sin embargo, en algunos estudios no se diferenciaban los tres tipos y, en esos casos, presentamos los resultados para todos los tipos de enfermedad de Gaucher (también conocida como enfermedad de Gaucher de cualquier tipo). Debido a que existen relativamente pocos estudios publicados específicos de la epidemiología de la enfermedad de Gaucher, el objetivo era ser lo más inclusivos que fuera posible. Se dio prioridad a los datos provenientes de estudios poblacionales o de estudios observacionales de gran tamaño; sin embargo, si no había datos disponibles, se presentaba información relevante de series de casos amplias.

Indicación	Enfermedad de Gaucher																
Indicencia de la indicación objetivo	<p>La incidencia de la enfermedad de Gaucher varía por Tipo; los Tipos 2 y 3 se presentan en menos de 1 paciente por cada 100.000 de la población. La enfermedad de Gaucher de Tipo 1, que es la más frecuente, se presenta en aproximadamente un paciente por cada 30.000 a 40.000 de la población, o entre 2,5 y 3,3 por cada 100.000.<sup>7</sup></p> <p>En Australia, entre 1980 y 1996, la incidencia calculada de la enfermedad de Gaucher de cualquier Tipo fue de 1 por cada 59.000 nacimientos o de 1,7 por cada 100.000.<sup>8</sup></p> <p>En Europa, se identificaron tres estudios en los que se calculó la incidencia de la enfermedad de Gaucher de cualquier tipo. Debido a que la detección neonatal de la enfermedad de Gaucher es relativamente nueva y no se encuentra disponible en todos los países, los cálculos de incidencia se obtienen mediante al dividir la cantidad de diagnósticos realizados durante el periodo del estudio por la cantidad de nacimientos con vida en los años correspondientes. Por lo tanto, es probable que los cálculos de incidencia informados subestimen la “verdadera” incidencia, debido a que no todos los tipos de enfermedad de Gaucher son sintomáticos. En estos estudios, la incidencia de la enfermedad de Gaucher (cualquier Tipo) osciló en un rango de 2,00 a 5,76 por cada 100.000 nacimientos<sup>9,10,11</sup> (consulte la Tabla 26). Las diferencias en los cálculos de la incidencia de los nacimientos se pueden deber a una variedad de motivos, incluidas las diferencias regionales, la composición étnica y la proporción de casos con una aparición tardía (es decir, individuos que presentan mutaciones asociadas a un fenotipo leve que generalmente tiene una aparición tardía y una progresión lenta). Cabe destacar que la incidencia más alta se observó en el único estudio en el que se utilizó una detección neonatal (Austria).</p> <p><b>Tabla 26. Cálculos de la Incidencia de la Enfermedad de Gaucher en Europa</b></p> <table border="1" data-bbox="483 1633 1421 1858"> <thead> <tr> <th data-bbox="483 1633 641 1759">País</th> <th data-bbox="641 1633 906 1759">Definición de la Enfermedad de Gaucher</th> <th data-bbox="906 1633 1177 1759">Periodo del Estudio</th> <th data-bbox="1177 1633 1421 1759">Cálculo de la Incidencia (por 100.000 nacimientos)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="483 1759 641 1791">Suecia<sup>9</sup></td> <td data-bbox="641 1759 906 1791">Todos los tipos</td> <td data-bbox="906 1759 1177 1791">1980-2009</td> <td data-bbox="1177 1759 1421 1791">2,11</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1791 641 1822">Austria<sup>10</sup></td> <td data-bbox="641 1791 906 1822">Todos los tipos</td> <td data-bbox="906 1791 1177 1822">2010-01 al 2010-07</td> <td data-bbox="1177 1791 1421 1822">5,76</td> </tr> <tr> <td data-bbox="483 1822 641 1858">Francia<sup>11</sup></td> <td data-bbox="641 1822 906 1858">Todos los tipos</td> <td data-bbox="906 1822 1177 1858">1980-2010</td> <td data-bbox="1177 1822 1421 1858">2,0</td> </tr> </tbody> </table>	País	Definición de la Enfermedad de Gaucher	Periodo del Estudio	Cálculo de la Incidencia (por 100.000 nacimientos)	Suecia <sup>9</sup>	Todos los tipos	1980-2009	2,11	Austria <sup>10</sup>	Todos los tipos	2010-01 al 2010-07	5,76	Francia <sup>11</sup>	Todos los tipos	1980-2010	2,0
País	Definición de la Enfermedad de Gaucher	Periodo del Estudio	Cálculo de la Incidencia (por 100.000 nacimientos)														
Suecia <sup>9</sup>	Todos los tipos	1980-2009	2,11														
Austria <sup>10</sup>	Todos los tipos	2010-01 al 2010-07	5,76														
Francia <sup>11</sup>	Todos los tipos	1980-2010	2,0														



<p>Prevalencia de la indicación objetivo</p>	<p>Los cálculos de la prevalencia para la enfermedad de Gaucher de cualquier tipo oscilan en un rango de 0,25 a 2,5 por cada 100.000 en la población general<sup>8,11,12,13,14,15,16</sup>, con una prevalencia mucho más baja de 0,25 por cada 100.000 entre las personas en los Emiratos Árabes Unidos y una prevalencia mucho más alta de 222,2 por cada 100.000 entre las personas de ascendencia judía asquenazi.<sup>12</sup></p> <p>En Australia, entre 1980 y 1996, la prevalencia calculada de la enfermedad de Gaucher de cualquier tipo fue de 1 por cada 57.000 nacimientos o de 1,75 por cada 100.000.<sup>8</sup></p> <p>En los Emiratos Árabes Unidos, entre 1995 y 2010, la prevalencia calculada de la enfermedad de Gaucher (todos los tipos) fue de 0,25 por cada 100.000.<sup>13</sup></p> <p>En Europa, se identificaron cuatro estudios en los que se calculó la prevalencia de la enfermedad de Gaucher de cualquier tipo. Los cálculos de prevalencia se obtienen mediante la división de la cantidad de casos (pre y postnatal) en un periodo de tiempo específico por la cantidad de personas, o nacimientos con vida, en los años de estudio correspondientes. Por lo tanto, es probable que los cálculos de prevalencia informados subestimen la “verdadera” prevalencia, debido a que no todos los tipos de enfermedad de Gaucher son sintomáticos. En estos estudios, la prevalencia de la enfermedad de Gaucher (cualquier tipo) osciló en un rango de 1,16 a 1,35 por cada 100.000 nacimientos, con dos estudios poblacionales en los que se informó una incidencia general de 0,67 y 0,74 por cada 100.000 personas (consulte la Tabla 27).<sup>11,14,15,16</sup></p> <p style="text-align: center;"><b>Tabla 27. Cálculos de la Prevalencia de la Enfermedad de Gaucher en Europa</b></p> <table border="1" data-bbox="483 1003 1421 1270"> <thead> <tr> <th>País</th> <th>Definición de la Enfermedad de Gaucher</th> <th>Periodo del Estudio</th> <th>Cálculo de la Prevalencia (cada 100.000)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Norte de Portugal<sup>14</sup></td> <td>Todos los tipos</td> <td>1982-2001</td> <td>1,35<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td>Península Ibérica<sup>15</sup></td> <td>Todos los tipos</td> <td>1970-2012</td> <td>0,67</td> </tr> <tr> <td>Países Bajos<sup>16</sup></td> <td>Todos los tipos</td> <td>1970-1996</td> <td>1,16<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>Francia<sup>11</sup></td> <td>Todos los tipos</td> <td>1980-2010</td> <td>0,74</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Se calculó que la prevalencia de la enfermedad de Gaucher Tipo 1 temprana, Tipo 1 tardía y neurológica (Tipos 2 y 3) era de 0,30, 0,50 y 0,55 por cada 100.000, respectivamente.</p> <p>b. Se calculó que la prevalencia de la enfermedad de Gaucher Tipo 1 temprana, Tipo 1 tardía y neurológica (Tipos 2 y 3) era de 0,26, 0,64 y 0,26 cada 100.000, respectivamente.</p>	País	Definición de la Enfermedad de Gaucher	Periodo del Estudio	Cálculo de la Prevalencia (cada 100.000)	Norte de Portugal <sup>14</sup>	Todos los tipos	1982-2001	1,35 <sup>a</sup>	Península Ibérica <sup>15</sup>	Todos los tipos	1970-2012	0,67	Países Bajos <sup>16</sup>	Todos los tipos	1970-1996	1,16 <sup>b</sup>	Francia <sup>11</sup>	Todos los tipos	1980-2010	0,74
País	Definición de la Enfermedad de Gaucher	Periodo del Estudio	Cálculo de la Prevalencia (cada 100.000)																		
Norte de Portugal <sup>14</sup>	Todos los tipos	1982-2001	1,35 <sup>a</sup>																		
Península Ibérica <sup>15</sup>	Todos los tipos	1970-2012	0,67																		
Países Bajos <sup>16</sup>	Todos los tipos	1970-1996	1,16 <sup>b</sup>																		
Francia <sup>11</sup>	Todos los tipos	1980-2010	0,74																		
<p>Mortalidad en la indicación objetivo</p>	<p>En el registro del Grupo de Colaboración Internacional de Gaucher (ICGG), la base de datos internacional longitudinal en curso más grande creada en 1991 y que hace el seguimiento los datos de resultados clínicos y demográficos de pacientes con enfermedad de Gaucher desde 1991 hasta 2006, la tasa de mortalidad general entre 2876 pacientes con la enfermedad de Gaucher Tipo 1 fue de 0,8 cada 100 años-persona.<sup>17</sup> En el mismo estudio, la tasa de mortalidad para la enfermedad de Gaucher de Tipo 1 entre pacientes de 0 a &lt;1, 1 a &lt;5, 5 a &lt;10, 10 a &lt;15 y 15 a &lt;20 años de edad fue de 0,0, 0,9, 0,5, 0,2 y 0,2 por cada 100 años-persona, respectivamente. Se observaron tasas similares en pacientes de 20 a 54 años de edad (de 0 por cada 100 a 0,7 por cada 100). Posteriormente, la tasa comienza a aumentar de manera considerable, y la tasa máxima en adultos es de 34,7 por cada 100 en las personas de <math>\geq 90</math> años.</p> <p>En EE. UU., por medio de los datos de causas de muerte de 11 bases de datos estatales entre 1999 y 2004, se calculó que las tasas de mortalidad para la enfermedad de Gaucher</p>																				

	de cualquier tipo en los grupos etarios de $<5$ y $\geq 5$ años eran de 0,02 por cada 100.000 y de 0,007 por cada 100.000, respectivamente. <sup>18</sup>
Morbilidad (antecedentes naturales de la enfermedad)	<p>Los antecedentes naturales de la enfermedad de Gaucher incluyen secuelas clínicas asociadas con la enfermedad subyacente y específicamente debido al hecho de que no se produce una degradación de los desechos que se juntan en los lisosomas en el interior de la célula, sino una acumulación de sustrato dentro de los lisosomas. En la enfermedad Tipo 1, esta acumulación de sustrato genera un daño en los órganos, que se manifiesta como un agrandamiento del tamaño del hígado y del bazo. Además, otras consecuencias clínicas incluyen alteraciones en los resultados de laboratorio y patologías esqueléticas. A continuación, se resume la epidemiología de las secuelas de la enfermedad de Gaucher.<sup>3</sup> Cabe destacar que, generalmente, los datos de incidencia y mortalidad no se encuentran disponibles para los síntomas y afecciones que constituyen estas secuelas. En parte, la falta de datos de incidencia se puede explicar por el hecho de que las consecuencias clínicas se desarrollan con el tiempo y se diagnostican en el momento de los síntomas clínicos, que por lo general se presentan después de la aparición de los síntomas iniciales. Por lo tanto, no encontraron datos de incidencia en la bibliografía y, en consecuencia, no se informan a continuación.</p> <p><b><u>Toxicidad hematológica</u></b></p> <p>Las tres toxicidades hematológicas o las alteraciones en los resultados de laboratorio más comunes asociadas con la enfermedad de Gaucher incluyen trombocitopenia, definida como un recuento de plaquetas por debajo de <math>150 \times 10^9/L</math>; anemia, definida como un valor de hemoglobina inferior a 12,0 y 13,0 g/dL para los adultos de sexo femenino sin embarazo y los adultos de sexo masculino, respectivamente y leucopenia, definida como un recuento de leucocitos por debajo de <math>3,5 \times 10^9/L</math>.</p> <p><b><u>Prevalencia</u></b></p> <p><b><i>Leucopenia</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b> No existen datos disponibles sobre la prevalencia de la leucopenia entre la población general o los adultos con la enfermedad de Gaucher.</p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b> En las tres series de casos con tamaños de muestra que oscilan en un rango de 8 a 34, la prevalencia informada de leucopenia entre pacientes pediátricos principalmente con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 osciló en un rango del 0% al 63%.<sup>19,20,21</sup></p> <p><b><i>Trombocitopenia</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b></p>

<sup>3</sup> Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda booleanos para buscar las comorbilidades de interés de la enfermedad de Gaucher: (trombocitopenia\* O recuento bajo de plaquetas O trombopenia O anemia\* O recuento bajo de glóbulos rojos O hemoglobina baja O recuento bajo de eritrocitos O leucopenia\* O recuento bajo de leucocitos O leucocitopenia O leucopenia O recuento bajo de glóbulos blancos O hepatomegalia O agrandamiento del hígado O esplenomegalia O agrandamiento del bazo O osteopenia\* O enfermedad metabólica ósea\* O baja densidad mineral ósea O crisis óseas O fractura ósea\* O hueso fracturado\* O necrosis avascular O osteonecrosis O infarto óseo O necrosis ósea isquémica O AVN O necrosis aséptica O deformidad en matraz de Erlenmeyer)

	<p>En dos estudios poblacionales con tamaños de muestra superiores a 100, los cálculos de la prevalencia para la trombocitopenia entre la población general de pacientes principalmente con la enfermedad de Gaucher de Tipo 1 fueron de un 57,0%<sup>22</sup> y de un 62,1%.<sup>23</sup> Se informaron cálculos inferiores de prevalencia de la trombocitopenia de un 13,0%, un 13,5%, y un 14,2% entre los pacientes que se habían sometido a una esplenectomía<sup>22,24,25</sup> y de un 52,0% entre los homocigotos para N370S<sup>26</sup>, y cálculos superiores de un 76,1%, un 76,3% y un 79,0% entre los pacientes con bazo intactos.<sup>27,24,25</sup></p> <p>En una serie de casos internacionales de gran tamaño entre pacientes con la enfermedad de Gaucher Tipo 1, la prevalencia de la trombocitopenia sintomática fue inferior, de un 8,4% y un 13,5%, en los heterocigotos y homocigotos para el genotipo N370S.<sup>28</sup></p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b></p> <p>En dos estudios poblacionales con tamaños de muestra superiores a 100, los cálculos de la prevalencia para la trombocitopenia entre los pacientes pediátricos con la enfermedad de Gaucher de Tipo 1 fueron de un 50,0%<sup>29</sup> y un 59,0%<sup>30</sup>. En otro estudio poblacional de gran tamaño, se informó que la trombocitopenia estaba presente en &gt;50% de los pacientes.<sup>31</sup> La trombocitopenia se observó con más frecuencia en niños mayores (de 12 a 18 años de edad).<sup>29</sup> En cuatro series de casos se informaron cálculos similares de trombocitopenia entre los pacientes pediátricos principalmente con enfermedad de Gaucher de Tipo 1; estos tuvieron un rango del 44,0% al 100%.<sup>19,20,21,32</sup></p> <p><b><i>Anemia</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b></p> <p>En dos estudios poblacionales, los cálculos de la prevalencia para la anemia entre la población general de pacientes principalmente con la enfermedad de Gaucher Tipo 1 oscilaron entre un 42,6%<sup>23</sup> y un 64,0%<sup>22</sup>. Se informaron cálculos inferiores de un 18,0%, un 29,0%, un 29,9%, un 35,7% y un 38,0% en otros tres estudios poblacionales en los que se utilizó un punto de corte más estricto para definir la anemia<sup>26,25,33</sup> y de un 26,0% entre los pacientes que se habían sometido a una esplenectomía.<sup>25</sup> Se informaron cálculos superiores de un 69,0% y un 70,0% en estudios poblacionales entre pacientes con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 que tenían bazo.<sup>22,24</sup></p> <p>En una serie de casos internacionales de gran tamaño entre pacientes con la enfermedad de Gaucher Tipo 1, la prevalencia de la anemia sintomática fue inferior, de un 2,8% y un 11,5%, en aquellos heterocigotos y homocigotos para el genotipo N370S.<sup>28</sup></p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b></p> <p>En dos estudios poblacionales con tamaños de muestra superiores a 100, los cálculos de la prevalencia para la anemia entre los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 fueron de un 40,0%<sup>29</sup> y un 54,0%.<sup>30</sup> En otro estudio poblacional de gran tamaño, se informó que la anemia estaba presente en &gt;50% de los pacientes.<sup>31</sup> La anemia se observó con más frecuencia en los niños menores (entre 0 y 6 años de edad).<sup>29</sup> En cuatro series de casos pequeñas se informaron cálculos similares de anemia entre los pacientes pediátricos principalmente con la enfermedad de Gaucher de Tipo 1; estos oscilaron en un rango del 53,3% al 78,0%.<sup>19,20,21,32</sup></p> <p><b><u>Mortalidad</u></b></p> <p>Debido a las complicaciones hematológicas asociadas con la enfermedad de Gaucher, no se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la mortalidad.</p> <p><b><u>Prevalencia</u></b></p> <p><b><i>Hepatomegalia</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b></p>
--	---

	<p>En ocho estudios poblacionales con tamaños de muestra superiores a 100, los cálculos de la prevalencia de la hepatomegalia entre los pacientes con la enfermedad de Gaucher de Tipo 1 oscilaron en un rango del 44,0% al 89,0%.<sup>11,22,23,24,25,26,27,33</sup> Los dos cálculos realizados a partir de muestras internacionales de gran tamaño que no se subdividieron según el estado esplénico, la raza o la etnia, o el genotipo son bastante similares: 70,6%<sup>23</sup> y 79,0%.<sup>22</sup> Se informaron cálculos inferiores entre los pacientes con el genotipo homocigoto N370S,<sup>26</sup> donde se informaron cálculos superiores entre los pacientes españoles<sup>27</sup> y entre los pacientes heterocigotos para el genotipo N370S.<sup>26</sup></p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b></p> <p>En dos estudios poblacionales con tamaños de muestra superiores a 100, los cálculos de la prevalencia para la hepatomegalia entre los pacientes pediátricos con la enfermedad de Gaucher Tipo 1 fueron de un 86,0%<sup>30</sup> y de un 87,0%.<sup>29</sup> La hepatomegalia se observó con más frecuencia en los niños menores (de 0 a 6 años de edad).<sup>29</sup> En tres series de casos pequeñas se informaron cálculos similares de hepatomegalia entre los pacientes pediátricos principalmente con enfermedad de Gaucher de Tipo 1; estos oscilaron en un rango del 60,8% al 100%.<sup>20,21,32</sup></p> <p>En dos series de casos, la prevalencia informada de hepatoesplenomegalia entre los pacientes pediátricos principalmente con enfermedad Gaucher Tipo 1 fue de un 100%.<sup>19,34</sup></p> <p><b><u>Mortalidad</u></b></p> <p>Debido a la hepatomegalia entre personas con enfermedad de Gaucher, no se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la mortalidad.</p> <p><b><u>Prevalencia</u></b></p> <p><b><i>Esplenomegalia</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b></p> <p>En siete estudios poblacionales con tamaños de muestra superiores a 100, la prevalencia de la esplenomegalia informada entre los pacientes con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 osciló en un rango del 73,0% al 98,9%.<sup>11,22,23,24,26,27,33</sup> Se detectaron cálculos superiores entre los pacientes que no eran brasileños y tenían ascendencia judía asquenazi y personas con el genotipo heterocigoto N370S, mientras que se detectaron cálculos inferiores entre los pacientes homocigotos para N370S, subgrupos brasileños y no brasileños y pacientes españoles. En una serie de casos de gran tamaño, en los subgrupos homocigotos y heterocigotos N370S se informó una prevalencia de esplenomegalia sintomática entre los pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo 1 de un 17,8% y un 53,1%, respectivamente.<sup>28</sup></p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b></p> <p>En dos estudios poblacionales con tamaños de muestra superiores a 100, los cálculos de la prevalencia para la esplenomegalia entre los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 fueron de un 95,0%<sup>29</sup> y de un 96,0%.<sup>30</sup> La esplenomegalia se observó con más frecuencia en los niños menores (de 0 a 6 años de edad).<sup>29</sup> En tres series de casos pequeñas se informaron cálculos similares de hepatomegalia entre los pacientes pediátricos principalmente con enfermedad de Gaucher de Tipo 1; estos oscilaron en un rango del 96,9% al 100%.<sup>20,21,32</sup></p> <p><b><u>Mortalidad</u></b></p> <p>Debido a la esplenomegalia entre personas con la enfermedad de Gaucher, no se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la mortalidad.</p> <p><b><u>Prevalencia</u></b></p> <p><b><i>Toxicidades Óseas</i></b></p>
--	---

	<p>Para el propósito de esta revisión, la toxicidad ósea o la patología esquelética se refiere específicamente a osteopenia, osteoporosis, crisis ósea, fractura ósea, necrosis avascular y deformidad en el matraz de Erlenmeyer.</p> <p><b><u>Población Adulta</u></b> En un estudio poblacional se descubrió que entre 114 pacientes españoles con enfermedad de Gaucher, la prevalencia de las afecciones del esqueleto en general (que varían desde crisis dolorosas hasta fracturas) estuvo presente en hasta un 62,4%.<sup>27</sup></p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b> En dos estudios poblacionales<sup>29,30</sup> y una serie de casos,<sup>21</sup> la prevalencia de cualquier enfermedad ósea/complicación esquelética entre pacientes pediátricos con la enfermedad de Gaucher de Tipo 1 osciló en un rango del 72,0% al 88,0%. La enfermedad ósea/complicación esquelética se observó con más frecuencia en los niños mayores (entre 12 y 18 años de edad).<sup>29</sup></p> <p><b><i>Osteopenia</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b> En cuatro estudios poblacionales, la prevalencia de la osteopenia entre los pacientes con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 osciló en un rango del 14,0% al 42,0%,<sup>11,22,24,26</sup> con un cálculo estable de un 42,0% en dos estudios con tamaños de muestra más grandes (633 y 706, respectivamente).<sup>22,24</sup> Estos cálculos superiores son similares a los cálculos de la prevalencia para la osteopenia de un 40,0%<sup>35</sup> (que incluye tanto la osteopenia como la osteoporosis) y de un 68,0%<sup>36</sup> que se informaron en dos series de casos de pacientes con enfermedad de Gaucher de Tipo 1.</p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b> En dos estudios poblacionales con tamaños de muestra superiores a 100, la prevalencia de la osteopenia entre los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 fue de un 20,0%<sup>29</sup> y de un 57,0%.<sup>30</sup> La osteopenia se observó con más frecuencia en los niños mayores (entre 12 y 18 años de edad).<sup>29</sup></p> <p><b><i>Osteoporosis</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b> En un ensayo clínico único entre personas con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 se informó una prevalencia de la osteoporosis de un 58,0%<sup>37</sup>, mientras que en una serie de casos única se informó una prevalencia de un 14,0%.<sup>36</sup> La diferencia entre estas estimaciones puede deberse a los criterios de selección específicos utilizados en ensayos clínicos que pueden crear una muestra de pacientes muy diferente que la que se observa en una serie de casos. El tamaño de la muestra en estos estudios también es relativamente pequeño (26 y 22, respectivamente), lo que podría llevar a una inestabilidad en estas estimaciones.</p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b> En una serie de casos de 9 pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher (todos los tipos), la prevalencia de la osteoporosis fue de un 11,0%.<sup>20</sup></p> <p><b><i>Crisis Ósea</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b> En siete estudios poblacionales entre pacientes con enfermedad de Gaucher de Tipo 1, la prevalencia de la crisis ósea osciló en un rango del 6,5% al 33,0%,<sup>11,22,23,25,26,33,38</sup> donde los cálculos para cualquier antecedente de crisis ósea en la evaluación son superiores, en contraposición con la crisis ósea presente una vez realizada la evaluación. Los datos del</p>
--	--

	<p>ensayo clínico y de la serie de casos siguen este mismo patrón, con cálculos superiores para los antecedentes de crisis ósea y cálculos inferiores para la crisis ósea presente en la evaluación.<sup>28,37,39,40</sup></p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b> En tres estudios poblacionales<sup>29,30,31</sup> y dos series de casos<sup>19,32</sup>, la prevalencia de una crisis ósea entre pacientes pediátricos principalmente con la enfermedad de Gaucher de Tipo 1 osciló en un rango del 9,0% al 17,0%. La crisis ósea se observó con más frecuencia en los niños mayores (entre 12 y 18 años de edad).<sup>29</sup></p> <p><b><i>Infarto óseo</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b> Los cálculos de la prevalencia del infarto óseo en cuatro estudios poblacionales entre pacientes con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 oscilan en un rango del 13,0% al 25,0%;<sup>11,22,24,26</sup> se informaron cálculos superiores en los estudios con muestras de mayor tamaño.</p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b> En dos estudios poblacionales con tamaños de muestra superiores a 100, la prevalencia del infarto óseo entre los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 fue de un 8,0%<sup>29</sup> y de un 23,0%.<sup>30</sup> El infarto óseo se observó con más frecuencia en niños de 6 a 12 años de edad.<sup>29</sup></p> <p><b><i>Fractura</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b> En siete estudios poblacionales<sup>11,22,24,26,33,38,41</sup> y en una serie de casos de gran tamaño<sup>28</sup>, la prevalencia de las fracturas entre los pacientes con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 osciló en un rango del 0% al 15,0%.</p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b> En dos estudios poblacionales<sup>29,30</sup> y tres series de casos<sup>19,20,21</sup>, la prevalencia de fracturas entre los pacientes pediátricos principalmente con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 osciló en un rango del 2,0% al 22,0%; se informaron cálculos inferiores en los dos estudios poblacionales de gran tamaño. Las fracturas se observaron con más frecuencia en niños de 6 a 12 años de edad.<sup>29</sup></p> <p><b><i>Necrosis Avascular</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b> En siete estudios poblacionales entre pacientes con enfermedad de Gaucher de Tipo 1, la prevalencia de la necrosis avascular osciló en rango del 5,0% al 27,0%<sup>15,22,24,26,33,38,41</sup>; los cálculos superiores se asociaron generalmente a los antecedentes de necrosis avascular en vez de a la necrosis avascular en la evaluación.</p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b> En dos estudios poblacionales<sup>30,29</sup> y dos series de casos,<sup>21,29,30,34</sup> la prevalencia de necrosis avascular entre los pacientes pediátricos principalmente con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 osciló en un rango del 8,0% al 19,0%; se informaron cálculos inferiores en los dos estudios poblacionales de gran tamaño. La fractura se observó con más frecuencia en los niños mayores (entre 12 y 18 años de edad).<sup>29</sup></p> <p><b><i>Deformidad en Matraz de Erlenmeyer</i></b></p> <p><b><u>Población Adulta</u></b></p>
--	---

	<p>En cinco estudios poblacionales entre pacientes con la enfermedad de Gaucher de Tipo 1, la prevalencia de la deformidad en el matraz de Erlenmeyer osciló en un rango del 20,9% al 52,0%<sup>11,17,22,26,33</sup>; los cálculos inferiores se asociaron a la herencia judía asquenazi y al genotipo homocigoto N370S.</p> <p><b><u>Población Pediátrica</u></b></p> <p>En dos estudios poblacionales<sup>29,30</sup> y una serie de casos,<sup>21</sup> la prevalencia de la deformidad en el matraz de Erlenmeyer entre los pacientes pediátricos principalmente con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 osciló en un rango del 49,0% al 79,0%; se informaron cálculos inferiores en los dos estudios poblacionales. La deformidad en el matraz de Erlenmeyer se observó con más frecuencia en los niños mayores (entre 12 y 18 años de edad).<sup>29</sup></p> <p><b><u>Mortalidad</u></b></p> <p>Debido a las patologías óseas de interés entre personas con enfermedad de Gaucher, no se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la mortalidad.</p>
Riesgo potencial para la salud	El efecto de la enfermedad de Gaucher en la calidad de vida varía según el tipo. La enfermedad de Gaucher tipo 1 es la forma más leve; con frecuencia causa anomalías en el esqueleto, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia, anemia y trombocitopenia. El tipo 3 es más severo, ya que aparece durante la niñez o la adolescencia y lleva a un deterioro cognitivo, movimientos oculares anormales y pérdida de la coordinación muscular. La forma más severa, el Tipo 2, se manifiesta en el primer año de vida con un deterioro cognitivo, incluidos el retraso mental y la demencia, la rigidez y las convulsiones.
Perfil demográfico de la indicación objetivo	En la bibliografía publicada, se observa en reiteradas ocasiones el aumento de la incidencia y la prevalencia de la enfermedad de Gaucher Tipo 1 y Tipo 3 entre los judíos asquenazi, en comparación con otros grupos étnicos. La enfermedad de Gaucher tipo 2 es más frecuente entre las poblaciones suecas, especialmente las en ciertas regiones.
Medicamentos recetados en forma conjunta	En la enfermedad de Gaucher, dependiendo de las comorbilidades presentes, los medicamentos coprescritos pueden incluir corticosteroides, hierro, ácido fólico o suplementos de B12, oxigenoterapia, vitaminas, medicamentos de hierbas, radio o quimioterapia, bifosfonatos, raloxifeno, calcitonina, teriparatida, tratamiento con hormonas, analgésicos tales como Medicamentos Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE), esteroides, opioides y TRE.

### 1.7.1. Comorbilidades Importantes

Las estrategias de búsqueda empleadas en las secciones previas también se utilizaron para describir la epidemiología de las tres comorbilidades entre los pacientes con enfermedad de Gaucher no expuestos a taliglucerasa alfa; los términos de búsqueda relevantes se describen en las notas al pie.<sup>4</sup> Estas comorbilidades son mieloma múltiple, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y cáncer. En la medida de lo posible, se informan los cálculos de la prevalencia entre los pacientes adultos y pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1 no tratados previamente.

Comorbilidad	Incidencia, Prevalencia y Mortalidad (cuando sea aplicable)
<b>Mieloma Múltiple</b>	El mieloma múltiple es un cáncer que se forma en las células plasmáticas.

<sup>4</sup> Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda booleanos para buscar las comorbilidades de interés de la enfermedad de Gaucher: (Mieloma múltiple O Gammapatía monoclonal de importancia no determinada O Neoplasia O Cáncer O Neoplasia maligna)

Comorbilidad	Incidencia, Prevalencia y Mortalidad (cuando sea aplicable)																																
	<p data-bbox="440 226 557 254"><b><u>Incidencia</u></b></p> <p data-bbox="440 289 631 317"><b><u>Población Adulta</u></b></p> <p data-bbox="440 319 1409 619">En total, se identificaron siete estudios en los que se calculó la incidencia del mieloma múltiple entre los pacientes principalmente con enfermedad de Gaucher Tipo 1. Entre los tres estudios poblacionales, la incidencia osciló en un rango del 0,13% al 5,6%.<sup>42,43,44</sup> Entre las cuatro series de casos hospitalarios también se pudo observar la variabilidad, y la incidencia osciló en un rango del 0,40% al 4,0% (consulte la Tabla 28).<sup>28,45,46,47</sup> La diferencia entre estos cálculos se puede explicar mediante la variabilidad en el diseño del estudio, las características de la población del estudio, la región y el periodo de tiempo del estudio. La incidencia disminuía a medida que aumentaba el tamaño de la población del estudio, tal como fue en el caso del ICGG y el Registro de los EE. UU. de veteranos de sexo masculino.</p> <p data-bbox="472 667 1333 737" style="text-align: center;"><b>Tabla 28. Incidencia del Mieloma Múltiple en Pacientes con la Enfermedad de Gaucher</b></p> <table border="1" data-bbox="461 758 1398 1612"> <thead> <tr> <th data-bbox="461 758 695 814">Diseño del Estudio</th> <th data-bbox="695 758 1057 814">Población del Estudio</th> <th data-bbox="1057 758 1219 814">Tamaño de la Muestra</th> <th data-bbox="1219 758 1398 814">Incidencia N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="461 814 695 905">Registro Internacional de Gaucher<sup>43</sup></td> <td data-bbox="695 814 1057 905">Todos los pacientes en la base de datos Internacional de Gaucher (hasta septiembre de 2003)</td> <td data-bbox="1057 814 1219 905">2742</td> <td data-bbox="1219 814 1398 905">10 (0,36%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 905 695 995">Estudio de población hospitalaria<sup>42</sup></td> <td data-bbox="695 905 1057 995">Todos los pacientes diagnosticados con EG Tipo 1 en los Países Bajos (1991-2011)</td> <td data-bbox="1057 905 1219 995">90</td> <td data-bbox="1219 905 1398 995">5 (5,6%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 995 695 1106">Basado en el registro<sup>44</sup></td> <td data-bbox="695 995 1057 1106">Veteranos de los EE. UU. de sexo masculino de Raza Afroamericana y Blanca con EG (todos los tipos) (1969-1996)</td> <td data-bbox="1057 995 1219 1106">1525</td> <td data-bbox="1219 995 1398 1106">2 (0,13%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 1106 695 1274">Serie de casos hospitalarios<sup>28</sup></td> <td data-bbox="695 1106 1057 1274">Pacientes con EG Tipo 1, pacientes con genotipo heterocigoto u homocigoto N370S en Nueva York, Arizona, Connecticut y Nueva Jersey (1996-2006)</td> <td data-bbox="1057 1106 1219 1274">367</td> <td data-bbox="1219 1106 1398 1274">6 (1,63%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 1274 695 1386">Serie de casos hospitalarios<sup>47</sup></td> <td data-bbox="695 1274 1057 1386">Pacientes con EG Tipo 1 de 2 centros de derivación de Gaucher en Ámsterdam, los Países Bajos y Alemania (1991-2003)</td> <td data-bbox="1057 1274 1219 1386">131</td> <td data-bbox="1219 1274 1398 1386">1 (0,76%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 1386 695 1476">Serie de casos hospitalarios<sup>46</sup></td> <td data-bbox="695 1386 1057 1476">Pacientes con EG Tipo 1 tratados en una clínica de derivación de gran tamaño en Israel (1990-2004)</td> <td data-bbox="1057 1386 1219 1476">500</td> <td data-bbox="1219 1386 1398 1476">2 (0,40%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 1476 695 1612">Serie de casos hospitalarios<sup>45</sup></td> <td data-bbox="695 1476 1057 1612">Pacientes con EG (todos los tipos) que estuvieron bajo observación en el Instituto de Hematología, Ramban Medical Center, Israel (1968-1991)</td> <td data-bbox="1057 1476 1219 1612">48</td> <td data-bbox="1219 1476 1398 1612">2 (4,0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="472 1614 883 1642">GD: Enfermedad de Gaucher; N: Cantidad</p> <p data-bbox="440 1675 662 1703"><b><u>Población Pediátrica</u></b></p> <p data-bbox="440 1705 1398 1766">No se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la incidencia del mieloma múltiple entre los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher.</p> <p data-bbox="440 1797 565 1824"><b><u>Prevalencia</u></b></p> <p data-bbox="440 1858 1321 1919">No se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la prevalencia del mieloma múltiple entre la población de pacientes con enfermedad de Gaucher.</p>	Diseño del Estudio	Población del Estudio	Tamaño de la Muestra	Incidencia N (%)	Registro Internacional de Gaucher <sup>43</sup>	Todos los pacientes en la base de datos Internacional de Gaucher (hasta septiembre de 2003)	2742	10 (0,36%)	Estudio de población hospitalaria <sup>42</sup>	Todos los pacientes diagnosticados con EG Tipo 1 en los Países Bajos (1991-2011)	90	5 (5,6%)	Basado en el registro <sup>44</sup>	Veteranos de los EE. UU. de sexo masculino de Raza Afroamericana y Blanca con EG (todos los tipos) (1969-1996)	1525	2 (0,13%)	Serie de casos hospitalarios <sup>28</sup>	Pacientes con EG Tipo 1, pacientes con genotipo heterocigoto u homocigoto N370S en Nueva York, Arizona, Connecticut y Nueva Jersey (1996-2006)	367	6 (1,63%)	Serie de casos hospitalarios <sup>47</sup>	Pacientes con EG Tipo 1 de 2 centros de derivación de Gaucher en Ámsterdam, los Países Bajos y Alemania (1991-2003)	131	1 (0,76%)	Serie de casos hospitalarios <sup>46</sup>	Pacientes con EG Tipo 1 tratados en una clínica de derivación de gran tamaño en Israel (1990-2004)	500	2 (0,40%)	Serie de casos hospitalarios <sup>45</sup>	Pacientes con EG (todos los tipos) que estuvieron bajo observación en el Instituto de Hematología, Ramban Medical Center, Israel (1968-1991)	48	2 (4,0%)
Diseño del Estudio	Población del Estudio	Tamaño de la Muestra	Incidencia N (%)																														
Registro Internacional de Gaucher <sup>43</sup>	Todos los pacientes en la base de datos Internacional de Gaucher (hasta septiembre de 2003)	2742	10 (0,36%)																														
Estudio de población hospitalaria <sup>42</sup>	Todos los pacientes diagnosticados con EG Tipo 1 en los Países Bajos (1991-2011)	90	5 (5,6%)																														
Basado en el registro <sup>44</sup>	Veteranos de los EE. UU. de sexo masculino de Raza Afroamericana y Blanca con EG (todos los tipos) (1969-1996)	1525	2 (0,13%)																														
Serie de casos hospitalarios <sup>28</sup>	Pacientes con EG Tipo 1, pacientes con genotipo heterocigoto u homocigoto N370S en Nueva York, Arizona, Connecticut y Nueva Jersey (1996-2006)	367	6 (1,63%)																														
Serie de casos hospitalarios <sup>47</sup>	Pacientes con EG Tipo 1 de 2 centros de derivación de Gaucher en Ámsterdam, los Países Bajos y Alemania (1991-2003)	131	1 (0,76%)																														
Serie de casos hospitalarios <sup>46</sup>	Pacientes con EG Tipo 1 tratados en una clínica de derivación de gran tamaño en Israel (1990-2004)	500	2 (0,40%)																														
Serie de casos hospitalarios <sup>45</sup>	Pacientes con EG (todos los tipos) que estuvieron bajo observación en el Instituto de Hematología, Ramban Medical Center, Israel (1968-1991)	48	2 (4,0%)																														



Comorbilidad	Incidencia, Prevalencia y Mortalidad (cuando sea aplicable)												
	<p><u>Mortalidad</u></p> <p>No se encontraron datos poblacionales acerca de la mortalidad por mieloma múltiple entre los pacientes con enfermedad de Gaucher. A continuación, se resumen los cálculos de mortalidad de dos series de casos. En ambos estudios se indica que la probabilidad de morir a causa de un mieloma múltiple entre los pacientes con enfermedad de Gaucher es considerablemente más alta que la probabilidad de morir a causa del mismo cáncer en la población general, incluso aunque muchas de las características de la población general sean similares a aquellas de la población con la enfermedad de Gaucher.</p> <p>En una serie de casos entre pacientes con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 provenientes de 2 centros de derivación en Europa Occidental a los que se les realizó un seguimiento desde 1991 hasta 2003, la proporción de mortalidad estandarizada, es decir, la proporción entre la cantidad observada de muertes en el estudio y la cantidad de muertes esperadas en la población general si la población del estudio tuviera las mismas características de edad y sexo que la población general, de morir de mieloma múltiple fue de 36,3 (IC del 95%, 0,9-202).<sup>47</sup> En otras palabras, la tasa de mortalidad del mieloma múltiple observada en la población del estudio es 36,3 veces mayor que la tasa esperada en la población general. Este cálculo se debe interpretar con precaución, debido a que tanto el tamaño de la muestra (n=131) como la cantidad de casos de mieloma múltiple (n=2) fueron pequeños, lo que podría generar una inestabilidad en el cálculo.</p> <p>En una serie de casos entre los pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo 1 que nunca se trataron con TRE y a los que se les realizó un seguimiento desde 1954 hasta 2008, la relación de mortalidad proporcional, es decir la proporción de muertes en la población del estudio por una causa específica dividida por la proporción de muertes por las mismas causas en la población general, de morir de mieloma múltiple fue de 9,66 (p &lt;0,0001).<sup>48</sup> En otras palabras, la proporción de muertes por mieloma múltiple en la población del estudio es 9,66 veces mayor que en la población general.</p>												
<p><b>Gamma patía monoclonal de importancia no determinada (MGUS)</b></p>	<p>La gammapatía monoclonal de importancia no determinada (MGUS) se define como un trastorno de las células plasmáticas clonales no maligno de bajo volumen (&lt;10% células plasmáticas de médula ósea) con una paraproteína de menos de 30 g/litro en la ausencia de daño al órgano objetivo asociado.</p> <p><u>Incidencia</u></p> <p>No se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la incidencia de la MGUS entre los pacientes con enfermedad de Gaucher.</p> <p><u>Prevalencia</u></p> <p><u>Población Adulta</u></p> <p>En cinco estudios de caso<sup>49,50,51,52,53</sup>, la prevalencia de la MGUS entre los pacientes principalmente con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 fue de un 1,0% a un 19,0% (consulte la Tabla 29). Se observaron cálculos superiores en pacientes mayores.<sup>52</sup></p> <p><b>Tabla 29. Prevalencia de la MGUS en Pacientes con Enfermedad de Gaucher</b></p> <table border="1" data-bbox="461 1703 1401 1940"> <thead> <tr> <th data-bbox="461 1703 613 1797">Diseño del Estudio</th> <th data-bbox="613 1703 1094 1797">Población del Estudio</th> <th data-bbox="1094 1703 1208 1797">Tamaño de la Muestra</th> <th data-bbox="1208 1703 1401 1797">Prevalencia N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="461 1797 613 1860">Serie de casos<sup>49</sup></td> <td data-bbox="613 1797 1094 1860">Pacientes con EG (todos los tipos; periodo de estudio no especificado)</td> <td data-bbox="1094 1797 1208 1860">19</td> <td data-bbox="1208 1797 1401 1860">2 (10,5%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="461 1860 613 1940">Serie de casos<sup>50</sup></td> <td data-bbox="613 1860 1094 1940">Todos los pacientes polacos con EG Tipo 1 registrados en el centro de derivación nacional (periodo de estudio no especificado)</td> <td data-bbox="1094 1860 1208 1940">61</td> <td data-bbox="1208 1860 1401 1940">2 (3,3%)</td> </tr> </tbody> </table>	Diseño del Estudio	Población del Estudio	Tamaño de la Muestra	Prevalencia N (%)	Serie de casos <sup>49</sup>	Pacientes con EG (todos los tipos; periodo de estudio no especificado)	19	2 (10,5%)	Serie de casos <sup>50</sup>	Todos los pacientes polacos con EG Tipo 1 registrados en el centro de derivación nacional (periodo de estudio no especificado)	61	2 (3,3%)
Diseño del Estudio	Población del Estudio	Tamaño de la Muestra	Prevalencia N (%)										
Serie de casos <sup>49</sup>	Pacientes con EG (todos los tipos; periodo de estudio no especificado)	19	2 (10,5%)										
Serie de casos <sup>50</sup>	Todos los pacientes polacos con EG Tipo 1 registrados en el centro de derivación nacional (periodo de estudio no especificado)	61	2 (3,3%)										

Comorbilidad	Incidencia, Prevalencia y Mortalidad (cuando sea aplicable)													
	Serie de casos <sup>51</sup>	Pacientes con EG (todos los tipos) en 45 centros de Francia (periodo de estudio no especificado)	107	14 (13,0%)										
	Serie de casos hospitalarios <sup>52</sup>	Pacientes con EG Tipo I de un centro de derivación en Ámsterdam y los Países Bajos (1991-2003)	63	12 (19,0%)										
	Serie de casos <sup>53</sup>	Pacientes con EG (todos los tipos; periodo de estudio no especificado)	507	5 (1,0%)										
MGUS: Gammapatía monoclonal de importancia no determinada														
<p><u>Población Pediátrica</u> No se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la prevalencia de la MGUS entre los pacientes con enfermedad de Gaucher.</p> <p><u>Mortalidad</u> Debido a la MGUS entre personas con enfermedad de Gaucher, no se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la mortalidad.</p>														
<b>Cáncer</b>	<p>El cáncer se define como cualquier neoplasia maligna en un órgano sólido o de la sangre.</p> <p><u>Incidencia</u></p> <p><u>Población Adulta</u> Se identificó un total de seis estudios en los que se calculó la incidencia del cáncer entre los pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo 1 principalmente. Entre los 2 estudios poblacionales, la incidencia osciló en un rango del 4,6% al 9,0%.<sup>43,44</sup> Entre las 4 series de casos hospitalarios, la variabilidad fue más notoria y la incidencia osciló en un rango del 4,0% al 20,8% (consulte la Tabla 30).<sup>28,45,46,47</sup> Las diferencias para ambos tipos de estudios se pueden explicar por el muestreo (muestreo de conveniencia en la serie de casos frente al diseño poblacional con el objetivo de capturar a la población completa), así como también por las diferencias en las características de la población del estudio, las regiones y los periodos del estudio.</p> <p style="text-align: center;"><b>Tabla 30. Incidencia del Cáncer en Pacientes con Enfermedad de Gaucher</b></p> <table border="1" data-bbox="461 1394 1398 1740"> <thead> <tr> <th data-bbox="461 1394 646 1545">Diseño del Estudio</th> <th data-bbox="646 1394 834 1545">Población del Estudio</th> <th data-bbox="834 1394 1023 1545">Tamaño de la Muestra</th> <th data-bbox="1023 1394 1211 1545">Incidencia N.º (%)</th> <th data-bbox="1211 1394 1398 1545">N (%) de Mieloma Múltiple en Casos de Cáncer</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="461 1545 646 1740">Registro Internacional de Gaucher<sup>43</sup></td> <td data-bbox="646 1545 834 1740">Todos los pacientes en la base de datos Internacional de Gaucher (hasta septiembre de 2003)</td> <td data-bbox="834 1545 1023 1740">2742</td> <td data-bbox="1023 1545 1211 1740">126 (4,6%)</td> <td data-bbox="1211 1545 1398 1740">10 (7,9%)</td> </tr> </tbody> </table>				Diseño del Estudio	Población del Estudio	Tamaño de la Muestra	Incidencia N.º (%)	N (%) de Mieloma Múltiple en Casos de Cáncer	Registro Internacional de Gaucher <sup>43</sup>	Todos los pacientes en la base de datos Internacional de Gaucher (hasta septiembre de 2003)	2742	126 (4,6%)	10 (7,9%)
Diseño del Estudio	Población del Estudio	Tamaño de la Muestra	Incidencia N.º (%)	N (%) de Mieloma Múltiple en Casos de Cáncer										
Registro Internacional de Gaucher <sup>43</sup>	Todos los pacientes en la base de datos Internacional de Gaucher (hasta septiembre de 2003)	2742	126 (4,6%)	10 (7,9%)										

Comorbilidad	Incidencia, Prevalencia y Mortalidad (cuando sea aplicable)				
	Basado en el registro <sup>44</sup>	Veteranos de los EE. UU. de sexo masculino de Raza Afroamericana y Blanca con EG (todos los tipos) (1969-1996)	1525	137 (9,0%)	2 (1,5%)
	Serie de casos hospitalarios <sup>28</sup>	Pacientes con la EG Tipo 1, pacientes con genotipo heterocigoto u homocigoto N370S (1996-2006)	367	46 (12,0%)	6 (13,0%)
	Serie de casos hospitalarios <sup>47</sup>	Pacientes con EG Tipo 1 de 2 centros de derivación de Gaucher en Ámsterdam, los Países Bajos y Alemania (1991-2003)	131	14 (10,7%)	1 (7,1%)
	Serie de casos hospitalarios <sup>46</sup>	Pacientes con EG Tipo 1 tratados en una clínica de derivación de gran tamaño en Israel (1990-2004)	500	20 (4,0%)	2 (10,0%)
	Serie de casos hospitalarios <sup>45</sup>	Pacientes con EG (todos los tipos) que estuvieron bajo observación en el Instituto de Hematología, Ramban Medical Center, Israel (1968-1991)	48	10 (20,8%)	2 (4,2%)
<p><u>Población Pediátrica</u> No se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la incidencia del cáncer entre los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher.</p> <p><u>Prevalencia</u> No se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la prevalencia del cáncer entre la población adulta o general con enfermedad de Gaucher.</p> <p><u>Mortalidad</u> No se encontraron datos poblacionales acerca de la mortalidad por cáncer entre los pacientes con enfermedad de Gaucher. A continuación, se resumen los cálculos de mortalidad a partir de tres series de casos. Solamente se encontraron</p>					

Comorbilidad	Incidencia, Prevalencia y Mortalidad (cuando sea aplicable)
	<p>cálculos relativos (es decir, cálculos comparativos) y no cálculos absolutos de mortalidad.</p> <p>En una serie de casos entre pacientes con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 provenientes de 2 centros de derivación en Europa Occidental a los que se les realizó un seguimiento desde 1991 hasta 2003, la proporción de mortalidad estandarizada, es decir, la proporción entre la cantidad observada de muertes en el estudio y la cantidad de muertes esperadas en la población general si la población del estudio tuviera las mismas características de edad y sexo que la población general, de morir de cáncer fue de 3,0 (IC del 95%, 0,96-6,9).<sup>47</sup> En otras palabras, la tasa de mortalidad del cáncer observada en los pacientes con enfermedad de Gaucher es 3,0 veces mayor que la tasa esperada en la población general.</p> <p>En una serie de casos entre los pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo 1 que nunca se trataron con TRE y a los que se les realizó un seguimiento desde 1954 hasta 2008, se calculó que la relación de mortalidad proporcional, es decir la proporción de muertes en la población del estudio por una causa específica dividida por la proporción de muertes por la misma causa en la población general, de morir de cáncer era de 1,57 (p=0,0002).<sup>48</sup> Esto se puede interpretar como que la proporción de muertes por cáncer en los pacientes con enfermedad de Gaucher es 1,57 veces mayor que la en la población general.</p> <p>En una serie de casos entre pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo 1 a los que se les realizó un seguimiento desde 1968 hasta 1991, el riesgo relativo informado de morir de cáncer entre los pacientes con enfermedad de Gaucher fue de 4,9 (IC del 95%, 2,2-11).<sup>45</sup> En otras palabras, los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen un riesgo 4,9 veces mayor de morir de cáncer, en comparación con el grupo de referencia (comunidad de la misma región compuesta principalmente por judíos asquenazi).</p>

### 1.7.2. Epidemiología de Riesgos Identificados o Potenciales en la Población Objetivo Cuando No Está Expuesta a Taliglucerasa Alfa

Se emplearon las estrategias de búsqueda utilizadas en las dos secciones previas para caracterizar la epidemiología de los riesgos identificados y potenciales entre pacientes con enfermedad de Gaucher no expuestos a taliglucerasa alfa, con los términos de búsqueda relevantes descritos en las notas al pie.<sup>5</sup> Los riesgos identificados son hipersensibilidad y otras reacciones relacionadas con la infusión y los riesgos potenciales son inmunogenicidad, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada y aumento de las enzimas hepáticas. En la medida de lo posible, se añadieron los cálculos entre pacientes pediátricos.

<sup>5</sup> Se usaron los siguientes términos de búsqueda booleanos para recolectar bibliografía publicada sobre los riesgos identificados y potenciales de interés entre las personas con enfermedad de Gaucher: (reacción de hipersensibilidad O reacción relacionada con la infusión O hipersensibilidad O anafilaxia O choque anafiláctico O reacción anafiláctica O inmunogenicidad O alergia a la zanahoria)

**1.7.2.1. Riesgos Identificados**

<b>Riesgo identificado</b>	<b>Incidencia, prevalencia y mortalidad (cuando sea aplicable)</b>
<b>Hipersensibilidad y otras reacciones relacionadas con la infusión</b>	<p>La hipersensibilidad y otras reacciones relacionadas con la infusión solamente se pueden presentar en el momento del tratamiento. Por lo tanto, los cálculos a continuación se obtuvieron a partir de los estudios en los que se administró una TRE en vez de taliglucerasa alfa.</p> <p><u>Incidencia</u></p> <p><i>Serie de casos</i></p> <p>Se identificaron tres estudios en los que se calculó la incidencia de la hipersensibilidad y otras reacciones relacionadas con la infusión. Entre 262 pacientes de los EE. UU. (edad media no indicada) que recibieron GCD (de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas) para la enfermedad de Gaucher Tipo 1 durante un periodo no especificado, un 5,3% (14/262) informó síntomas que indicaban reacciones de hipersensibilidad inmediatas.<sup>54</sup></p> <p>En una revisión realizada por Kishnani y otros, la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión entre personas con enfermedad de Gaucher Tipo 1 en tratamiento con Cerezyme y Velaglucerasa alfa fue de un 13,8% y de un 52,0%, respectivamente.<sup>55</sup></p> <p>En un protocolo de tratamiento abierto y multicéntrico de 211 pacientes de los EE. UU. (edad mediana de 54 años) con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 tratados con velaglucerasa alfa (60 unidades/kg cada 2 semanas para pacientes sin tratamiento previo y de 15 a 60 unidades/kg cada 2 semanas para pacientes que se cambiaron desde el tratamiento con imiglucerasa) durante un periodo no especificado, un 13,3% (28/211) presentó reacciones relacionadas con la infusión.<sup>56</sup></p> <p><u>Prevalencia</u></p> <p>No se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la prevalencia de la hipersensibilidad o de otras reacciones relacionadas con la infusión entre las personas con enfermedad de Gaucher no tratadas con taliglucerasa alfa.</p> <p><u>Mortalidad</u></p> <p>No se encontraron datos epidemiológicos en los que se calculara la mortalidad por hipersensibilidad o por otras reacciones relacionadas con la infusión entre las personas con enfermedad de Gaucher no tratadas con taliglucerasa alfa.</p>

### 1.7.2.2. Riesgos Potenciales

Riesgo potencial	Incidencia, prevalencia y mortalidad (cuando sea aplicable)
<b>Inmunogenicidad</b>	<p>La inmunogenicidad se refiere a la capacidad de una sustancia, en este caso, un medicamento, para inducir las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos o células.</p> <p><u>Incidencia</u></p> <p>Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo y pueden estar influenciados por la metodología del ensayo y la manipulación de las muestras.</p> <p><i>Ensayos clínicos</i></p> <p>La incidencia informada de la inmunogenicidad entre los pacientes con enfermedad de Gaucher que participan en ensayos clínicos tiene oscila en un rango del 0% entre los pacientes expuestos a velaglucerasa alfa; del 20% entre los pacientes expuestos a Cerezyme<sup>®</sup> y del 40% entre las personas expuestas a Ceredase.<sup>57,58,59</sup></p> <p><i>Serie de casos</i></p> <p>En una revisión realizada por Kishnani y otros, la incidencia de la formación de anticuerpos IgG entre personas con enfermedad de Gaucher de Tipo 1 en tratamiento con Cerezyme y Velaglucerasa alfa fue de un 15,0% y de un 1,9%, respectivamente.<sup>55</sup></p> <p>Los cálculos de la incidencia de la inmunogenicidad entre los pacientes con enfermedad de Gaucher en TRE oscilaron entre un 1,2% y un 13,0% a partir de tres series de casos por separado; se informó una incidencia mayor entre la población de los EE. UU. en comparación con la israelí para la GCD más que para alglucerasa, y cuando el seguimiento o la duración de la administración del medicamento fueron más prolongados.</p> <p>En una serie de 29 pacientes israelíes (edad media de 25 años) con enfermedad de Gaucher (tipo no especificado) tratados durante de 2 a 6 meses con una dosis baja de alglucerasa (30 unidades/kg cada mes) durante un periodo no especificado, la incidencia del desarrollo de anticuerpos fue de un 3,4% (1/29).<sup>60</sup></p> <p>Entre 262 pacientes de los EE. UU. (edad media no indicada) que recibieron GCD (de 15 a 60 unidades/kg cada dos semanas) para la enfermedad de Gaucher de Tipo 1 durante un periodo no especificado de hasta 13 meses, un 13,0% (34/262) dio positivo para anticuerpos anti-GCD.<sup>54</sup></p> <p>En un protocolo de tratamiento abierto y multicéntrico de 211 pacientes de los EE. UU. (edad mediana de 54 años) con enfermedad de Gaucher Tipo 1 tratados con velaglucerasa alfa (60 unidades/kg cada 2 semanas para pacientes sin tratamiento previo y de 15 a 60 unidades/kg cada 2 semanas para pacientes que se cambiaron desde el tratamiento con imiglucerasa) durante un periodo no especificado, un 1,2% desarrolló anticuerpos anti-velaglucerasa alfa durante el tratamiento.<sup>56</sup></p> <p><u>Prevalencia</u></p> <p>No hay datos epidemiológicos disponibles sobre la prevalencia de la inmunogenicidad entre las personas con enfermedad de Gaucher no tratadas con taliglucerasa alfa.</p>

	<p><u>Mortalidad</u></p> <p>No hay datos epidemiológicos disponibles sobre la mortalidad a causa de la inmunogenicidad entre las personas con enfermedad de Gaucher no tratadas con taliglucerasa alfa.</p>
<p><b>Prolongación del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada</b></p>	<p>El nivel de prolongación del TTPa es una característica de la enfermedad de Gaucher.<sup>61</sup></p> <p><u>Incidencia</u></p> <p><i>Ensayos clínicos</i></p> <p>Las reacciones adversas observadas en <math>\geq 10\%</math> de los pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 tratados con velaglucerasa incluyeron 11,1% sin tratamiento previo de TRE que presentaron TTPa prolongado, uno de los cuales fue severo (129,6 s) y considerado como posible o probablemente relacionado con el medicamento del estudio. No se observaron casos de TTPa prolongado durante los ensayos clínicos de imiglucerasa. Todos los casos de TTPa prolongado en pacientes tratados con velaglucerasa tuvieron un TTPa elevado en la selección o en el periodo inicial, lo que indica potencialmente que el aumento estuvo asociado con la enfermedad subyacente en lugar de con el tratamiento en sí.</p> <p><u>Prevalencia</u></p> <p>No hay datos epidemiológicos disponibles sobre la prevalencia del TTPa prolongado entre las personas con enfermedad de Gaucher no tratadas con taliglucerasa alfa.</p> <p><u>Mortalidad</u></p> <p>No hay datos epidemiológicos disponibles sobre la mortalidad a causa de TTPa prolongado entre las personas con enfermedad de Gaucher no tratadas con taliglucerasa alfa.</p>

<p><b>Aumento de las enzimas hepáticas</b></p>	<p>Pueden producirse elevaciones intermitentes de las transaminasas en pacientes con enfermedad de Gaucher sin otras morbilidades coexistentes. Se han informado aumentos levemente anormales en las enzimas hepáticas en pacientes con la enfermedad de Gaucher<sup>62,63</sup> y tienden a normalizarse entre los meses 5 y 12 desde el inicio del tratamiento con TRE.<sup>64</sup></p> <p><u>Incidencia</u></p> <p>No se encontró ningún estudio basado en la población que cuantifique la incidencia de enzimas hepáticas elevadas en la población de pacientes con enfermedad de Gaucher.</p> <p><i>Ensayos clínicos</i></p> <p>Se describen observaciones histopatológicas hepáticas y clínicas en 25 pacientes con enfermedad de Gaucher.<sup>63</sup> Si bien 24 pacientes presentaron hepatomegalia y la mayoría tuvo anormalidades de transaminasas séricas y fosfatasa alcalina, solamente 3 presentaron indicios de hipertensión portal y complicaciones de enfermedad hepática avanzada. Las biopsias hepáticas mostraron focos dispersos de células de Gaucher en 5 pacientes y acumulación centrilobular prominente de células de Gaucher en 14 pacientes. Tres pacientes tuvieron cirrosis, que se asoció con el amplio reemplazo del hígado por la acción de las células de almacenamiento. La severidad de las anormalidades hepáticas se correlacionó con la ocurrencia de otras complicaciones severas de la enfermedad de Gaucher.</p> <p>Se ha observado que el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher en dos pacientes estuvo enmascarado y se retrasó por la presencia de pruebas de laboratorio anormales comunes a la enfermedad hepática primaria.<sup>62</sup></p> <p><u>Prevalencia</u></p> <p>No hay datos epidemiológicos disponibles sobre la prevalencia de enzimas hepáticas elevadas entre las personas con enfermedad de Gaucher no tratadas con taliglucerasa alfa.</p> <p><u>Mortalidad</u></p> <p>No hay datos epidemiológicos disponibles sobre la mortalidad debido a las enzimas hepáticas elevadas entre las personas con enfermedad de Gaucher no tratadas con taliglucerasa alfa.</p>
--	--

### 1.8. Efectos de la Clase Farmacológica

Taliglucerasa alfa es una GCD: enzima hidrolítica lisosomal específica de la glucocerebrosidasa.

El perfil farmacológico de taliglucerasa alfa es idéntico al de imiglucerasa (Cerezyme<sup>®</sup>) y la velaglucerasa (VPRIV<sup>®</sup>); los productos se clasifican como TRE.



**Tabla 31. Efectos de la Clase Farmacológica**

Riesgo	Frecuencia en ensayos clínicos de taliglucerasa alfa	Frecuencia observada con otros productos de la misma clase farmacológica (fuente de los datos/referencias a publicaciones)	Fuentes
Hipersensibilidad	Los eventos de hipersensibilidad informados con mayor frecuencia fueron: Prurito (8,3%), Erupción (6,1%) e Hipersensibilidad (3,8%)	Cerezyme® – Común ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )  VPRIV® – Común ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Resumen de Características del Producto de Cerezyme® (200 U y 400 U Polvo para concentrado para solución para infusión) hasta el 16 de enero de 2015 (obtenido a través del sitio Web de la EMA) <sup>a</sup> ; Resumen de Características del Producto de VPRIV® (200 Unidades y 400 Unidades polvo para solución para infusión) actualizado por última vez el 20 de octubre de 2016 (obtenido a través del sitio Web de la EMA)
Reacciones relacionadas con la infusión	Los TP del MedDRA más comúnmente informados para las reacciones relacionadas con la infusión fueron Dolor de cabeza (11,4%), Reacción relacionada con la infusión (9,8%), Artralgia (9,1%), Prurito (7,6%) y Dolor abdominal (6,1%)	Cerezyme® - Molestia en el lugar de la infusión, ardor en el lugar de la infusión, hinchazón en el lugar de la infusión, absceso estéril en el lugar de la inyección - Poco frecuente ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )  VPRIV® - Muy frecuente ( $\geq 1/10$ )	Resumen de Características del Producto de Cerezyme® hasta el 16 de enero de 2015 (obtenido a través del sitio Web de la EMA); Resumen de Características del Producto de VPRIV® actualizado por última vez el 20 de octubre de 2016 (obtenido a través del sitio Web de la EMA)
Inmunogenicidad	Se observaron anticuerpos anti-medicamento en el 36,5% de los pacientes sometidos a pruebas basados en la muestra de anticuerpos que fue positiva en cualquier punto temporal.	Cerezyme® - el 15% de los pacientes tratados desarrolló anticuerpos IgG a imiglucerasa durante el primer año de tratamiento.  VPRIV® - uno de 94 (1%) pacientes desarrolló anticuerpos de clase IgG a la velaglucerasa alfa.	Resumen de Características del Producto de Cerezyme® hasta el 16 de enero de 2015 (obtenido a través del sitio Web de la EMA); Resumen de Características del Producto de VPRIV® actualizado por última vez el 20 de octubre de 2016 (obtenido a través del sitio Web de la EMA)

a. El 23 de marzo de 2017, se actualizó el Resumen de Características del Producto de Cerezyme® después del DLP del 31 de diciembre de 2016 y la frecuencia de los riesgos sigue siendo coherente con la presentada en el Resumen de Características del Producto con fecha del 16 de enero de 2015.

## 1.9. Requisitos Adicionales de la Unión Europea (UE)

### 1.9.1. Potencial de Sobredosis

No se cuenta con experiencia de sobredosis con taliglucerasa alfa.

### 1.9.2. Potencial de Transmisión de Agentes Infecciosos

Si bien los virus animales y humanos se pueden esparcir con aerosoles y pueden ingresar a las células animales directamente mediante la fusión con la membrana celular, las células vegetales tienen una pared celular robusta que ofrece una barrera natural contra la infección viral. Los virus solamente pueden penetrar las células vegetales a través de estructuras específicas conocidas como plasmodesmos y pueden penetrar plantas enteras mediante la

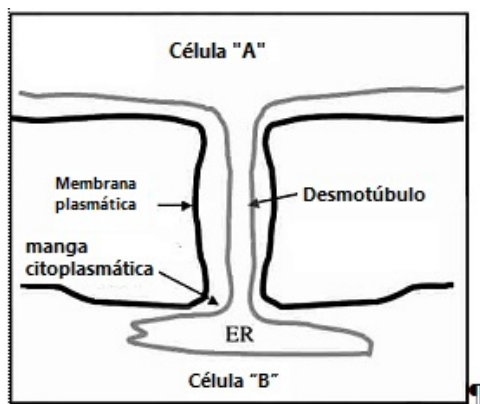
transferencia o contacto directo de una planta lastimada con una sana. Dicho contacto puede ocurrir durante las prácticas agrícolas (por el daño causado por herramientas o manos) o de manera natural, a través de vectores de alimentación animal en la planta tales como insectos o nematodos, que no es relevante en el caso de suspensiones celulares vegetales cultivadas en biorreactores cerrados como los que se usan para la producción de taliglucerasa alfa.

De forma similar a lo que sucede con otros organismos, las células vegetales tienen especificidad de huésped-parásito para la infección viral, de manera que los virus mamíferos no pueden infectar las células vegetales debido a la falta de compatibilidad. De la misma manera, los virus vegetales no presentan ningún riesgo para los seres humanos, “ya que la larga experiencia de la exposición periódica de seres humanos a tejidos y líquidos vegetales, principalmente por medio de vías orales y tópicas, pero también en algunos casos por inoculación parenteral involuntaria, no ha generado ninguna evidencia que respalde que estos agentes son patógenos para los seres humanos u otros vertebrados. Además, no han sido satisfactorios los intentos de propagación de virus vegetales en células de mamíferos ni la propagación de virus de mamíferos en células vegetales”.<sup>6</sup>

Esta seguridad intrínseca de las células vegetales a la infección viral se potencia aún más a través del cultivo de células vegetales en suspensión. A diferencia de lo que ocurre con las plantas enteras, no hay informes de infección y propagación satisfactorias de virus vegetales en cultivos de células vegetales. Los virus vegetales son parásitos intracelulares obligados, patogénicos principalmente para las plantas superiores. Esto se debe al mecanismo de infección, que incluye: a) el sistema vascular de la planta (o floema) para moverse a partes distantes de la planta y b) los plasmodesmos (PD), canales con posibilidad de paso en la pared celular vegetal que proporcionan pasajes citoplasmáticos para la propagación entre células o el tráfico de macromoléculas.<sup>65,66,67</sup> Los plasmodesmos se pueden entender como dos cilindros concéntricos que conectan las membranas plasmáticas, el citoplasma y el retículo endoplasmático (ER, por sus siglas en inglés) de las células vecinas (Figura 1). La membrana plasmática delimita el cilindro exterior de los plasmodesmos y conecta a las células vecinas. A nivel interno, el ER forma el segundo cilindro (desmotúbulo) que une al ER en las dos células adyacentes. Esto crea una manga citoplasmática continua entre dos células adyacentes, que permite la comunicación entre células.<sup>67,68</sup>

---

<sup>6</sup> EMA/CHMP/BWP/48316/2006, Lineamientos sobre la Calidad de los Principios Activos Biológicos Producidos mediante la Expresión Estable de Transgenes en Plantas Superiores

**Figura 1. Diagrama de las células conectoras de plasmodesmos “A” y “B”.**

A pesar de que los virus son capaces de variar enormemente, sus estrategias de movimiento entre células están necesariamente limitadas por el equipo celular disponible para que puedan explotar y por el hecho de que todos los virus estudiados hasta la fecha deben pasar a través de los PD.<sup>65</sup> Las condiciones de contacto mínimo entre células, como las que existen en las suspensiones celulares vegetales y las que existen en cultivos para la producción de taliglucerasa alfa, previenen la transmisión de moléculas, incluidas las partículas virales, a través de los plasmodesmos.<sup>66,69</sup> Por consiguiente, se previene la propagación viral en estos cultivos. Además, en el cultivo celular vegetal no hay vectores de transmisión (insectos, nematodos, etc.) que transmitan el virus e infecten las células cultivadas. Por lo tanto, todo riesgo de infección viral vegetal se aplica solamente a la planta entera.

Con base en esta justificación y en el conocimiento científico actual, con respecto a la especificidad de huésped-vector y a los plasmodesmos alterados de las células en suspensión, la línea de cultivo celular de zanahorias utilizada para la producción de taliglucerasa alfa no puede ser un huésped para los virus. Sin embargo, se realizaron pruebas para detectar virus específicos de las zanahorias en el Banco de Células Maestras (MBC) utilizado para la fabricación de los lotes clínicos de taliglucerasa alfa. Los resultados fueron negativos para todas las pruebas, como se muestra en los informes de los resultados.

Por último, actualmente no se usan materias primas de origen animal durante el proceso de fabricación del Principio Activo taliglucerasa alfa ni del Medicamento, con excepción de una materia prima. El proceso actual de fabricación (crecimiento celular en los biorreactores de 400 L y 800 L, paso 4) usa una materia prima, peptona de soja, que se fabrica con un ingrediente (enzima pancreática) de origen animal obtenido de una especie (porcina) no relevante para la encefalitis espongiforme transmisibile (EET).

En la selección inicial de células para el MCB, la fase de crecimiento inicial en medios sólidos y la producción a pequeña escala incluyó el Hidrolizado de Caseína en los medios de crecimiento líquidos y sólidos. Este material se compró y se liberó con base en la declaración del producto del fabricante, según la cual está exento de EET, y en un Certificado de Origen (COO) en cumplimiento con la Directiva Europea 75/318/CEE según la enmienda de la Directiva 1999/82/CE. Las mejoras en los medios de crecimiento (medios sólidos, líquidos y

de producción) han permitido la eliminación de la caseína hidrolizada de los ingredientes del medio. La Caseína Hidrolizada no se utiliza en ninguno de los pasos del proceso de fabricación actual.

En resumen:

No existe riesgo de transmisión de virus vegetales, puesto que:

- Los virus vegetales no se pueden propagar en suspensiones celulares vegetales
- Los virus vegetales no son patogénicos para los seres humanos
- No se detectaron virus específicos de zanahorias en el MCB
- No existe riesgo de transmisión de patógenos mamíferos, puesto que:
- Los virus mamíferos no pueden infectar células vegetales
- Actualmente, no se usan componentes de origen mamífero en el proceso de fabricación
- La caseína hidrolizada utilizada inicialmente estaba exenta de EET y contaba con un COO que cumplía con la directiva de la UE. La caseína hidrolizada ya no se agrega a los medios de crecimiento.
- Monitoreo del operador humano de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF).

Todas lo anterior explica la importante ventaja de seguridad intrínseca de la producción de taliglucerasa alfa con la plataforma de tecnología celular vegetal, ProCellEx™.

### **1.9.3. Potencial de Administración Inadecuada para Fines Ilegales**

Taliglucerasa alfa no tiene potencial de abuso con fines ilegales.

### **1.9.4. Potencial de Uso en Indicaciones No Autorizadas**

Taliglucerasa alfa se indica en adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher y en pacientes pediátricos con manifestaciones hematológicas y viscerales de la enfermedad de Gaucher. Existe un potencial de administración en pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo 2 o Tipo 3.

## **1.10. Resumen – Inquietudes de Seguridad en Curso**

Con base en los resultados de los programas de desarrollo clínicos y no clínicos, se han identificado los siguientes problemas identificados o hipotéticos para la farmacovigilancia continua.

**Tabla 32. Resumen de las Inquietudes Actuales de Seguridad En Curso**

Riesgos importantes identificados	Hipersensibilidad Otras reacciones relacionadas con la infusión
Riesgos potenciales importantes	Inmunogenicidad Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada Aumento de las enzimas hepáticas
Información faltante importante	Embarazo y lactancia Pacientes ancianos ( $\geq 65$ años) Antecedentes de alergia a las zanahorias Presencia de enfermedad de Gaucher neuronopática Reacción anafilactoide o relacionada con la infusión a una TRE previa Interacciones medicamentosas potenciales Antecedentes de deterioro hepático preexistente Antecedentes de deterioro renal preexistente Antecedentes de enfermedad cardiovascular preexistente Tratamiento a largo plazo

## 2. PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

### 2.1. Prácticas de Farmacovigilancia de Rutina

#### Propósito

El propósito de la farmacovigilancia de rutina es generar procesos para garantizar de manera continua y oportuna la recolección, el procesamiento, el seguimiento y el análisis de los informes de eventos adversos individuales, y de otra información relevante para monitorear de manera constante el perfil de seguridad de un producto, conforme a los Procedimientos Operativos Estándar (SOP) de seguridad global, las regulaciones y los documentos de lineamientos.

#### Justificación

La farmacovigilancia de rutina es un componente crítico de las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención/minimización de los efectos adversos debido a taliglucerasa alfa.

#### Acción

El solicitante tiene amplios recursos que son aplicables al plan de farmacovigilancia. Estos recursos proporcionan un sistema de farmacovigilancia de varios niveles e incluyen la Herramienta Analítica y Estadística de Pfizer (PfAST, por sus siglas en inglés), herramientas de captura de datos específicos del producto, la metodología de análisis desproporcionado, el monitoreo de la seguridad del producto de rutina, informes periódicos sobre el monitoreo de seguridad y revisiones de etiquetado programadas con regularidad. El monitoreo de rutina de seguridad del producto incluye la revisión de los Eventos Médicos Objetivo (TME, por sus siglas en inglés), definidos como EA de interés o preocupación especial, según se especifica mediante los términos del MedDRA proporcionados en la [Sección 1.5.4 Detalles de riesgos identificados y potenciales importantes](#). Estos recursos complementan el almacenamiento de datos y las capacidades de recolección y análisis de la base de datos de seguridad que el solicitante utiliza actualmente.

## **Acontecimientos Importantes para la Evaluación y el Proceso de Informe**

El proceso del Informe Periódico de Actualización de Seguridad (PSUR, por sus siglas en inglés) se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes. El solicitante consultará con los relatores para discutir eventos relevantes de interés, según sea apropiado. En el PSUR, como una obligación específica, el Solicitante proporcionará datos de seguridad, incluidos los efectos de la inmunogenicidad sobre la eficacia y la seguridad.

### **2.2. Resumen de las Inquietudes de Seguridad y Acciones de Farmacovigilancia Planificadas**

Se utilizará la farmacovigilancia de rutina para cada una de las inquietudes de seguridad identificadas o potenciales, como también para las subpoblaciones en las que existe información limitada disponible en la actualidad, según se describe de manera general en la Tabla 33.

Un registro de pacientes (B3031002) es una actividad en curso de farmacovigilancia adicional del RMP. La descripción del estudio, los propósitos de investigación y el estado actual se proporcionan en la [Sección 2.4](#). Los datos estarán disponibles en los PSUR y en los informes del registro que se presentaran ante esta autoridad sanitaria.

El Estudio B3031003 es un estudio posterior a la aprobación en curso realizado en una población pediátrica como un estudio de Compromiso Posterior a la Autorización (PAC, por sus siglas en inglés) para la FDA. El propósito del estudio es recopilar información farmacocinética, farmacodinamia y de seguridad de los pacientes pediátricos tratados con taliglucerasa alfa durante un año.

**Tabla 33. Resumen de las Inquietudes de Seguridad y Acciones de Farmacovigilancia Planificadas**

Inquietud de seguridad	Acción(es) planificada(s)
<b><i>Riesgos importantes identificados</i></b>	
Hipersensibilidad	<p>Farmacovigilancia de rutina</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p> <p>El Protocolo B3031003 es un estudio posterior a la aprobación en la población pediátrica y se encuentra en curso en algunos países. Los datos de seguridad, incluida una evaluación de hipersensibilidad, se recopilarán durante un año como parte de la evaluación de seguridad de taliglucerasa alfa.</p>
Otras reacciones relacionadas con la infusión	<p>Farmacovigilancia de rutina</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p> <p>El Protocolo B3031003 es un estudio posterior a la aprobación en la población pediátrica y se encuentra en curso en algunos países. Los datos de seguridad, incluida una evaluación de otras reacciones relacionadas con la infusión, se recopilarán durante un año como parte de la evaluación de seguridad de taliglucerasa alfa.</p>
<b><i>Riesgos potenciales importantes</i></b>	
Inmunogenicidad	<p>Farmacovigilancia de rutina, incluidos los efectos de la inmunogenicidad sobre la eficacia y seguridad.</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p> <p>El Protocolo B3031003 es un estudio posterior a la aprobación en la población pediátrica y se encuentra en curso en algunos países. Los datos de inmunogenicidad se recopilarán durante un año como parte de la evaluación de anticuerpos anti-medicamento de taliglucerasa alfa.</p>

**Tabla 33. Resumen de las Inquietudes de Seguridad y Acciones de Farmacovigilancia Planificadas**

Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada	<p>Farmacovigilancia de rutina</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p>
Aumento de las enzimas hepáticas	<p>Farmacovigilancia de rutina</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p>
<b>Información faltante importante</b>	
Embarazo y lactancia	<p>Farmacovigilancia de rutina</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p>
Pacientes ancianos de 65 años de edad o mayores	<p>Farmacovigilancia de rutina</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p>
Antecedentes de alergia a las zanahorias	<p>Farmacovigilancia de rutina</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p>
Presencia de enfermedad de Gaucher neuronopática	<p>Farmacovigilancia de rutina</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p>



**Tabla 33. Resumen de las Inquietudes de Seguridad y Acciones de Farmacovigilancia Planificadas**

Reacción anafilactoide o relacionada con la infusión a una TRE previa	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Interacciones medicamentosas potenciales	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Antecedentes de deterioro hepático preexistente	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Antecedentes de deterioro renal preexistente	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Antecedentes de enfermedad cardiovascular preexistente	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Tratamiento a largo plazo	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.

## 2.3. Plan de Acción Detallado Para Inquietudes de Seguridad Específicas

### 2.3.1. Riesgos Importantes Identificados

**Tabla 34. Plan de Acción Detallado Para la Inquietud de Seguridad Específica: Hipersensibilidad**

Inquietud de seguridad	Riesgo importante identificado: Hipersensibilidad
Acción(es) propuesta(s)	<p>Farmacovigilancia de rutina.</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p> <p>El Protocolo B3031003 es un estudio posterior a la aprobación en la población pediátrica que se encuentra en curso en algunos países. Los datos de seguridad, incluida una evaluación de hipersensibilidad, se recopilarán durante un año como parte de la evaluación de seguridad de taliglucerasa alfa.</p>
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Evaluar más exhaustivamente la inquietud de seguridad identificada: hipersensibilidad.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Es importante continuar con la evaluación de la información sobre la hipersensibilidad de manera proactiva y continua.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	<p>En algunos países, se encuentra en curso el registro de pacientes (B3031002) y en algunos países se encuentra en curso el protocolo B3031003, en el que se incluirá la evaluación de hipersensibilidad.</p> <p>B3031002: Registro de taliglucerasa alfa de farmacovigilancia activa poscomercialización, multicéntrico y de varios países, en pacientes con la enfermedad de Gaucher.</p> <p>B3031003: Estudio multicéntrico y abierto de la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de Elelyso™ (taliglucerasa alfa) en pacientes pediátricos con la enfermedad de Gaucher Tipo 1.</p>

**Tabla 35. Plan de Acción Detallado Para la Inquietud de Seguridad Específica: Otras reacciones relacionadas con la infusión**

Inquietud de seguridad	Riesgo importante identificado: Otras reacciones relacionadas con la infusión
Acción(es) propuesta(s)	<p>Farmacovigilancia de rutina</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p> <p>El Protocolo B3031003 es un estudio posterior a la aprobación en la población pediátrica y se encuentra en curso en algunos países. Los datos de seguridad, incluida una evaluación de otras reacciones relacionadas con la infusión, se recopilarán durante un año como parte de la evaluación de seguridad de taliglucerasa alfa.</p>
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Evaluar más exhaustivamente la inquietud de seguridad identificada, otras reacciones relacionadas con la infusión.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Es importante continuar con la evaluación de la información sobre otras reacciones relacionadas con la infusión de manera proactiva y continua.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	En algunos países, se encuentra en curso el registro de pacientes (B3031002) y, en algunos países, se encuentra en curso el protocolo B3031003, en el que se incluirá la evaluación de otras reacciones relacionadas con la infusión.

### 2.3.2. Riesgos Potenciales Importantes

**Tabla 36. Plan de Acción Detallado Para la Inquietud de Seguridad Específica: Inmunogenicidad**

Inquietud de seguridad	Riesgo potencial importante: Inmunogenicidad
Acción(es) propuesta(s)	<p>Farmacovigilancia de rutina, incluidos los efectos de la inmunogenicidad sobre la eficacia y seguridad como una obligación específica de las medidas posteriores a la autorización.</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p> <p>El Protocolo B3031003 es un estudio posterior a la aprobación en la población pediátrica y se encuentra en curso en algunos países. Los datos de inmunogenicidad se recopilarán durante un año como parte de la evaluación de anticuerpos anti-medicamento de taliglucerasa alfa.</p>
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Evaluar más exhaustivamente el problema de seguridad potencial de la inmunogenicidad.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Es importante continuar con la evaluación de la información sobre la inmunogenicidad de manera proactiva y continua.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	En algunos países, se encuentra en curso el registro de pacientes (B3031002) y, en algunos países, se encuentra en curso el protocolo B3031003, en el que se incluirá la evaluación de inmunogenicidad.

**Tabla 37. Plan de Acción Detallado Para la Inquietud de Seguridad Específica:  
Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada**

Inquietud de seguridad	Riesgo potencial importante: Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Evaluar más exhaustivamente el problema de seguridad potencial de la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Es importante continuar con la evaluación de la información de manera proactiva y continua.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	No se planifican protocolos para abordar específicamente la prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada. El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países.

**Tabla 38. Plan de Acción Detallado Para la Inquietud de Seguridad Específica:  
Aumento de las enzimas hepáticas**

Inquietud de seguridad	Riesgo potencial importante: Aumento de las enzimas hepáticas
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Evaluar más exhaustivamente el problema de seguridad potencial del aumento de las enzimas hepáticas.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Es importante continuar evaluando la información de manera proactiva y continua.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.

**Tabla 38. Plan de Acción Detallado Para la Inquietud de Seguridad Específica: Aumento de las enzimas hepáticas**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Riesgo potencial importante: Aumento de las enzimas hepáticas</b>
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	No se planifican protocolos para abordar específicamente el aumento de las enzimas hepáticas. El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países.

**2.3.3. Información faltante importante****Tabla 39. Plan de Acción Detallado Para la Experiencia en el Embarazo y la Lactancia**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Embarazo y lactancia</b>
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Recolectar más datos para comprender mejor las inquietudes de seguridad potenciales asociadas con el embarazo y la lactancia.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Es importante continuar con la evaluación de la información de manera proactiva y continua.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países, incluido un subestudio del B3031002 en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia.

**Tabla 40. Plan de Acción Detallado para la Experiencia en Pacientes Ancianos de 65 años de edad o mayores**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Pacientes ancianos de 65 años de edad o mayores</b>
-------------------------------	--

**Tabla 40. Plan de Acción Detallado para la Experiencia en Pacientes Ancianos de 65 años de edad o mayores**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Pacientes ancianos de 65 años de edad o mayores</b>
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Recopilar más datos para comprender mejor los problemas de seguridad potenciales asociados a la administración de taliglucerasa alfa en pacientes de 65 años de edad o mayores.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Es importante establecer la seguridad de los ancianos que reciben taliglucerasa alfa.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	No hay ningún protocolo planificado para abordar de manera específica este ámbito de información limitada.  El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países.

**Tabla 41. Plan de Acción Detallado Para Experiencia en Pacientes con Antecedentes de Alergia a las Zanahorias**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Antecedentes de Alergia a las Zanahorias</b>
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Recolectar más datos para comprender mejor las inquietudes de seguridad potenciales asociadas con la administración de taliglucerasa alfa en la población general, en la cual varias alergias a los alimentos pueden predisponer a respuestas inmunes mediadas.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Es importante establecer la seguridad de taliglucerasa alfa en la población general, en la cual varias alergias a los alimentos, incluidos los antecedentes de alergia a las zanahorias, pueden predisponer a respuestas inmunes mediadas.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	No hay ningún protocolo planificado para abordar de manera específica este ámbito de información limitada.  El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países.

**Tabla 42. Plan de Acción Detallado para la Experiencia en Pacientes con Presencia de Enfermedad de Gaucher Neuronopática**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Presencia de Enfermedad de Gaucher Neuronopática</b>
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Para recolectar más datos para comprender mejor las inquietudes de seguridad potenciales asociadas con la administración de taliglucerasa alfa en pacientes con presencia de enfermedad de Gaucher neuronopática.



**Tabla 42. Plan de Acción Detallado para la Experiencia en Pacientes con Presencia de Enfermedad de Gaucher Neuronopática**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Presencia de Enfermedad de Gaucher Neuronopática</b>
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Para recolectar más datos para comprender mejor las inquietudes de seguridad potenciales asociadas con la administración de taliglucerasa alfa en pacientes con presencia de enfermedad de Gaucher neuronopática.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	No hay ningún protocolo planificado para abordar de manera específica este ámbito de información limitada. El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países.

**Tabla 43. Plan de Acción Detallado Para la Experiencia en Pacientes con Reacción Anafilactoide o Relacionada con la Infusión de TRE Previa**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Reacción anafilactoide o relacionada con la infusión a una TRE previa</b>
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Recolectar más datos para comprender mejor las inquietudes de seguridad potenciales asociadas con la administración de taliglucerasa alfa en pacientes con antecedentes de reacción anafilactoide o relacionada con una infusión de TRE previa.
Justificación de la(s) acción(es) propuesta(s)	Aunque los datos actuales indican que no existe un vínculo entre el tratamiento con TRE previa y reacciones anafilactoides o relacionadas con la infusión, los pacientes que han presentado tales reacciones en TRE previas se excluyeron de los estudios clínicos de taliglucerasa alfa. Las acciones propuestas facilitarán la recolección de datos para comprender mejor las inquietudes de seguridad potenciales asociadas con la administración de taliglucerasa alfa en pacientes con antecedentes de reacción anafilactoide o relacionada con una infusión de TRE previa.

**Tabla 43. Plan de Acción Detallado Para la Experiencia en Pacientes con Reacción Anafilactoide o Relacionada con la Infusión de TRE Previa**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Reacción anafilactoide o relacionada con la infusión a una TRE previa</b>
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	No hay ningún protocolo planificado para abordar de manera específica este ámbito de información limitada. El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países.

**Tabla 44. Plan de Acción Detallado Para Interacciones Medicamentosas Potenciales**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Interacciones medicamentosas potenciales</b>
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Recopilar más datos para comprender mejor las interacciones medicamentosas potenciales con la administración de taliglucerasa alfa.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	No hay ningún protocolo planificado para abordar de manera específica este ámbito de información limitada. El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países.

**Tabla 45. Plan de Acción Detallado Para la Experiencia en Pacientes con Antecedentes de Deterioro Hepático Preexistente**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Antecedentes de deterioro hepático preexistente</b>
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Recopilar más datos para comprender mejor los problemas de seguridad potenciales asociados con la administración de taliglucerasa alfa en pacientes con antecedentes de deterioro hepático preexistente.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	No hay ningún protocolo planificado para abordar de manera específica este ámbito de información limitada.  El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países.

**Tabla 46. Plan de Acción Detallado para la Experiencia en Pacientes con Antecedentes de Deterioro Renal Preexistente**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Antecedentes de deterioro renal preexistente</b>
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Recopilar más datos para comprender mejor los problemas de seguridad potenciales asociados con la administración de taliglucerasa alfa en pacientes con antecedentes de deterioro renal preexistente.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	No hay ningún protocolo planificado para abordar de manera específica este ámbito de información limitada.  El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países.

**Tabla 47. Plan de Acción Detallado para la Experiencia en Pacientes con Antecedentes de Enfermedad Cardiovascular Preexistente**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Antecedentes de enfermedad cardiovascular preexistente</b>
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Recopilar más datos para comprender mejor los problemas de seguridad potenciales asociados con la administración de taliglucerasa alfa en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular preexistente.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.
Títulos de los protocolos	No hay ningún protocolo planificado para abordar de manera específica este ámbito de información limitada.  El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países.

**Tabla 48. Plan de Acción Detallado para el Tratamiento a Largo Plazo**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Información faltante: Pacientes en tratamiento a largo plazo</b>
Acción(es) propuesta(s)	Farmacovigilancia de rutina  En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.
Propósito de la(s) acción(es) propuesta(s)	Recopilar más datos para comprender mejor los problemas de seguridad potenciales asociados con la administración a largo plazo de taliglucerasa alfa.
Detallar medidas adicionales que se pueden adoptar en función de los resultados de esta acción y los criterios de decisión para iniciar tales medidas	La información nueva puede requerir que se realicen revisiones de la indicación actual.
Etapas importantes para la evaluación e informe, incluida la justificación de la elección de estas etapas	El proceso del PSUR se activará de acuerdo con los requisitos locales de presentación de informes.

**Tabla 48. Plan de Acción Detallado para el Tratamiento a Largo Plazo**

Inquietud de seguridad	Información faltante: Pacientes en tratamiento a largo plazo
Títulos de los protocolos	No hay ningún protocolo planificado para abordar de manera específica este ámbito de información limitada. El registro de pacientes (B3031002) se encuentra en curso en algunos países.

#### 2.4. Descripción General de los Protocolos de Estudio para el Plan de Farmacovigilancia

El estudio B3031002 es un registro de exposición de taliglucerasa alfa que se está realizando como un Requisito Posterior a la Comercialización (PMR) para la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA), y ha sido designado por el patrocinador como un Estudio de Seguridad Posterior a la Autorización (PASS). El propósito del registro es evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de taliglucerasa alfa para pacientes con enfermedad de Gaucher que reciben tratamiento con taliglucerasa alfa. El registro estará abierto durante al menos 10 años (Tabla 49).

Como parte de este Registro Posterior a la Comercialización, se realizará un subestudio para realizar un seguimiento de lo siguiente:

1. Los participantes del registro de sexo femenino que se hayan expuesto en cualquier momento del embarazo para conocer los resultados del embarazo, y
2. Los recién nacidos de las participantes del registro del medicamento que hayan estado expuestos potencialmente a taliglucerasa alfa en el útero, y
3. Los lactantes de las participantes del registro del medicamento que hayan estado expuestos a taliglucerasa alfa a través de la leche materna o en el útero durante el primer año de vida.

El propósito primario del registro es caracterizar el perfil de seguridad de taliglucerasa alfa mediante la recopilación solicitada y el resumen de los datos de EA. El propósito secundario del registro es caracterizar la eficacia de taliglucerasa alfa mediante la recolección y el análisis de las mediciones de la enfermedad de Gaucher, incluidas las evaluaciones hematológicas (hemoglobina y recuento de plaquetas) y del volumen de los órganos (bazo e hígado).

La duración del seguimiento dependerá del momento de la inscripción. La inscripción se llevará a cabo durante los primeros ocho años del Registro del Medicamento. La duración mínima del seguimiento será de 2 años.

Actualmente, el registro está realizando inscripciones en los Estados Unidos. El primer paciente se inscribió en el Registro del Medicamento en septiembre de 2013 y se prevé que la última visita del último paciente será en octubre de 2023.

El Estudio B3031003 es un estudio posterior a la aprobación en curso realizado en una población pediátrica como un estudio de Compromiso Posterior a la Autorización (PAC, por sus siglas en inglés) para la FDA. El propósito del estudio es recopilar información farmacocinética, farmacodinamia y de seguridad de los pacientes pediátricos tratados con taliglucerasa alfa durante un año.

El propósito primario del estudio es caracterizar la farmacocinética de una infusión intravenosa de taliglucerasa alfa administrada durante 100 minutos en dosis de 60 unidades/kg en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher Tipo 1. Los propósitos secundarios del estudio son caracterizar la farmacodinamia, incluidos los cambios en el bazo y en el tamaño/volumen hepático, los recuentos de plaquetas/hemoglobina y la estatura/peso, después de 12 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa, para evaluar la seguridad de taliglucerasa alfa durante y después de las infusiones intravenosas de taliglucerasa alfa en sujetos pediátricos durante 12 meses y caracterizar cualquier desarrollo de anticuerpos anti-medicamentos en el Mes 6 y en el Mes 12. Se preseleccionará a los pacientes desde el estudio de registro B3031002, se les hará un seguimiento durante un año y luego otro seguimiento 28 días después de la visita del Mes 12 para un monitoreo de seguridad. Se espera que la inscripción en el estudio B3031003 comience en el verano de 2017 y se complete en junio de 2019.

**Tabla 49. Estudio de Seguridad Objetivo En Curso**

Número de protocolo/ Estado	Título	Fecha de Inicio	Fecha de LPLV <sup>a</sup> proyectada	Cantidad de pacientes proyectada
B3031002/en curso	Un Registro Multicéntrico, en Países Múltiples, Posterior a la Comercialización y de Vigilancia Activa de Taliglucerasa Alfa en Pacientes con Enfermedad de Gaucher	2013-09-18	2023-10	350

a. LPLV = Último paciente, última visita

## 2.5. Resumen de Información Nueva para las Actualizaciones del RMP

Desde la versión 5.0 del RMP con un DLP del 31 de diciembre de 2015, no ha habido más ensayos clínicos completados sobre taliglucerasa alfa. En general, el perfil de los EA de toda causa más comunes en los sujetos pediátricos (>25%) fue similar al de los EA de toda causa más comunes observados en los sujetos adultos (>10%). Sin embargo, hubo una mayor incidencia de Dolor abdominal (31,3%), Tos (25,0%), Diarrea (25,0%), Dolor de cabeza (31,3%), Nasofaringitis (31,3%), Dolor en las extremidades (31,3%), Pirexia (12,5%), Infección de las vías respiratorias superiores (31,3%) y Vómitos (37,5%) en pacientes pediátricos, en comparación con la incidencia (11,2%, 16,4%, 11,2%, 25,0%, 26,7%, 16,4%, 12,1%, 19,8% y 7,8%, respectivamente) en pacientes adultos (Tabla 22). Por el contrario, en los pacientes adultos, los EA de toda causa más frecuentes que se observaron con mayor

frecuencia que en los pacientes pediátricos fueron Fatiga, Artralgia, Dolor de espalda y Dolor bucofaríngeo. Por lo tanto, se considera que el Dolor abdominal, la Tos, la Diarrea, el Dolor de cabeza, la Nasofaringitis, el Dolor en las extremidades, la Infección de las vías respiratorias superiores y los Vómitos son eventos adversos observados con mayor frecuencia en los sujetos pediátricos.

Desde la versión 5.0 del RMP, en general, el perfil de datos poscomercialización es similar al de los datos de adultos y de pacientes pediátricos observados en los ensayos clínicos. Sin embargo, las actividades de detección de señales poscomercialización han generado la incorporación de angioedema a las reacciones adversas al medicamento en la información de seguridad primaria del producto. El angioedema se incluye entre los posibles síntomas en la inquietud de seguridad importante identificada sobre la hipersensibilidad. Consulte la información detallada en la [Sección 1.5.1](#) y en la [Sección 1.5.2](#).

## **2.6. Resumen de Acciones Destacadas, Incluidos los Acontecimientos Importantes**

El estudio B3031002 (el Registro), para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de taliglucerasa alfa en los pacientes con enfermedad de Gaucher en tratamiento con taliglucerasa alfa, comenzó en septiembre de 2013 y estará abierto durante al menos 10 años. Se creará un informe provisional con un intervalo de cinco años (esperado aproximadamente para julio de 2019) y se prevé que la Última Visita del Paciente Final será en octubre de 2023, mientras que el Informe de Estudio Final tiene como plazo final julio de 2024.

El Estudio B3031003 es un estudio posterior a la aprobación realizado en una población pediátrica como un estudio de Compromiso Posterior a la Autorización (PAC) para la FDA. El propósito del estudio es recopilar información farmacocinética, farmacodinamia y de seguridad de los pacientes pediátricos tratados con taliglucerasa alfa durante un año. Se espera que la inscripción en el estudio B3031003 comience en el verano de 2017 y se complete en junio de 2019. Se prevé que la Última Visita del Paciente Final sea en junio de 2020, mientras que la fecha límite del Informe Final del Estudio es en diciembre de 2020.

### **2.6.1. Registro No Intervencionista**

Consulte la [Sección 2.4](#).



**PARTE II****3. EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE ACTIVIDADES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS****3.1. Resumen de Acciones Planificadas****Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas**

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
<b>Riesgo importante identificado:</b> Hipersensibilidad	Sí	<p><b><u>Descripción de la actividad de rutina</u></b>            Información de prescripción del Documento del Producto Local (LPD, Prospecto) de Argentina.</p> <p><b><u>Prospecto de Argentina: Contraindicaciones</u></b>            La administración de Uplyso™ está contraindicada para pacientes con hipersensibilidad a taliglucerasa alfa o a cualquier componente de la fórmula de Uplyso™.</p> <p><b><u>Prospecto de Argentina: Advertencias y Precauciones Especiales de Administración</u></b>  <b>Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia</b>            Algunos pacientes tratados con Uplyso™ han presentado reacciones de hipersensibilidad severas, incluida la anafilaxia. En los ensayos clínicos, 2 de 72 pacientes (2,8%) tratados con Uplyso™ presentaron signos y síntomas coherentes con la anafilaxia. Los signos y síntomas de estos pacientes incluyeron urticaria, hipotensión, rubefacción, sibilancia, opresión en el pecho, náuseas, vómitos y mareos. Estas reacciones se presentaron durante la infusión de Uplyso™. En los ensayos clínicos con Uplyso™, 21 de 72 pacientes (29,0%) presentaron reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad incluyeron prurito, angioedema, rubefacción, eritema, erupción, náuseas, vómitos, tos, opresión en el pecho e irritación de la garganta. Estas reacciones se presentaron hasta 3 horas después del inicio de la infusión. Debido a la posibilidad de anafilaxia, se debe disponer del apoyo médico inmediato adecuado cuando se administra Uplyso™. Después de la administración, observe con detenimiento a los pacientes durante un periodo de tiempo adecuado, teniendo en cuenta el tiempo hasta la aparición de la anafilaxia según los ensayos clínicos. Informe a los pacientes acerca de los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que busquen ayuda médica inmediata si presentan estos signos y síntomas. Si se produce anafilaxia, interrumpa la administración de Uplyso™ de inmediato e inicie el tratamiento médico adecuado. El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad debe basarse en la</p>

**Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas**

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
		<p>severidad de la reacción y debe incluir la disminución de la tasa de la infusión o la detención de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides de acción intermedia. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir reacciones de hipersensibilidad posteriores. Durante los estudios clínicos, los pacientes no recibían una medicación previa de rutina antes de la infusión de Uplyso™. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad severas, detenga inmediatamente la infusión de Uplyso™ e inicie el tratamiento médico apropiado. Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar Uplyso™ en pacientes que hayan presentado reacciones severas asociadas con este medicamento. Todas las exposiciones nuevas se deben realizar con precaución y debe haber un respaldo médico adecuado disponible de inmediato.</p> <p><b>Justificación:</b> Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, durante los estudios clínicos realizados en pacientes tratados con taliglucerasa alfa. Como resultado del análisis de estos eventos, el Patrocinador considera que la farmacovigilancia de rutina y las actividades de minimización de riesgos (incluida la revisión de TME, los Informe Periódico de Actualización de Seguridad y el etiquetado apropiado) serán adecuadas para monitorear y garantizar la seguridad del paciente.</p>
<p><b>Riesgo importante identificado:</b></p> <p>Otras reacciones relacionadas con la infusión</p>	Sí	<p><b><u>Descripción de la actividad de rutina</u></b> Información de prescripción del Prospecto de Argentina.</p> <p><b><u>Prospecto de Argentina: Contraindicaciones</u></b> La administración de Uplyso™ está contraindicada para pacientes con hipersensibilidad a taliglucerasa alfa o a cualquier componente de la fórmula de Uplyso™.</p> <p><b><u>Prospecto de Argentina: Advertencias y Precauciones Especiales de Administración</u></b> <b>Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia</b> Algunos pacientes tratados con Uplyso™ han presentado reacciones de hipersensibilidad severas, incluida la anafilaxia. En los ensayos clínicos, 2 de 72 pacientes (2,8%) tratados con Uplyso™ presentaron signos y síntomas coherentes con la anafilaxia. Los signos y síntomas de estos pacientes</p>

**Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas**

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
		<p>incluyeron urticaria, hipotensión, rubefacción, sibilancia, opresión en el pecho, náuseas, vómitos y mareos. Estas reacciones se presentaron durante la infusión de Uplyso™. En los ensayos clínicos con Uplyso™, 21 de 72 pacientes (29,0%) presentaron reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad incluyeron prurito, angioedema, rubefacción, eritema, erupción, náuseas, vómitos, tos, opresión en el pecho e irritación de la garganta. Estas reacciones se presentaron hasta 3 horas después del inicio de la infusión. Debido a la posibilidad de anafilaxia, se debe disponer del apoyo médico inmediato adecuado cuando se administra Uplyso™. Después de la administración, observe con detenimiento a los pacientes durante un periodo de tiempo adecuado, teniendo en cuenta el tiempo hasta la aparición de la anafilaxia según los ensayos clínicos. Informe a los pacientes acerca de los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que busquen ayuda médica inmediata si presentan estos signos y síntomas. Si se produce anafilaxia, interrumpa la administración de Uplyso™ de inmediato e inicie el tratamiento médico adecuado. El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad debe basarse en la severidad de la reacción y debe incluir la disminución de la tasa de la infusión o la detención de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides de acción intermedia. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir reacciones de hipersensibilidad posteriores. Durante los estudios clínicos, los pacientes no recibían una medicación previa de rutina antes de la infusión de Uplyso™. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad severas, detenga inmediatamente la infusión de Uplyso™ e inicie el tratamiento médico apropiado. Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar Uplyso™ en pacientes que hayan presentado reacciones severas asociadas con este medicamento. Todas las exposiciones nuevas se deben realizar con precaución y debe haber un respaldo médico adecuado disponible de inmediato.</p> <p><b><u>Prospecto de Argentina: Posología y Método de Administración</u></b>  <b>Instrucciones de Administración</b>  Para pacientes pediátricos: La tasa de infusión inicial debe ser de 1 mL/minuto. Después de establecer la tolerancia del paciente a Uplyso™, se</p>

**Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas**

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
		<p>puede aumentar la tasa de infusión, pero sin superar la tasa máxima recomendada de 2 mL/minuto. El volumen total de la solución para infusión se debe administrar durante un periodo de no menos de 60 minutos.</p> <p>Para pacientes adultos: La tasa de infusión inicial debe ser de 1,2 mL/minuto. Después de establecer la tolerabilidad del paciente a Uplyso™, se puede aumentar la tasa de infusión, pero no se debe exceder la tasa máxima recomendada de 2,2 mL/minuto. El volumen total de la solución para infusión se debe administrar durante un periodo de no menos de 60 minutos.</p> <p><b>Justificación:</b> Se han informado reacciones relacionadas con la infusión durante los estudios clínicos realizados en pacientes tratados con taliglucerasa alfa. Como resultado del análisis de estos eventos, el Patrocinador considera que la farmacovigilancia de rutina y las actividades de minimización de riesgos (incluida la revisión de TME, los Informe Periódico de Actualización de Seguridad y el etiquetado apropiado) serán adecuadas para monitorear y garantizar la seguridad del paciente.</p>
<p><b>Riesgos potenciales importantes:</b> Inmunogenicidad</p>	Sí	<p><b>Descripción de la actividad de rutina</b> Información de prescripción del Prospecto de Argentina.</p> <p><b>Prospecto de Argentina: Inmunogenicidad</b> Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-medicamento (ADA, por sus siglas en inglés) IgG para Uplyso™.</p> <p>En los ensayos clínicos realizados en pacientes adultos sin tratamiento previo, 17 (53,0%) de 32 pacientes desarrollaron ADA durante el tratamiento con Uplyso™ y 2 (6,0%) de 32 pacientes tuvieron resultados positivos para ADA durante el periodo inicial, antes del inicio del tratamiento con Uplyso™. De los 17 pacientes que desarrollaron ADA durante el tratamiento con Uplyso™, 6 pacientes (35,0%) desarrollaron reacciones de hipersensibilidad y 2 de estos casos cumplían con los criterios para la anafilaxia. Dos de los 17 pacientes que desarrollaron ADA durante el tratamiento con Uplyso™ interrumpieron el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad; 1 de ellos cumplía con los criterios para la anafilaxia. Uno de los 2 pacientes</p>

**Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas**

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
		<p>que tuvieron resultados positivos para ADA antes del inicio del tratamiento con Uplyso™ desarrolló una reacción de hipersensibilidad durante la dosis inicial del medicamento y se retiró del estudio. El segundo paciente no mostró reacciones adversas.</p> <p>En un ensayo clínico con pacientes pediátricos sin tratamiento previo, 2 (22,0%) de 9 pacientes desarrollaron ADA durante el tratamiento con Uplyso™ y 1 de 9 pacientes tenía un resultado positivo para ADA antes del inicio del tratamiento con Uplyso™. Dos pacientes (1 de los cuales desarrolló ADA durante el tratamiento y 1 que tenía un resultado positivo para ADA durante el periodo inicial) presentaron reacciones de hipersensibilidad. Ambos pacientes continuaron el tratamiento con Uplyso™.</p> <p>En un ensayo clínico realizado en 31 pacientes (26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) que cambiaron su tratamiento con imiglucerasa por el tratamiento con Uplyso™, 4 adultos (un 13,0% de los pacientes) desarrollaron ADA durante el tratamiento con Uplyso™. Cuatro pacientes adicionales (13,0%, 2 adultos y 2 niños) tenían resultados positivos para ADA durante el periodo inicial, pero tuvieron resultados negativos para ADA después de cambiar a Uplyso™. Dos pacientes adultos (1 que desarrolló ADA después de cambiar y 1 con resultados positivos para ADA durante el periodo inicial) presentaron reacciones de hipersensibilidad. Ambos pacientes continuaron el tratamiento con Uplyso™.</p> <p>Aún no se comprende por completo la relación entre el ADA y las reacciones de hipersensibilidad. El monitoreo de ADA durante el tratamiento con Uplyso™ puede ser útil en pacientes con resultados positivos para ADA o en pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad a Uplyso™ o a otras terapias de reemplazo enzimático.</p> <p>Se realizaron análisis de anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la actividad enzimática de Uplyso™ para 29 de los 30 pacientes adultos y pediátricos con resultados positivos de ADA. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 3 (10,3%) de los 29 pacientes, 2 pacientes adultos sin tratamiento previo y 1 paciente adulto que se cambió desde el tratamiento con imiglucerasa. Debido a los límites de los datos disponibles, no se puede</p>

**Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas**

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
		<p>determinar una relación entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y la respuesta terapéutica a Uplyso™.</p> <p>Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo utilizado para su detección y pueden verse afectados por varios factores, tales como: la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de extracción de la muestra, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, la comparación entre la incidencia de los anticuerpos contra Uplyso™ y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.</p> <p><b>Justificación:</b> La posible inmunogenicidad de taliglucerasa alfa se ha evaluado en el programa clínico. Como resultado del análisis de estos eventos, el Patrocinador considera que la farmacovigilancia de rutina y las actividades de minimización de riesgos (incluida la revisión de TME, los Informe Periódico de Actualización de Seguridad y el etiquetado apropiado) serán adecuadas para monitorear y garantizar la seguridad del paciente.</p>
<p><b>Riesgos potenciales importantes:</b> Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada</p>	Sí	<p><b>Descripción de la actividad de rutina</b> Si en los estudios clínicos con taliglucerasa alfa la prolongación del TTPa se transforma en una reacción adversa común (presente en <math>\geq 1\%</math> de los pacientes, debido a la reducida población de pacientes), este hecho se añadirá al etiquetado del producto.</p> <p><b>Justificación:</b> Se ha observado una prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada en la TRE. Aunque en este momento no se considera necesario incluir la prolongación del TTPa en el texto específico de etiquetado, el Patrocinador considera que la farmacovigilancia de rutina y las actividades de minimización de riesgos (incluida la revisión de TME y los Informe Periódico de Actualización de Seguridad y el etiquetado apropiado) serán adecuadas para monitorear y garantizar la seguridad del paciente.</p>
<p><b>Riesgos potenciales importantes:</b> Aumento de las enzimas hepáticas</p>	Sí	<p><b>Descripción de la actividad de rutina</b> Si en los estudios clínicos con taliglucerasa alfa un evento adverso asociado al aumento de las enzimas hepáticas se transforma en una reacción adversa común (presente en <math>\geq 1\%</math> de los pacientes, debido a la reducida población de pacientes), este hecho se</p>

Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
		<p>añadirá al etiquetado del producto.</p> <p><b>Justificación:</b> Se ha informado un aumento de las enzimas hepáticas durante estudios clínicos realizados en pacientes tratados con taliglucerasa alfa. A pesar de que en este momento no se considera necesario incluir el aumento de las enzimas hepáticas en el texto específico de etiquetado, el Patrocinador considera que la farmacovigilancia de rutina y las actividades de minimización de riesgos (incluida la revisión de TME, los Informe Periódico de Actualización de Seguridad y el etiquetado apropiado) serán adecuadas para monitorear y garantizar la seguridad del paciente.</p>
<p><b>Información faltante importante:</b> Embarazo y lactancia</p>	<p>Sí</p>	<p><b><u>Descripción de la actividad de rutina</u></b> Información de prescripción del Prospecto de Argentina.</p> <p><b><u>Prospecto de Argentina: Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad</u></b> <b><u>Administración en poblaciones específicas</u></b> <b><u>Embarazo</u></b> <b><u>Resumen del riesgo</u></b> No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados de Uplyso™ en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de reproducción en animales con taliglucerasa alfa en ratas preñadas, con dosis intravenosas de hasta 5 veces la dosis humana recomendada (DHR). No hubo evidencia de daño fetal. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de las respuestas en seres humanos, Uplyso™ se debe administrar durante el embarazo solamente cuando su necesidad sea clara.</p> <p><i>Consideraciones clínicas</i> <b><u>Riesgo materno y embriofetal relacionado con la enfermedad</u></b> Las mujeres con enfermedad de Gaucher de tipo 1 tienen mayor riesgo de presentar un aborto espontáneo si los síntomas de la enfermedad no se tratan ni se controlan antes de la concepción y durante el embarazo. El embarazo puede exacerbar los síntomas ya existentes de la enfermedad de Gaucher de tipo 1 y puede ocasionar manifestaciones nuevas de la enfermedad. Las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher de tipo 1 pueden ocasionar resultados negativos del embarazo, incluidas la hepatoesplenomegalia, la cual puede interferir con el crecimiento fetal normal</p>

**Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas**

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
		<p>y la trombocitopenia, la cual puede ocasionar aumento de sangrado y posibles hemorragias.</p> <p><b>Información del Animal</b> En ratas y conejas, se han realizado estudios de reproducción con taliglucerasa alfa durante el periodo de organogénesis. No se produjeron efectos adversos en el desarrollo embrionario de las ratas con posologías intravenosas de hasta 55 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la DHR de 60 unidades/kg con base en la superficie corporal). Los estudios no han demostrado toxicidad embrionaria en conejos a los que se les administraron posologías intravenosas de hasta 27,8 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la DHR de 60 unidades/kg con base en la superficie corporal).</p> <p><b>Lactancia</b> Se desconoce si Uplyso™ está presente en la leche materna. Debido al hecho de que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se recomienda precaución cuando se administre Uplyso™ a mujeres en periodo de lactancia.</p> <p><b>Justificación:</b> No se han realizado estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Un etiquetado apropiado permitirá que el prescriptor y el paciente evalúen el beneficio frente al riesgo individual de administrar taliglucerasa alfa.</p>
<p><b>Información faltante importante:</b> Pacientes ancianos de 65 años de edad o mayores</p>	Sí	<p><b><u>Descripción de la actividad de rutina</u></b> Información de prescripción del Prospecto de Argentina.</p> <p><b><u>Prospecto de Argentina: Administración en Poblaciones Específicas</u></b> <b>Uso geriátrico</b> Durante los ensayos clínicos, se trató a 8 pacientes de 65 años de edad o mayores con Uplyso™. Los ensayos clínicos con Uplyso™ no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o mayores como para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes más jóvenes.</p> <p><b>Justificación:</b> La información disponible en la población de ancianos es limitada. Un etiquetado apropiado permitirá que el prescriptor y el paciente evalúen el beneficio frente al riesgo de administrar taliglucerasa alfa.</p>
<p><b>Información faltante</b></p>	Sí	<p><b><u>Descripción de la actividad de rutina</u></b> Información de prescripción del Prospecto de</p>



**Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas**

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
<b>importante:</b> Antecedentes de alergia a las zanahorias		Argentina.  <b><u>Prospecto de Argentina: Características Farmacológicas</u></b> <b>Descripción</b> Taliglucerasa alfa, una enzima hidrolítica lisosomal específica de la glucocerebrosidasa para infusión intravenosa, es una forma activa recombinante de la enzima lisosomal, $\beta$ -glucocerebrosidasa, que se expresa en las células de la raíz de la planta de zanahoria genéticamente modificadas cultivadas en un sistema biorreactor desechable. Uplyso™ se produce a mediante tecnología de ADN recombinante con cultivos de células vegetales (zanahoria).  <b>Justificación:</b> Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de alergia a las zanahorias. Un etiquetado apropiado permitirá que el prescriptor y el paciente evalúen el beneficio frente al riesgo de administrar taliglucerasa alfa.
<b>Información faltante importante:</b> Presencia de enfermedad de Gaucher neuronopática	Sí	<b><u>Descripción de la actividad de rutina</u></b> Información de prescripción del Prospecto de Argentina.  <b><u>Prospecto de Argentina: Estudios Clínicos</u></b> <b>Ensayo clínico de Uplyso™ como Tratamiento Inicial</b> <b>Ensayo clínico en pacientes de 19 años de edad o mayores</b> Se excluyó del estudio a los pacientes con síntomas neurológicos severos.  <b>Justificación:</b> Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con signos y síntomas neurológicos severos, definidos como parálisis ocular completa, mioclono evidente o antecedentes de convulsiones, característicos de la enfermedad neuronopática de Gaucher. Un etiquetado apropiado permitirá que el prescriptor y el paciente evalúen el beneficio frente al riesgo de administrar taliglucerasa alfa.
<b>Información faltante importante:</b> Reacción anafilactoide o relacionada con la infusión a una TRE previa	Sí	<b><u>Descripción de la actividad de rutina</u></b> Información de prescripción del Prospecto de Argentina.  <b><u>Prospecto de Argentina: Advertencias y Precauciones Especiales de Administración</u></b> <b>Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia</b> Algunos pacientes tratados con Uplyso™ han presentado reacciones de hipersensibilidad severas,

**Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas**

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
		<p>incluida la anafilaxia. En los ensayos clínicos, 2 de 72 pacientes (2,8%) tratados con Uplyso™ presentaron signos y síntomas coherentes con la anafilaxia. Los signos y síntomas de estos pacientes incluyeron urticaria, hipotensión, rubefacción, sibilancia, opresión en el pecho, náuseas, vómitos y mareos. Estas reacciones se presentaron durante la infusión de Uplyso™. En los ensayos clínicos con Uplyso™, 21 de 72 pacientes (29,0%) presentaron reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad incluyeron prurito, angioedema, rubefacción, eritema, erupción, náuseas, vómitos, tos, opresión en el pecho e irritación de la garganta. Estas reacciones se presentaron hasta 3 horas después del inicio de la infusión. Debido a la posibilidad de anafilaxia, se debe disponer del apoyo médico inmediato adecuado cuando se administra Uplyso™. Después de la administración, observe con detenimiento a los pacientes durante un periodo de tiempo adecuado, teniendo en cuenta el tiempo hasta la aparición de la anafilaxia según los ensayos clínicos. Informe a los pacientes acerca de los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que busquen ayuda médica inmediata si presentan estos signos y síntomas. Si se produce anafilaxia, interrumpa la administración de Uplyso™ de inmediato e inicie el tratamiento médico adecuado. El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad debe basarse en la severidad de la reacción y debe incluir la disminución de la tasa de la infusión o la detención de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides de acción intermedia. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir reacciones de hipersensibilidad posteriores. Durante los estudios clínicos, los pacientes no recibían una medicación previa de rutina antes de la infusión de Uplyso™. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad severas, detenga inmediatamente la infusión de Uplyso™ e inicie el tratamiento médico apropiado. Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar Uplyso™ en pacientes que hayan presentado reacciones severas asociadas con este medicamento. Todas las exposiciones nuevas se deben realizar con precaución y debe haber un respaldo médico adecuado disponible de inmediato.</p> <p><b><u>Justificación</u></b> Los pacientes con una reacción anafilactoide previa</p>

**Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas**

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
		a imiglucerasa o a alglucerasa y los pacientes con una reacción previa a la infusión que se sospecha que son alérgicos en naturaleza a imiglucerasa o a alglucerasa o que reciben medicación previa para prevenir reacciones a la infusión se excluyeron de los estudios clínicos. Un etiquetado apropiado permitirá que el prescriptor y el paciente evalúen el beneficio frente al riesgo de administrar taliglucerasa alfa.
<b>Información faltante importante:</b> Interacciones medicamentosas potenciales	Sí	No se dispone de un etiquetado relacionado con las interacciones medicamentosas, debido a que no existen datos sobre las interacciones medicamentosas potenciales.  <b>Justificación:</b> No se dispone de datos sobre interacciones medicamentosas potenciales. Un etiquetado apropiado permitirá que el prescriptor y el paciente evalúen el beneficio frente al riesgo de administrar taliglucerasa alfa.
<b>Información faltante importante:</b> Antecedentes de deterioro hepático preexistente	Sí	No se han realizado estudios de taliglucerasa alfa en pacientes que tienen enfermedad de Gaucher junto con una disfunción hepática o renal.  <b>Justificación:</b> Los datos disponibles sobre pacientes con un deterioro hepático preexistente son limitados. Un etiquetado apropiado permitirá que el prescriptor y el paciente evalúen el beneficio frente al riesgo de administrar taliglucerasa alfa.
<b>Información faltante importante:</b> Antecedentes de deterioro renal preexistente	Sí	No se han realizado estudios de taliglucerasa alfa en pacientes que tienen enfermedad de Gaucher junto con una disfunción hepática o renal.  <b>Justificación:</b> Los datos disponibles sobre pacientes con un deterioro renal preexistente son limitados. Un etiquetado apropiado permitirá que el prescriptor y el paciente evalúen el beneficio frente al riesgo de administrar taliglucerasa alfa.

**Tabla 50. Resumen de Acciones Planificadas**

Inquietud de Seguridad	¿Son suficientes las actividades de rutina de minimización de riesgos?	Si lo son, proporcione una descripción de la actividad de rutina y la justificación
<p><b>Información faltante importante:</b> Antecedentes de enfermedad cardiovascular preexistente</p>	Sí	<p>No se considera necesario el etiquetado relacionado con la enfermedad cardiovascular preexistente, debido a que no existe evidencia de un efecto de la taliglucerasa ni de otra TRE sobre los resultados cardiovasculares.</p> <p><b>Justificación:</b> Los datos disponibles sobre pacientes con una enfermedad cardiovascular preexistente son limitados. No se considera necesario el etiquetado relacionado con la enfermedad cardiovascular preexistente, debido a que no existe evidencia de un efecto de la taliglucerasa sobre los resultados cardiovasculares. Un etiquetado apropiado con los datos preclínicos disponibles permitirá que el prescriptor y el paciente evalúen el beneficio frente al riesgo de administrar taliglucerasa alfa.</p>
<p><b>Información faltante importante:</b> Tratamiento a Largo Plazo</p>	Sí	<p><b><u>Descripción de la actividad de rutina</u></b> Información de prescripción del Prospecto de Argentina.</p> <p><b><u>Prospecto de Argentina: Estudios Clínicos</u></b> <b>Ensayo clínico de Uplyso™ como Tratamiento Inicial</b> <b>Ensayo clínico en pacientes de 19 años de edad o mayores</b> Veintiséis de los 31 pacientes en este ensayo clínico continuaron el tratamiento con Uplyso™ en una extensión ciega de este estudio, durante un periodo total de tratamiento de 24 meses.</p> <p><b>Justificación:</b> Taliglucerasa alfa se ha tolerado bien y ha sido efectiva con la administración de hasta 36 meses en pacientes pediátricos y de hasta 60 meses en pacientes adultos. Sin embargo, en el contexto del tratamiento de una enfermedad de por vida, relativamente pocos pacientes han recibido un tratamiento a largo plazo con taliglucerasa alfa. Un etiquetado apropiado permitirá que el prescriptor y el paciente evalúen el beneficio frente al riesgo de administrar taliglucerasa alfa.</p>

### 3.2. Potencial de Errores en el Medicamento

Los motivos potenciales para los errores en el medicamento incluyen la denominación del producto, la presentación e instrucciones de administración (p. ej., con respecto a la reconstitución, las vías de administración parenterales, el cálculo de la dosis). Estos motivos se han considerado en el etiquetado del producto. En particular, se describen con claridad la reconstitución de la presentación farmacéutica y el método de administración.

En el programa clínico, no se informaron ejemplos de errores en el medicamento. Los errores en el medicamento identificados durante la administración del producto dentro de la experiencia poscomercialización incluyen Omisión de la dosis del medicamento (4), Error de administración del medicamento (2), Error en la dispensación del medicamento (2), Cronograma inapropiado de administración del medicamento (2), Técnica incorrecta en el proceso de administración del medicamento (2), Administración de la dosis incorrecta (1), Duración de administración del medicamento incorrecta (1), Tasa de administración del medicamento incorrecta (1), Error en la prescripción del medicamento interceptado (1) y Administración del medicamento incorrecto (1).

Los errores en el medicamento identificados en el Programa de Uso Compasivo incluyeron Almacenamiento incorrecto del producto, Error en la preparación del producto y Técnica inadecuada en el proceso de utilización del producto (1 de cada uno).

Con base en estos informes individuales, no se considera necesario modificar la etiqueta del producto. Se considera poco probable que ocurra la ingesta accidental u otro uso no previsto en niños. Para minimizar el riesgo de errores en el medicamento, se recomienda en la etiqueta del producto la administración bajo la supervisión de un profesional de la salud.

#### 4. PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

Con base en los datos incluidos en la Solicitud de Autorización de Comercialización (SAC), el Solicitante propone que no es necesario un plan de minimización de riesgos en este momento.

#### 5. RESUMEN DEL PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS

**Tabla 51. Resumen Global del Plan de Gestión de Riesgos**

Inquietud de seguridad	Actividades propuestas de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas de minimización de riesgos (de rutina y adicionales)
<b>Preocupaciones de Seguridad Identificadas Importantes</b>		
Hipersensibilidad	<p>Farmacovigilancia de rutina.</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p> <p>El Protocolo B3031003 es un estudio posterior a la aprobación en la población pediátrica que se encuentra en curso en algunos países. Los datos de seguridad, incluida una evaluación de</p>	<p><b>Prospecto de Argentina: Contraindicaciones</b> La administración de Uplyso™ está contraindicada para pacientes con hipersensibilidad a taliglucerasa alfa o a cualquier componente de la fórmula de Uplyso™.</p> <p><b>Prospecto de Argentina: Advertencias y Precauciones Especiales de Administración</b> <b>Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia</b> Algunos pacientes tratados con Uplyso™ han presentado reacciones de hipersensibilidad severas, incluida la anafilaxia. En los ensayos clínicos, 2 de 72 pacientes (2,8%) tratados con Uplyso™ presentaron signos y síntomas coherentes con la anafilaxia. Los signos y síntomas de estos pacientes incluyeron urticaria, hipotensión, rubefacción, sibilancia, opresión en el pecho, náuseas, vómitos y mareos. Estas reacciones se presentaron durante la infusión de Uplyso™. En los ensayos clínicos con Uplyso™, 21 de</p>

**Tabla 51. Resumen Global del Plan de Gestión de Riesgos**

Inquietud de seguridad	Actividades propuestas de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas de minimización de riesgos (de rutina y adicionales)
	hipersensibilidad, se recopilarán durante un año como parte de la evaluación de seguridad de taliglucerasa alfa.	72 pacientes (29,0%) presentaron reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad incluyeron prurito, angioedema, rubefacción, eritema, erupción, náuseas, vómitos, tos, opresión en el pecho e irritación de la garganta. Estas reacciones se presentaron hasta 3 horas después del inicio de la infusión. Debido a la posibilidad de anafilaxia, se debe disponer del apoyo médico inmediato adecuado cuando se administra Uplyso™. Después de la administración, observe con detenimiento a los pacientes durante un periodo de tiempo adecuado, teniendo en cuenta el tiempo hasta la aparición de la anafilaxia según los ensayos clínicos. Informe a los pacientes acerca de los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que busquen ayuda médica inmediata si presentan estos signos y síntomas. Si se produce anafilaxia, interrumpa la administración de Uplyso™ de inmediato e inicie el tratamiento médico adecuado. El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad debe basarse en la severidad de la reacción y debe incluir la disminución de la tasa de la infusión o la detención de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides de acción intermedia. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir reacciones de hipersensibilidad posteriores. Durante los estudios clínicos, los pacientes no recibían una medicación previa de rutina antes de la infusión de Uplyso™. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad severas, detenga inmediatamente la infusión de Uplyso™ e inicie el tratamiento médico apropiado. Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar Uplyso™ en pacientes que hayan presentado reacciones severas asociadas con este medicamento. Todas las exposiciones nuevas se deben realizar con precaución y debe haber un respaldo médico adecuado disponible de inmediato.
Otras reacciones relacionadas con la infusión	Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará	<b><u>Prospecto de Argentina: Contraindicaciones</u></b> La administración de Uplyso™ está contraindicada para pacientes con hipersensibilidad a taliglucerasa alfa o a cualquier componente de la fórmula de Uplyso™.  <b><u>Prospecto de Argentina: Advertencias y Precauciones Especiales de Administración</u></b> <b><u>Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia</u></b> Algunos pacientes tratados con Uplyso™ han presentado reacciones de hipersensibilidad severas,

**Tabla 51. Resumen Global del Plan de Gestión de Riesgos**

Inquietud de seguridad	Actividades propuestas de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas de minimización de riesgos (de rutina y adicionales)
	<p>un periodo de al menos 10 años.</p> <p>El Protocolo B3031003 es un estudio posterior a la aprobación en la población pediátrica que se encuentra en curso en algunos países. Los datos de seguridad, incluida una evaluación de otras reacciones relacionadas con la infusión, se recopilarán durante un año como parte de la evaluación de seguridad de taliglucerasa alfa.</p>	<p>incluida la anafilaxia. En los ensayos clínicos, 2 de 72 pacientes (2,8%) tratados con Uplyso™ presentaron signos y síntomas coherentes con la anafilaxia. Los signos y síntomas de estos pacientes incluyeron urticaria, hipotensión, rubefacción, sibilancia, opresión en el pecho, náuseas, vómitos y mareos. Estas reacciones se presentaron durante la infusión de Uplyso™. En los ensayos clínicos con Uplyso™, 21 de 72 pacientes (29,0%) presentaron reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad incluyeron prurito, angioedema, rubefacción, eritema, erupción, náuseas, vómitos, tos, opresión en el pecho e irritación de la garganta. Estas reacciones se presentaron hasta 3 horas después del inicio de la infusión. Debido a la posibilidad de anafilaxia, se debe disponer del apoyo médico inmediato adecuado cuando se administra Uplyso™. Después de la administración, observe con detenimiento a los pacientes durante un periodo de tiempo adecuado, teniendo en cuenta el tiempo hasta la aparición de la anafilaxia según los ensayos clínicos. Informe a los pacientes acerca de los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que busquen ayuda médica inmediata si presentan estos signos y síntomas. Si se produce anafilaxia, interrumpa la administración de Uplyso™ de inmediato e inicie el tratamiento médico adecuado. El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad debe basarse en la severidad de la reacción y debe incluir la disminución de la tasa de la infusión o la detención de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides de acción intermedia. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir reacciones de hipersensibilidad posteriores. Durante los estudios clínicos, los pacientes no recibían una medicación previa de rutina antes de la infusión de Uplyso™. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad severas, detenga inmediatamente la infusión de Uplyso™ e inicie el tratamiento médico apropiado. Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar Uplyso™ en pacientes que hayan presentado reacciones severas asociadas con este medicamento. Todas las exposiciones nuevas se deben realizar con precaución y debe haber un respaldo médico adecuado disponible de inmediato.</p> <p><b><u>Prospecto de Argentina: Posología y Método de Administración</u></b>  <b>Instrucciones de Administración</b>  Para pacientes pediátricos: La tasa de infusión inicial debe ser de 1 mL/minuto. Después de establecer la</p>

**Tabla 51. Resumen Global del Plan de Gestión de Riesgos**

Inquietud de seguridad	Actividades propuestas de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas de minimización de riesgos (de rutina y adicionales)
		<p>tolerancia del paciente a Uplyso™, se puede aumentar la tasa de infusión, pero sin superar la tasa máxima recomendada de 2 mL/minuto. El volumen total de la solución para infusión se debe administrar durante un periodo de no menos de 60 minutos.</p> <p>Para pacientes adultos: La tasa de infusión inicial debe ser de 1,2 mL/minuto. Después de establecer la tolerabilidad del paciente a Uplyso™, se puede aumentar la tasa de infusión, pero no se debe exceder la tasa máxima recomendada de 2,2 mL/minuto. El volumen total de la solución para infusión se debe administrar durante un periodo de no menos de 60 minutos.</p>
<b>Preocupaciones de Seguridad Potenciales Importantes</b>		
Inmunogenicidad	<p>Farmacovigilancia de rutina.</p> <p>En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p> <p>El Protocolo B3031003 es un estudio posterior a la aprobación en la población pediátrica que se encuentra en curso en algunos países. Los datos de inmunogenicidad se recopilarán durante un año como parte de la evaluación de anticuerpos anti-medicamento de taliglucerasa alfa.</p>	<p><b><u>Prospecto de Argentina: Inmunogenicidad</u></b></p> <p>Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-medicamento (ADA, por sus siglas en inglés) IgG para Uplyso™.</p> <p>En los ensayos clínicos realizados en pacientes adultos sin tratamiento previo, 17 (53,0%) de 32 pacientes desarrollaron ADA durante el tratamiento con Uplyso™ y 2 (6,0%) de 32 pacientes tuvieron resultados positivos para ADA durante el periodo inicial, antes del inicio del tratamiento con Uplyso™. De los 17 pacientes que desarrollaron ADA durante el tratamiento con Uplyso™, 6 pacientes (35,0%) desarrollaron reacciones de hipersensibilidad y 2 de estos casos cumplían con los criterios para la anafilaxia. Dos de los 17 pacientes que desarrollaron ADA durante el tratamiento con Uplyso™ interrumpieron el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad; 1 de ellos cumplía con los criterios para la anafilaxia. Uno de los 2 pacientes que tuvieron resultados positivos para ADA antes del inicio del tratamiento con Uplyso™ desarrolló una reacción de hipersensibilidad durante la dosis inicial del medicamento y se retiró del estudio. El segundo paciente no mostró reacciones adversas.</p> <p>En un ensayo clínico con pacientes pediátricos sin tratamiento previo, 2 (22,0%) de 9 pacientes desarrollaron ADA durante el tratamiento con Uplyso™ y 1 de 9 pacientes tenía un resultado positivo para ADA antes del inicio del tratamiento con Uplyso™. Dos pacientes (1 de los cuales desarrolló ADA durante el tratamiento y 1 que tenía un resultado positivo para ADA durante el periodo inicial) presentaron reacciones de hipersensibilidad. Ambos</p>



**Tabla 51. Resumen Global del Plan de Gestión de Riesgos**

Inquietud de seguridad	Actividades propuestas de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas de minimización de riesgos (de rutina y adicionales)
		<p>pacientes continuaron el tratamiento con Uplyso™.</p> <p>En un ensayo clínico realizado en 31 pacientes (26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) que cambiaron su tratamiento con imiglucerasa por el tratamiento con Uplyso™, 4 adultos (un 13,0% de los pacientes) desarrollaron ADA durante el tratamiento con Uplyso™. Cuatro pacientes adicionales (13,0%, 2 adultos y 2 niños) tenían resultados positivos para ADA durante el periodo inicial, pero tuvieron resultados negativos para ADA después de cambiar a Uplyso™. Dos pacientes adultos (1 que desarrolló ADA después de cambiar y 1 con resultados positivos para ADA durante el periodo inicial) presentaron reacciones de hipersensibilidad. Ambos pacientes continuaron el tratamiento con Uplyso™.</p> <p>Aún no se comprende por completo la relación entre el ADA y las reacciones de hipersensibilidad. El monitoreo de ADA durante el tratamiento con Uplyso™ puede ser útil en pacientes con resultados positivos para ADA o en pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad a Uplyso™ o a otras terapias de reemplazo enzimático.</p> <p>Se realizaron análisis de anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la actividad enzimática de Uplyso™ para 29 de los 30 pacientes adultos y pediátricos con resultados positivos de ADA. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 3 (10,3%) de los 29 pacientes, 2 pacientes adultos sin tratamiento previo y 1 paciente adulto que se cambió desde el tratamiento con imiglucerasa. Debido a los límites de los datos disponibles, no se puede determinar una relación entre la presencia de anticuerpos neutralizantes y la respuesta terapéutica a Uplyso™.</p> <p>Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo utilizado para su detección y pueden verse afectados por varios factores, tales como: la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de extracción de la muestra, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, la comparación entre la incidencia de los anticuerpos contra Uplyso™ y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser confusa.</p>

**Tabla 51. Resumen Global del Plan de Gestión de Riesgos**

Inquietud de seguridad	Actividades propuestas de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas de minimización de riesgos (de rutina y adicionales)
Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada	Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.	Si en los estudios clínicos con taliglucerasa alfa la prolongación del TTPa se transforma en una reacción adversa común (presente en $\geq 1\%$ de los pacientes, debido a la reducida población de pacientes), este hecho se añadirá al etiquetado del producto.
Aumento de las enzimas hepáticas	Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.	Si en los estudios clínicos con taliglucerasa alfa un evento adverso asociado al aumento de las enzimas hepáticas se transforma en una reacción adversa común (presente en $\geq 1\%$ de los pacientes, debido a la reducida población de pacientes), este hecho se añadirá al etiquetado del producto.
<b>Información Faltante Importante</b>		
Embarazo y lactancia	Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.	<p><b><u>Prospecto de Argentina: Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad Administración en poblaciones específicas Embarazo</u></b></p> <p><b><u>Resumen del riesgo</u></b></p> <p>No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados de Uplyso™ en mujeres embarazadas. Se han realizado estudios de reproducción en animales con taliglucerasa alfa en ratas preñadas, con dosis intravenosas de hasta 5 veces la dosis humana recomendada (DHR). No hubo evidencia de daño fetal. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de las respuestas en seres humanos, Uplyso™ se debe administrar durante el embarazo solamente cuando su necesidad sea clara.</p> <p><i>Consideraciones clínicas</i></p> <p><b><u>Riesgo materno y embriofetal relacionado con la enfermedad</u></b></p> <p>Las mujeres con enfermedad de Gaucher de tipo 1</p>

**Tabla 51. Resumen Global del Plan de Gestión de Riesgos**

Inquietud de seguridad	Actividades propuestas de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas de minimización de riesgos (de rutina y adicionales)
		<p>tienen mayor riesgo de presentar un aborto espontáneo si los síntomas de la enfermedad no se tratan ni se controlan antes de la concepción y durante el embarazo. El embarazo puede exacerbar los síntomas ya existentes de la enfermedad de Gaucher de tipo 1 y puede ocasionar manifestaciones nuevas de la enfermedad. Las manifestaciones de la enfermedad de Gaucher de tipo 1 pueden ocasionar resultados negativos del embarazo, incluidas la hepatoesplenomegalia, la cual puede interferir con el crecimiento fetal normal y la trombocitopenia, la cual puede ocasionar aumento de sangrado y posibles hemorragias.</p> <p><b>Información del Animal</b> En ratas y conejas, se han realizado estudios de reproducción con taliglucerasa alfa durante el periodo de organogénesis. No se produjeron efectos adversos en el desarrollo embrionario de las ratas con posologías intravenosas de hasta 55 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la DHR de 60 unidades/kg con base en la superficie corporal). Los estudios no han demostrado toxicidad embrionaria en conejos a los que se les administraron posologías intravenosas de hasta 27,8 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la DHR de 60 unidades/kg con base en la superficie corporal).</p> <p><b>Lactancia</b> Se desconoce si Uplyso™ está presente en la leche materna. Debido al hecho de que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se recomienda precaución cuando se administre Uplyso™ a mujeres en periodo de lactancia.</p>
Pacientes ancianos de 65 años de edad o mayores	Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.	<p><b>Prospecto de Argentina: Administración en Poblaciones Específicas</b> <b>Uso geriátrico</b> Durante los ensayos clínicos, se trató a 8 pacientes de 65 años de edad o mayores con Uplyso™. Los ensayos clínicos con Uplyso™ no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años o mayores como para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes más jóvenes.</p>

**Tabla 51. Resumen Global del Plan de Gestión de Riesgos**

<b>Inquietud de seguridad</b>	<b>Actividades propuestas de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)</b>	<b>Actividades propuestas de minimización de riesgos (de rutina y adicionales)</b>
Antecedentes de alergia a las zanahorias	Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.	<b><u>Prospecto de Argentina: Características Farmacológicas</u></b> <b>Descripción</b> Taliglucerasa alfa, una enzima hidrolítica lisosomal específica de la glucocerebrosidasa para infusión intravenosa, es una forma activa recombinante de la enzima lisosomal, $\beta$ -glucocerebrosidasa, que se expresa en las células de la raíz de la planta de zanahoria genéticamente modificadas cultivadas en un sistema biorreactor desechable. Uplyso™ se produce a mediante tecnología de ADN recombinante con cultivos de células vegetales (zanahoria).
Presencia de enfermedad de Caucher neuropática	Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.	<b><u>Prospecto de Argentina: Estudios Clínicos</u></b> <b>Ensayo clínico de Uplyso™ como Tratamiento Inicial</b> <b>Ensayo clínico en pacientes de 19 años de edad o mayores</b> Se excluyó del estudio a los pacientes con síntomas neurológicos severos.
Reacción anafilactoide o relacionada con la infusión a una TRE previa	Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.	<b><u>Prospecto de Argentina: Advertencias y Precauciones Especiales de Administración</u></b> <b>Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia</b> Algunos pacientes tratados con Uplyso™ han presentado reacciones de hipersensibilidad severas, incluida la anafilaxia. En los ensayos clínicos, 2 de 72 pacientes (2,8%) tratados con Uplyso™ presentaron signos y síntomas coherentes con la anafilaxia. Los signos y síntomas de estos pacientes incluyeron urticaria, hipotensión, rubefacción, sibilancia, opresión en el pecho, náuseas, vómitos y mareos. Estas reacciones se presentaron durante la infusión de Uplyso™. En los ensayos clínicos con Uplyso™, 21 de 72 pacientes (29,0%) presentaron reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. Los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad incluyeron prurito, angioedema, rubefacción, eritema, erupción, náuseas, vómitos, tos, opresión en el pecho e irritación de la garganta. Estas reacciones se presentaron hasta 3 horas después del inicio de la infusión. Debido a la posibilidad de anafilaxia, se debe disponer del apoyo médico inmediato adecuado cuando se administra Uplyso™. Después de la

**Tabla 51. Resumen Global del Plan de Gestión de Riesgos**

Inquietud de seguridad	Actividades propuestas de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas de minimización de riesgos (de rutina y adicionales)
		<p>administración, observe con detenimiento a los pacientes durante un periodo de tiempo adecuado, teniendo en cuenta el tiempo hasta la aparición de la anafilaxia según los ensayos clínicos. Informe a los pacientes acerca de los signos y síntomas de la anafilaxia e indíqueles que busquen ayuda médica inmediata si presentan estos signos y síntomas. Si se produce anafilaxia, interrumpa la administración de Uplyso™ de inmediato e inicie el tratamiento médico adecuado. El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad debe basarse en la severidad de la reacción y debe incluir la disminución de la tasa de la infusión o la detención de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides de acción intermedia. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides puede prevenir reacciones de hipersensibilidad posteriores. Durante los estudios clínicos, los pacientes no recibían una medicación previa de rutina antes de la infusión de Uplyso™. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad severas, detenga inmediatamente la infusión de Uplyso™ e inicie el tratamiento médico apropiado. Considere los riesgos y beneficios de volver a administrar Uplyso™ en pacientes que hayan presentado reacciones severas asociadas con este medicamento. Todas las exposiciones nuevas se deben realizar con precaución y debe haber un respaldo médico adecuado disponible de inmediato.</p>
Interacciones medicamentosas potenciales	<p>Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.</p>	<p>No se dispone de un etiquetado relacionado con las interacciones medicamentosas, debido a que no existen datos sobre las interacciones medicamentosas potenciales.</p>
Antecedentes de deterioro hepático preexistente	<p>Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener</p>	<p>No se han realizado estudios de taliglucerasa alfa en pacientes que tienen enfermedad de Gaucher junto con una disfunción hepática o renal.</p>

**Tabla 51. Resumen Global del Plan de Gestión de Riesgos**

Inquietud de seguridad	Actividades propuestas de farmacovigilancia (de rutina y adicionales)	Actividades propuestas de minimización de riesgos (de rutina y adicionales)
	información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.	
Antecedentes de deterioro renal preexistente	Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.	No se han realizado estudios de taliglucerasa alfa en pacientes que tienen enfermedad de Gaucher junto con una disfunción hepática o renal.
Antecedentes de enfermedad cardiovascular preexistente	Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.	No se considera necesario el etiquetado relacionado con la enfermedad cardiovascular preexistente, debido a que no existe evidencia de un efecto de la taliglucerasa ni de otra TRE sobre los resultados cardiovasculares.
Tratamiento a Largo Plazo	Farmacovigilancia de rutina. En algunos países, se ha establecido un sistema posterior a la aprobación para el seguimiento de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en un registro de pacientes (B3031002). Este registro se ha establecido para obtener información sobre la seguridad y eficacia a largo plazo. El seguimiento del registro abarcará un periodo de al menos 10 años.	<b>Prospecto de Argentina: Estudios Clínicos</b> <b>Ensayo clínico de Uplyso™ como Tratamiento Inicial</b> <b>Ensayo clínico en pacientes de 19 años de edad o mayores</b> Veintiséis de los 31 pacientes en este ensayo clínico continuaron el tratamiento con Uplyso™ en una extensión ciega de este estudio, durante un periodo total de tratamiento de 24 meses.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

- <sup>1</sup> Becker-Cohen RD, Elstein A, Abrahamov N, et al. A comprehensive assessment of renal function in patients with Gaucher disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5):837-44.
- <sup>2</sup> Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003; 68(9):1781-90.
- <sup>3</sup> Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer-identification, prevention, and management. *J Support Oncol* 2007; 5(9):451-7.
- <sup>4</sup> Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, et al. Management of non-neuropathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(3):319-36.
- <sup>5</sup> Elstein D, Granovsky-Grisaru S, Rabinowitz R, et al. Use of enzyme replacement therapy for Gaucher disease during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(6):1509-12.
- <sup>6</sup> Elstein Y, Eisenberg V, Granovsky-Grisaru S, et al. Pregnancies in Gaucher disease: a 5-year study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(2):435-41.
- <sup>7</sup> Mehta A, Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Int Med* 2006; 17 Suppl: S2-S5.
- <sup>8</sup> Meikle PJ, Hopwood JJ, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Journal of American Medical Association* 1999; 281(3):249-54.
- <sup>9</sup> Hult M, Darin N, von Debeln U, et al. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Paediatrica* 2014; 103(12):1258-63.
- <sup>10</sup> Mechtler TP, Stary S, Metz TF, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. *The Lancet* 2012; 379(9813):335-41.
- <sup>11</sup> Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012; 7-77.
- <sup>12</sup> MacKenzie JJ, Amato D, et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: the early Canadian experience. *CMAJ* 159(10):1273-8.

- 
- 13 Al-Jasmi FA, Tawfig N, Berniah A, et al. Prevalence and novel mutations of lysosomal storage disorders in United Arab Emirates: LSD in UAE, *JIMD Reports* 2013; 10-1-9.
  - 14 Pinto R, Caseiro C, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004; 12(2):87-92.
  - 15 Giraldo P, Alfonso P, Irun P, et al. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012; 7:17.
  - 16 Poorthuis BJ, Wevers RA, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands *Hum Genet* 1999; 105(1-2):151-6.
  - 17 Weinreb NJ, Deegan P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol* 83(12):896-900.
  - 18 Barczykowski AL, Foss AH, Duffner PK, et al. Death rates in the US due to Krabbe disease and related leukodystrophy and lysosomal storage diseases. *American Journal of Medical Genetics. Part A* 2012; 158A(11):2835-42.
  - 19 Benedik-Dolnicar M, Kitanovski L. Individualized long-term enzyme therapy for Gaucher disease type 1 in Slovenia. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society* 2011; 53(6):1018-22.
  - 20 Murila F, Rajab JA, Ileri JM. Gaucher's disease at a national referral hospital. *East African Medical Journal* 2008; 85(9):455-8.
  - 21 Zevin S, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, et al. Adult-type Gaucher disease in children: genetics, clinical features and enzyme replacement therapy. *The Quarterly Journal of Medicine* 1993; 86(9):565-73.
  - 22 Charrow JH, Andersson C, et al. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Inter Med* 2000; 160(18):2835-43.
  - 23 Mistry PK, Deegan P, et al. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type I Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol* 147(4):561-70.
  - 24 Weinreb NJ, Charrow J, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002; 113(2):112-9.



- 
- 25 Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, et al. Long-term clinical outcomes in type I Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2013; 36(3):543-53.
- 26 Fairley C, Zimran A, et al. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(6):738-44.
- 27 Giraldo P, Pocovi M, et al. Report of Spanish Gaucher's disease registry: clinical and genetic characteristics. *Haematologica-The Hematology Journal* 2000; 85(8):792-9.
- 28 Taddei TH, Kacena KA, et al. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *Am H Hematol* 2009; 84(4):208-14.
- 29 Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, et al. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2006; 160.
- 30 Camelo Jr JS, Cabello JF, Drelichman GG, et al. Long-term effect of imiglucerase in Latin American children with Gaucher disease type 1: lessons from the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. *BMC Hematology* 2014; 14(1):1-10.
- 31 Andersson H, Kaplan P, Kacena K, et al. Eight-year clinical outcome of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008; 122(6):1182-90.
- 32 Rossi L, Zulian F, Stirnemann J, et al. Bone involvement as presenting sign of pediatric-onset Gaucher disease. *Joint, Bone, Spine: Revue de Rhumatisme* 2011; 78(1):70-4.
- 33 Sobreira E, Pires RF, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in Gaucher disease type 1: a comparison between Brazil and the rest of the world. *Mol Genet Metab* 2007; 90(1):81-6.
- 34 Alasmir D. Gaucher disease in Syrian children: common mutations, identifications, and clinical features. *Annals of Saudi Medicine* 2015; 35(2):127-32.
- 35 Pastores GM, Barnett NL, et al. An open-label, noncomparative study of miglustat in type I Gaucher disease: efficacy and tolerability over 24 months of treatment. *Clin Ther* 2005; 27(8):1215-27.

- 
- 36 Piran S, Roberts A, et al. The clinical course of untreated Gaucher disease in 22 patients over 10 years: hematological and skeletal manifestations. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 43(3):289-93.
- 37 Pastores GM, Elstein D, et al. Effect of miglustat on bone disease in adults with type I Gaucher disease: a pooled analysis of three multinational, open-label studies. *Clin Ther* 2007; 29(8):1645-54.
- 38 Maas M, Hollak CE, et al. Quantification of skeletal involvement in adults with type I Gaucher's disease: fat fraction measured by Dixon quantitative chemical shift imaging as a valid parameter. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179(4):961-5.
- 39 Cohen IJ, Katz K, et al. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crisis in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 1998; 24(3):296-302.
- 40 Wilson C, Spearing R, et al. The outcome of clinical parameters in adults with severe type I Gaucher disease using very low dose enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2007; 92(1-2):131-6.
- 41 Khan A, Hangartner T, Weinreb NJ, et al. Risk factors for fractures and avascular osteonecrosis in type I Gaucher disease: a study from the International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012; 27(8):1839-48.
- 42 Van Dussen L, Biegstraaten M, Dijkgraaf MG, et al. Modelling Gaucher disease progression: long-term enzyme replacement therapy reduces the incidence of splenectomy and bone complications. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014; 9:112.
- 43 Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, et al. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood* 2005; 105(12):4569-72.
- 44 Landgren O, Turesson I, Gridley G, et al. Risk of malignant disease among 1525 adult male US Veterans with Gaucher disease. *Archives of Internal Medicine* 2007; 167(11):1189-94.
- 45 Shiran A, Brenner B, Laor A, et al. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer* 1993; 72(1):219-24.
- 46 Zimran A, Liphshitz I, Barchana M, et al. Incidence of malignancies among patients with type I Gaucher disease from a single referral clinical. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2005; 34(3):197-200.

- 
- 47 de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, et al. Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2006; 36(1):53-8.
- 48 Weinreb NJ, Lee RE. Causes of death due to hematological and non-hematological cancers in 57 US patients with type 1 Gaucher disease who were never treated with enzyme replacement therapy. *Critical Reviews in Oncogenesis* 2013; 18(3,Sp. Iss.SI):177-95.
- 49 Sonder SU, Lingala RP, Ivanova MM, et al. Persistent immune alterations and comorbidities in splenectomized patients with Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2016; 59:8-15.
- 50 Jurecka A, Gregorek H, Kleinotiene G, et al. Gaucher disease and dysgammaglobulinemia: a report of 61 patients, including 18 with GD type III. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2011; 46(1):85-7.
- 51 Grosbois B, Rose C, Noel E, et al. Gaucher disease and monoclonal gammopathy: a report of 17 cases and impact of therapy. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2009; 43(1):138-9.
- 52 deFost M, Out TA, de Wilde, et al. Immunoglobulin and free light chain abnormalities in Gaucher disease type 1: data from an adult cohort of 63 patients and review of the literature. *Annals of Hematology* 2008; 87(6):439-49.
- 53 Brautbar A, Elstein D, Pines G, et al. Effect of enzyme replacement therapy on gammopathies in Gaucher disease. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 2004; 32(1):214-7.
- 54 Richards SM, Olson TA, et al. Antibody response in patients with glucocerebrosidase. *Blood* 1993; 82(5):1402-9.
- 55 Kishnani PS, Dickson PI, Muldowney L, et al. Immune response to enzyme replacement therapies in lysosomal storage diseases and the role of immune tolerance induction. *Molecular Genetics and Metabolism* 2006; 117(2):66-83.
- 56 Pastores GM, Rosenbloom B, Weinreb N, et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type I: safety and tolerability. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 2014; 16(5):359-66.
- 57 Zimran A, Altarescu G, et al. Phase ½ and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type I Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 115(23):4651-6.

- 
- 58 Grabowski GA, Barton NW, et al. Enzyme therapy in type I Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med* 1995; 122(1):33-9.
- 59 Barton NW, Brady RO, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991; 324(21):1464-70.
- 60 Zimran A, Elstein D, et al. Low-dose enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: effects of age, sex, genotype, and clinical features on response to treatment. *Am J Med* 1994; 97(1):3-13.
- 61 Barone R, Giuffrida G, Musso R, et al. Haemostatic abnormalities and lupus anticoagulant activity in patients with Gaucher disease type I. *J Inherit Dis* 2000; 23(4):387-90.
- 62 Saadi T, Rosenbaum H, Veitsman E, et al. Gaucher's disease type I: a disease masked by the presence of abnormal laboratory tests common to primary liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(8):1019-21.
- 63 James SP, Stromeyer FW, Change C, et al. Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease. *Gastroenterology* 1981; 80(1):126-33.
- 64 Grabowski GA, Petsko GA, Kolodny EH. OMMBID, Online Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. Chapter 14: Gaucher disease. Valle, Beaudet, Vogelstein, Kinzler, Antonarakis, and Ballabio eds. 2010.
- 65 Boevink P, Oparka KJ. Virus-host interactions during movement processes. *Plant Physiol* 2005; 138:1815-21.
- 66 Sambade A, Heinlein A. Approaching the cellular mechanism that supports the intracellular spread of Tobacco mosaic virus. *Plant Signal Behav* 2009; 4(1):35-8.
- 67 Lucas WJ, Lee JY. Plasmodesmata as a supracellular control network in plants. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2004; 5:712-26.
- 68 Gallagher KL, Benfey PN. Not just another hole in the wall: understanding intercellular protein trafficking. *Genes Dev* 2005; 19:189-95.
- 69 Doran PM. Foreign protein production in plant tissue cultures. *Curr Opin Biotechnol* 2000;11:199-204.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 10344-13-9 PGR

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 131 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:54:06 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:54:10 -0300'

## **Plan de Monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES)**

Se presenta a continuación Plan de Monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES) para Uplyso, Taliglucerasa Alfa en cumplimiento con la Disposición N° 4622/2012.

La Taliglucerasa alfa es una forma recombinante activa de la enzima lisosomal humana,  $\beta$  glucocerebrosidasa, expresada en las células de la raíz de la planta de zanahorias genéticamente modificadas cultivadas en un sistema de biorreactor desechable. La  $\beta$  glucocerebrosidasa ( $\beta$ -D-glucosil-N-acilesfingosina glucohidrolasa, E.C. 3.2.1.45) es una enzima lisosomal glucoproteica que cataliza la hidrólisis del glucolípido glucocerebrósido a glucosa y ceramida.

En Estados Unidos, Uplyso (Taliglucerasa Alfa) ha sido aprobado en FDA el 01-May-2012, bajo el atributo de droga huérfana y para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.

En Argentina, se presentó la solicitud a ANMAT de nuevo registro mediante la Disposición 4622/12, de acuerdo al artículo 2° de la Ley 26.689 que define a las enfermedades poco frecuentes aquellas cuya prevalencia en la población es igual o inferior a una en dos mil personas. La situación epidemiológica nacional en relación a la enfermedad de Gaucher cumple con la normativa.

Previo a la prescripción del medicamento el paciente deberá firmar un Formulario de Consentimiento Informado. Luego el médico podrá prescribir Uplyso y realizar la medición y el seguimiento terapéutico de la enfermedad.

Para la medición de la eficacia y efectividad del tratamiento, de acuerdo a las guías actuales para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher y luego del inicio de la terapia de reemplazo se medirán los siguientes indicadores y su objetivo terapéutico como se describe a continuación:

- **Anemia:** incrementación de los niveles de hemoglobina en los primeros 12-24 meses. Mantenimiento los valores de hemoglobina alcanzados luego de los primeros 12-24 meses.
- **Trombocitopenia:** incrementación el recuento de plaquetas durante el primer año de tratamiento, lo suficiente para prevenir hemorragias.
- **Hepatomegalia:** reducción y mantenimiento del volumen hepático en 1 a 1,5 veces de lo normal. Reducción del volumen hepático en un 20-30 % en el primer y segundo año, y un 30-40 % en los siguientes 3 a 5 años.
- **Esplenomegalia:** reducción y mantenimiento del volumen esplénico en < 2 a 8 veces su tamaño normal. La reducción del volumen esplénico deberá ser en un 30-50 % en el primer año y 50-60 % en los siguientes 2 a 5 años.

- **Compromiso óseo:** disminución o eliminación del dolor óseo en los primeros 2 años de tratamiento. En pacientes pediátricos: se buscará alcanzar la masa esquelética pico normal o ideal e incrementación la DMO cortical y trabecular al segundo año. En pacientes adultos: se buscará incrementar la DMO entre el tercer y quinto año.

La medición, frecuencia y obtención de los datos para el seguimiento de los pacientes, se realizará a criterio y a través del médico tratante durante las visitas de monitoreo al paciente. Finalmente, mediante los indicadores del tratamiento descritos anteriormente el médico evaluará la evolución clínica (eficacia y efectividad del tratamiento) del paciente. Este será quién brindará información en forma periódica a Pfizer S.R.L. para completar el seguimiento.

En forma complementaria, se describe a continuación como se cumplimentará el Plan de Monitoreo, Eficacia y Seguridad para Uplyso:

a) Registro de pacientes y ficha de seguimiento

ID Paciente	Nombre y Apellido Médico Tratante	Fecha firma consentimiento	Fecha comienzo de tratamiento	Diagnóstico	Cantidad de droga consumida por el paciente
-------------	-----------------------------------	----------------------------	-------------------------------	-------------	---

b) Comunicación de Eventos Adversos: espontáneos o por comunicación del médico.

Caso Número	Fecha de recepción	Inicial/Seguimiento	Seriedad del caso	Término preferido del evento
-------------	--------------------	---------------------	-------------------	------------------------------

- c) Guía de Manejo de la medicación para el profesional de la salud: prospecto para profesionales de la salud.
- d) Información para el Paciente: prospecto de información para el paciente.
- e) Consentimiento informado por escrito: dos copias una para el médico tratante y otra para paciente. Pfizer S.R.L. podrá pedir copia del consentimiento al médico tratante, en caso de ser necesario o solicitado por la autoridad sanitaria.

Por último, a continuación de este Plan de Monitoreo de Eficacia y Seguridad se adjuntan: modelo de Formulario de Consentimiento Informado, Prospecto para Profesionales de la Salud (*Versión: LPD: 27/Aug/2014*), Prospecto de Información para el Paciente (*Versión: LPD: 27/Aug/2014*), y Plan de Gestión de Riesgos del producto Uplyso (*Versión: 6.0, Fecha: 2017-07-12*).



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 10344-13-9 PLAN DE MONITOREO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:55:28 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:55:28 -0300'



**PROYECTO DE RÓTULO**  
Envase secundario: estuche

**UPLYSO**  
**TALIGLUCERASA ALFA**  
200 unidades / frasco ampolla  
Polvo liofilizado para infusión intravenosa

**“AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES”**

Venta bajo receta archivada

Cada frasco ampolla contiene: Taliglucerasa alfa 212 unidades (\*). Excipientes c.s.  
(\*). Dosis extraíble: 200 unidades.

**LOTE N°:**

**VENCIMIENTO:**

**CONSERVACION:**

Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**PRESENTACION:**

Un frasco ampolla de uso único.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°

Elaborado y acondicionado por: Pharmacia and Upjohn Company, Estados Unidos.

País de procedencia: Estados Unidos.

Importado por Pfizer S.R.L. - Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza - Farmacéutica.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 10344-13-9 Rotulo Estuche

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:53:49 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:53:50 -03'00'



**PROYECTO DE RÓTULO**  
**Envase primario: etiqueta**

**UPLYSO**  
**TALIGLUCERASA ALFA**  
200 unidades / frasco ampolla  
Polvo liofilizado para infusión intravenosa

**“AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES”**

**Venta bajo receta archivada**

Frasco ampolla de uso único

E.M.A.M.S. Certificado N° ...

**LOTE N°:**

**VENCIMIENTO:**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 10344-13-9 Rotulo Etiqueta

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:53:31 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:53:34 -03'00'

## **2.5 RESEÑA CLÍNICA**

### **TALIGLUCERASA ALFA**

## TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS .....	4
LISTA DE FIGURAS .....	6
LISTA DE ABREVIATURAS, DEFINICIONES Y TÉRMINOS .....	7
2.5. RESEÑA CLÍNICA .....	8
2.5.1. Fundamentos para el desarrollo del producto .....	8
2.5.1.1. Clase farmacológica .....	8
2.5.1.2. Indicación pretendida .....	8
2.5.1.3. Antecedentes científicos .....	9
2.5.1.4. Programa de desarrollo clínico .....	9
2.5.1.5. Base de la decisión de presentar una solicitud .....	13
2.5.1.6. Cumplimiento con las buenas prácticas clínicas .....	13
2.5.1.7. Historial de interacciones reguladoras .....	13
2.5.2. Reseña de los datos de biofarmacia .....	13
2.5.2.1. Captación y actividad de la taliglucerasa alfa I por macrófagos humanos .....	14
2.5.2.2. Modificaciones del proceso de fabricación .....	15
2.5.2.3. Métodos bioanalíticos .....	16
2.5.2.4. Resumen de biofarmacia .....	16
2.5.3. Reseña de los datos de farmacología clínica .....	16
2.5.3.1. Diseño del estudio farmacocinético clínico .....	17
2.5.3.2. Comparación de los resultados entre voluntarios sanos y pacientes con enfermedad de Gaucher .....	19
2.5.3.3. Inmunogenia y farmacocinética .....	19
2.5.3.4. Resumen de farmacocinética clínica, reseña y conclusiones .....	23
2.5.4. Reseña de los datos de eficacia .....	23
2.5.4.1. Características de la población de estudio .....	23
2.5.4.2. Ensayo fundamental PB-06-001 (finalizado) .....	23
2.5.4.3. Ensayos clínicos en curso y planificados .....	24
2.5.4.4. Evaluaciones de la eficacia .....	25
2.5.4.5. Métodos de análisis .....	26
2.5.4.6. Estudio PB-06-001 .....	27
2.5.4.6.1. Resultados del estudio PB-06-001 con el plan de análisis original .....	30
2.5.4.7. PB-06-002 .....	31

2.5.4.8. Resultados de la eficacia del estudio PB-06-003 .....	34
2.5.4.9. Análisis de subpoblaciones .....	40
2.5.4.9.1. Respuesta plaquetaria en pacientes con esplenomegalia y trombocitopenia moderadas y graves .....	41
2.5.4.9.2. Pacientes con anemia en el ingreso al estudio .....	41
2.5.4.9.3. Pacientes con hepatomegalia en el examen de selección.....	42
2.5.4.10. Efecto del tratamiento y relevancia clínica de la magnitud de los efectos observados.....	43
2.5.4.10.1. Evaluación del efecto del tratamiento según el logro y los objetivos terapéuticos .....	43
2.5.4.10.2. Resumen de la evaluación de los objetivos terapéuticos .....	51
2.5.4.10.3. Evaluación del efecto del tratamiento según un análisis comparativo de respuesta .....	51
2.5.4.10.4. Índices de respuesta en el volumen del hígado.....	54
2.5.4.10.5. Índices de respuesta en el volumen del bazo .....	55
2.5.4.11. Persistencia de la eficacia.....	56
2.5.4.12. Inmunogenia y eficacia .....	56
2.5.4.13. Reseña clínica y conclusiones sobre la eficacia .....	57
2.5.5. Reseña de seguridad.....	58
2.5.5.1. Características de los efectos adversos de la clase farmacológica.....	58
2.5.5.2. Población de pacientes y magnitud de la exposición .....	58
2.5.5.3. Eventos adversos comunes y no graves .....	59
2.5.5.4. Eventos adversos graves.....	60
2.5.5.5. Interrupciones.....	61
2.5.5.6. Reacciones debidas a sobredosis, posibilidad de dependencia, fenómenos de rebote y adicción .....	61
2.5.5.7. Inmunogenia y seguridad .....	61
2.5.6. Conclusiones sobre beneficios y riesgos.....	65
2.5.7. Referencias.....	66

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Resumen de los estudios en el programa de desarrollo clínico de la taliglucerasa alfa...	10
Tabla 2.	Cambio porcentual en el volumen del bazo en la población con ITT (estudio PB-06-001).....	27
Tabla 3.	Cambio medio en los niveles de hemoglobina en la población con ITT (Estudio PB-06-001).....	28
Tabla 4.	Cambio porcentual en el volumen del hígado en la población con ITT (Estudio PB-06-001).....	28
Tabla 5.	Cambio medio en el recuento de plaquetas en la población con ITT (Estudio PB-06-001).....	29
Tabla 6.	Cambio en el volumen del bazo analizado de acuerdo con el plan de análisis original: límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 %.....	30
Tabla 7.	Criterios de valoración secundarios analizados de acuerdo con el plan de análisis original.....	30
Tabla 8.	Volúmenes medios del bazo y el hígado en el estudio PB-06-002.....	31
Tabla 9.	Niveles medios de hemoglobina en el estudio PB-06-002 a lo largo del tiempo.....	31
Tabla 10.	Recuentos medios de plaquetas e intervalos en el estudio PB-06-002 a lo largo del tiempo.....	32
Tabla 11.	Actividad media de la quitotriosidasa en el estudio PB-06-002 a lo largo del tiempo...	32
Tabla 12.	Valor medio de la actividad de la PARC/CCL18 en el estudio PB-06-002 a lo largo del tiempo.....	32
Tabla 13.	Parámetros clínicos y de laboratorio, y valor basal de la quitotriosidasa y la última evaluación de los cinco pacientes sin datos del mes 12.....	35
Tabla 14.	Resumen del volumen del bazo y cambio respecto del examen de selección en el estudio PB-06-003.....	36
Tabla 15.	Cambio porcentual en el volumen del bazo en el estudio PB-06-003.....	37
Tabla 16.	Cambio porcentual en el volumen del hígado en el estudio PB-06-003.....	38
Tabla 17.	Cambio medio respecto de la variable de control en la hemoglobina en el estudio PB-06-003.....	39
Tabla 18.	Cambio en recuentos de plaquetas respecto de la variable de control en el estudio PB-06-003 a partir del 1 de mayo de 2011.....	40



Tabla 19.	Objetivos terapéuticos del recuento de plaquetas a los 9, 12 y 24 meses estratificados para todos los volúmenes basales del bazo en el estudio PB-06-001 .....	41
Tabla 20.	Cambio porcentual en la hemoglobina del inicio al mes 9 en pacientes anémicos en el examen de selección .....	42
Tabla 21.	Resumen del cambio en el volumen del hígado y duración total del seguimiento en pacientes del estudio PB-06-003 que continuaron de los estudios PB-06-001 (sin antecedentes de tratamiento) y PB-06-002 (cambio).....	43
Tabla 22	Logro de objetivos terapéuticos del volumen del bazo: resultados de 12 meses .....	45
Tabla 23	Objetivos terapéuticos del volumen del bazo: resultados del mes 24 .....	46
Tabla 24.	Logro del objetivo terapéutico del volumen del bazo según el volumen basal del bazo después de 12 meses de tratamiento .....	46
Tabla 25	Logro del objetivo terapéutico del volumen del bazo según el volumen basal del bazo después de 24 meses de tratamiento .....	47
Tabla 26	Logro de objetivos terapéuticos del volumen del hígado: resultados del mes 12.....	48
Tabla 27	Logro de objetivos terapéuticos del recuento de hemoglobina: resultados del mes 12...	49
Tabla 28.	Logro de objetivos terapéuticos del recuento de hemoglobina: resultados del mes 24...	49
Tabla 29.	Logro de objetivos terapéuticos del recuento de plaquetas: resultados del mes 12.....	50
Tabla 30.	Objetivos terapéuticos del recuento de plaquetas: resultados del mes 24 .....	50
Tabla 31.	Definiciones de categorías de respuesta: EPAR de la velaglucerasa alfa .....	52
Tabla 32.	Resultados del análisis comparativo de respuesta a los 9 meses .....	53
Tabla 33.	Categorías de respuesta en la concentración de hemoglobina a los 12 meses .....	53
Tabla 34.	Categorías de respuesta en el recuento de plaquetas a los 12 meses .....	54
Tabla 35.	Categorías de respuesta en el volumen del hígado a los 12 meses .....	55
Tabla 36.	Categorías de respuesta en el volumen del bazo a los 12 meses.....	55
Tabla 37.	Exposición total de los sujetos a la taliglucerasa alfa en el estudio fundamental finalizado (PB-06-001), en el estudio de cambio (PB-06-002), en el estudio de tratamiento de acceso ampliado (PB-06-004) y en el estudio pediátrico (PB-06-005) ...	59

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Reseña del programa de desarrollo clínico de la taliglucerasa alfa.....	12
Figura 2. Captación de la taliglucerasa alfa y la imiglucerasa por macrófagos humanos.....	14
Figura 3. Captación de la taliglucerasa alfa por macrófagos humanos en la ausencia o presencia de manano .....	15
Figura 4. $C_{m\acute{a}x}$ normalizada después de una infusión de 120 minutos de dosis de 30 U/kg y 60 U/kg.....	20
Figura 5. $AUC_{0-t}$ normalizada después de una infusión de 120 minutos de dosis de 40 U/kg y 60 U/kg.....	21
Figura 6. $AUC_{0-\infty}$ normalizada después de una infusión de 120 minutos de dosis de 30 U/kg y 60 U/kg.....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS, DEFINICIONES Y TÉRMINOS

---

AE	Evento adverso ( <i>adverse event</i> )
AUC	Área bajo la curva ( <i>area under the curve</i> )
CL	Depuración individual ( <i>individual clearance</i> )
C <sub>máx</sub>	Concentración máxima observada ( <i>maximum observed concentration</i> )
CSR	Informe del estudio clínico ( <i>clinical study report</i> )
DEXA	Absorciometría de rayos X de energía dual ( <i>dual energy x-ray absorptiometry</i> )
ECL	Electroquimioluminiscente ( <i>electrochemiluminescent</i> )
ELISA	Análisis de inmunoabsorción enzimática ( <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
EPAR	Informe Europeo Público de Evaluación ( <i>European Public Assessment Report</i> )
ERT	Terapia de reemplazo enzimático ( <i>enzyme replacement therapy</i> )
F	Femenino
GD	Enfermedad de Gaucher ( <i>Gaucher disease</i> )
GlcNAc	N-acetilglucosamina
ICGG	Grupo Internacional Colaborativo de Gaucher ( <i>International Collaborative Gaucher Group</i> )
IgG	Inmunoglobulina G
ITT	Intención de tratar ( <i>Intent-to-treat</i> )
IV	Intravenoso
LOCF	Última observación realizada ( <i>last observation carried forward</i> )
M	Masculino
Man	Manosa
MN	Múltiplos del valor normal
MRI	Resonancia magnética ( <i>magnetic resonance imaging</i> )
NA	No corresponde ( <i>not applicable</i> )
NGD	Enfermedad de Gaucher neuronopática ( <i>neuronopathic Gaucher disease</i> )
NNGD	Enfermedad de Gaucher no neuronopática ( <i>non-neuronopathic Gaucher disease</i> )
PARC/CCL18	Quimiocina pulmonar y de activación regulada ( <i>pulmonary and activation-regulated chemokine</i> )
PK	Farmacocinética ( <i>Pharmacokinetics</i> )
PP	Por protocolo
QCSI	Obtención de imágenes cuantitativas por desplazamiento químico ( <i>quantitative chemical shift imaging</i> )
SAE	Evento adverso grave ( <i>serious adverse event</i> )
PAE	Plan de análisis estadístico ( <i>statistical analysis plan</i> )
SD	Desviación estándar ( <i>standard deviation</i> )
SmPC	Resumen de las características del producto ( <i>summary of product characteristics</i> )
Stat	Estadístico ( <i>statistical</i> )
T <sub>máx</sub>	Tiempo relacionado con C <sub>máx</sub> ( <i>time associated with C<sub>max</sub></i> )
U	Unidad
USPI	Prospecto para los Estados Unidos ( <i>United States Package Insert</i> )

---

## 2.5. RESEÑA CLÍNICA

### 2.5.1. Fundamentos para el desarrollo del producto

#### 2.5.1.1. Clase farmacológica

La taliglucerasa alfa es una forma recombinante activa de la enzima lisosomal humana,  $\beta$ -glucocerebrosidasa (código ATC: A16AB11) que cataliza la hidrólisis del glucolípido glucocerebrósido en glucosa y ceramida.

#### 2.5.1.2. Indicación pretendida

La indicación pretendida de la taliglucerasa alfa es la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo para adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher (GD). Las manifestaciones de GD pueden incluir una o más de las siguientes: esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia y osteopatía.

La enfermedad de Gaucher es un trastorno genético poco frecuente, caracterizado por una deficiencia funcional de la actividad de la  $\beta$ -glucocerebrosidasa, que surge a partir de un grupo heterogéneo de mutaciones en el gen mapeado al cromosoma 1 q21-q31, el gen de la glucocerebrosidasa (gen *GBA*, MIM nº 606463).<sup>1</sup> Los fenotipos altamente variables surgen a partir de las mutaciones con manifestaciones clínicas que varían de manera considerable entre pacientes. La clasificación se basa en la ausencia (GD no neuronopática [NNGD]) o la presencia (GD neuronopática [NGD]) de síntomas neurológicos complejos.<sup>2</sup>

La enfermedad de Gaucher no neuronopática se subdivide en enfermedad neuronopática “aguda” o “crónica”. La enfermedad neuronopática aguda (NGD aguda) aparece en recién nacidos ( $\leq 1$  año) con una presentación neurológica muy grave que provoca la muerte de los pacientes en los primeros 2 años de vida. En la enfermedad neuronopática crónica (NGD crónica), los síntomas neurológicos se desarrollan más tarde y avanzan a una afección con síntomas neurológicos de diferentes grados de gravedad. La terapia de reemplazo enzimático trata la enfermedad periférica fuera del sistema nervioso central, pero la proteína no puede cruzar la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, no resulta beneficiosa en la enfermedad neuronopática.

La  $\beta$ -glucocerebrosidasa es naturalmente activa en los lisosomas y cataliza la hidrólisis del glucolípido glucocerebrósido en ceramida y glucosa; no existen vías de degradación alternativas. La acumulación de glucocerebrósidos en los compartimentos lisosomales de células derivadas de monocitos/macrófagos da lugar a la célula característica de Gaucher. La acumulación de células de Gaucher provoca un agrandamiento del hígado y del bazo, y puede ser masiva. Por lo general, la función hepatocelular se mantiene bien, aunque las transaminasas pueden estar levemente elevadas. La esplenomegalia está relacionada con la trombocitopenia. El compromiso óseo da como resultado una disminución en la actividad osteoblástica y la mineralización ósea, junto con un aumento relativo en la resorción ósea. La osteopenia resultante predispone a la compresión vertebral y a otras fracturas patológicas. El compromiso óseo también interfiere en la eritropoyesis, lo que causa anemia. Son habituales la remodelación ósea anormal, los infartos óseos, la necrosis avascular y el dolor óseo, incluidos episodios de dolor óseo atroz (crisis óseas).<sup>3</sup> Si bien la infiltración de la médula ósea con células de Gaucher puede disminuir con el tratamiento, los cambios estructurales demoran mucho tiempo o pueden ser irreversibles.<sup>4</sup> El compromiso pulmonar es poco

común, pero, cuando ocurre, se manifiesta como enfermedad pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar.

### 2.5.1.3. Antecedentes científicos

En 1970, se hicieron intentos de tratar la GD con enzimas administradas de manera exógena, pero estos tuvieron resultados insatisfactorios.<sup>5</sup> El descubrimiento de receptores de manosa (receptor de manosa/N-acetilglucosamina [Man/GlcNAc]) en macrófagos y su función en la endocitosis de la glucocerebrosidasa indicó que la exposición de residuos de manosa o la incorporación de una señal de manosa en enzimas nativas pueden ser útiles para la determinación de enzimas en la GD.<sup>6</sup> La glucocerebrosidasa humana no modificada y naturalmente derivada no tiene como objetivo las células fagocíticas en el cuerpo cuando se administra de forma exógena y, por lo tanto, tiene un valor terapéutico limitado.

El gen que codifica la glucocerebrosidasa humana se secuenció por primera vez en 1985, lo que constituyó la base de la aplicación de la tecnología recombinante.<sup>7</sup> La taliglucerasa alfa se produce en células de zanahoria genéticamente modificadas por la tecnología de ADN recombinante. Como se observó, la glucocerebrosidasa utilizada en la terapia de reemplazo enzimático (ERT) debe tener azúcares manosa expuestos para ingresar en el macrófago, el sitio de acción. En la célula vegetal, la expresión de la taliglucerasa alfa se dirige hacia las vacuolas de almacenamiento mediante el uso de una señal de clasificación C-terminal específica de las plantas, que determina la formación de la estructura de manosa deseada *in vivo*. Este direccionamiento hacia las vacuolas aprovecha que los residuos terminales en N-glicanos complejos en glucoproteínas vacuolares son eliminados, lo que da como resultado N-glicanos tipo paucimanosídico que constituyen un glucano “tipo vacuola” consensuado, con manosa expuesta en todas las estructuras de los glucanos.<sup>8,9,10</sup> Este proceso da como resultado manosa expuesta sin remodelación de glucanos.

### 2.5.1.4. Programa de desarrollo clínico

El programa de desarrollo clínico de la taliglucerasa alfa a partir del 1 de mayo de 2011 consistió en un estudio de fase 1 finalizado, un estudio fundamental de fase 3 finalizado y seis estudios confirmatorios en curso que están incluidos en esta solicitud de comercialización, incluidos tres estudios de extensión (Tabla 1).

El programa se diseñó para evaluar la taliglucerasa alfa en pacientes sin antecedentes de tratamiento y evaluar la estabilidad de la enfermedad en pacientes que cambiaron de imiglucerasa a taliglucerasa alfa. Hay un programa de desarrollo pediátrico en curso que no está incluido en esta reseña clínica.

El ensayo fundamental (PB-06-001) se diseñó como un estudio de comparación de dosis de taliglucerasa. Este diseño optimizó los datos de eficacia y seguridad, ya que existe una cantidad limitada de pacientes disponibles con GD, y los pacientes aleatorizados a un comparador no proporcionarían datos directos sobre la seguridad y la eficacia de la taliglucerasa alfa. Además, los factores que se describen a continuación hacen que las alternativas a un estudio comparativo directo sean óptimas.

- La eficacia terapéutica en esta situación se basa en criterios de valoración totalmente objetivos.

- La actividad de la enfermedad de las poblaciones de los estudios históricos en el inicio son fácilmente comparables.
- Las herramientas de medición son similares en todos los estudios.
- La GD es una enfermedad genética con un progreso predecible sin remisión espontánea.

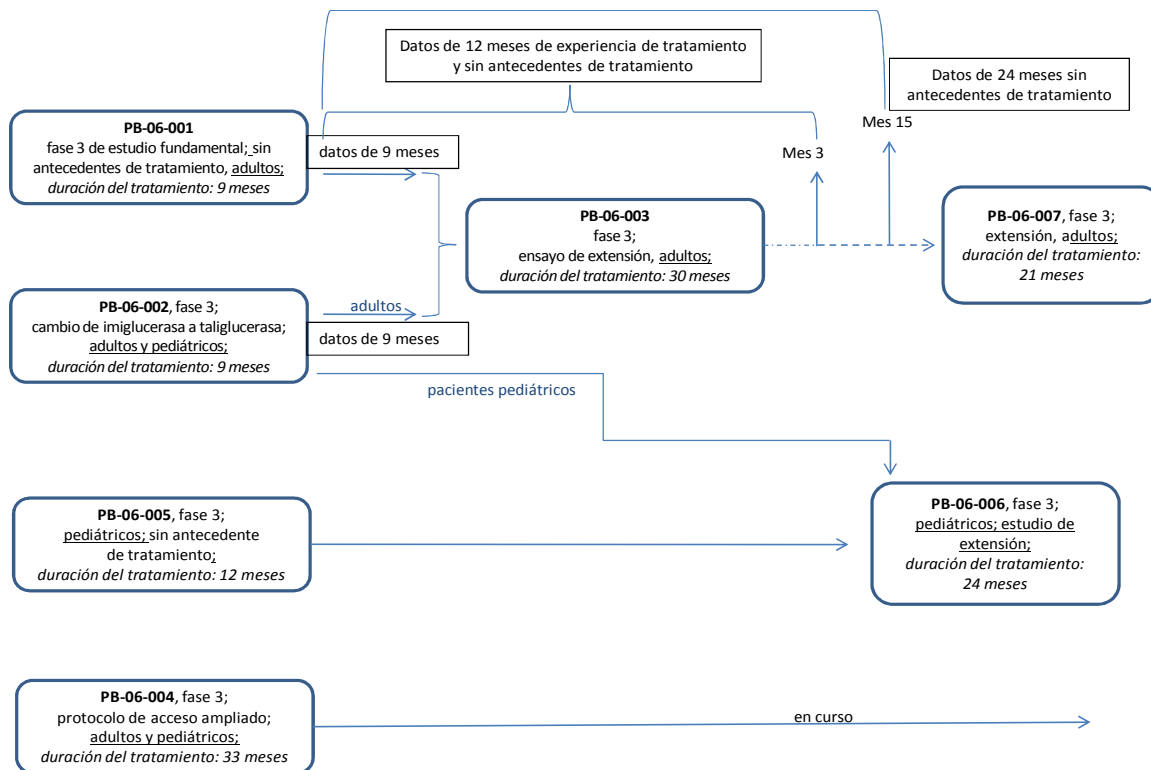
**Tabla 1. Resumen de los estudios en el programa de desarrollo clínico de la taliglucerasa alfa**

Código del estudio	Objetivo del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Producto(s) investigado(s)	Pauta posológica	Número de sujetos (seguridad)	Duración del tratamiento
<b>Estudio fundamental (finalizado)</b>						
PB-06-001	Seguridad y eficacia de dos niveles de dosis de taliglucerasa en sujetos con enfermedad de Gaucher	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, con dosis variables	Taliglucerasa alfa	30 unidades/kg cada 2 semanas 60 unidades/kg cada 2 semanas	N = 16 N = 16	38 semanas (9 meses)
<b>Estudios confirmatorios (en curso)</b>						
PB-06-002	Seguridad y eficacia en sujetos que cambian de la ERT con imiglucerasa	Multicéntrico, de diseño abierto	Taliglucerasa alfa	Dosis equivalente a la dosis de imiglucerasa anterior cada 2 semanas	28	38 semanas (9 meses)
PB-06-003	Seguridad y eficacia extendidas de sujetos que finalizan los estudios PB-06-001 y PB-06-002	Sujetos de PB-06-001: Multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos, con dosis variables Sujetos de PB-06-002: Multicéntrico, de diseño abierto	Taliglucerasa alfa	Continuación de la misma dosis del estudio anterior	44 (26 de 001 y 18 de 002)	15 a 30 meses (hasta aprobación de comercialización)
PB-06-004	Protocolo de tratamiento de acceso ampliado	Multicéntrico, de diseño abierto	Taliglucerasa alfa	Continuación de la misma dosis de la terapia anterior con imiglucerasa	50	9 meses (con posibilidad de extensión a 24 meses o hasta la aprobación de comercialización)
PB-06-005	Seguridad y eficacia de dos niveles de dosis de taliglucerasa en sujetos pediátricos con enfermedad de Gaucher no tratados	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	Taliglucerasa alfa	30 unidades/kg cada 2 semanas 60 unidades/kg cada 2 semanas	11 (cegados)	12 meses

**Tabla 1. Resumen de los estudios en el programa de desarrollo clínico de la taliglucerasa alfa**

<b>Código del estudio</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Diseño del estudio y tipo de control</b>	<b>Producto(s) investigado(s)</b>	<b>Pauta posológica</b>	<b>Número de sujetos (seguridad)</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
PB-06-006	Seguridad y eficacia extendidas de dos niveles de dosis de taliglucerasa en sujetos pediátricos con enfermedad de Gaucher no tratados para el estudio PB-06-005	Multicéntrico	Taliglucerasa alfa	Continuación de la misma dosis del estudio PB-06-005	Hasta 11	24 meses
PB-06-007	Seguridad y eficacia extendidas de sujetos que finalizan el estudio PB-06-003	Multicéntrico	Taliglucerasa alfa	Continuación de la misma dosis del estudio PB-06-003	Hasta 44	21 meses
<b>Estudio de seguridad de fase 1</b>						
P-01-2005	Seguridad y farmacocinética de intervalo de dosis ascendente en sujetos sanos	Diseño abierto, con aumento de dosis única	Taliglucerasa alfa	Dosis únicas en aumento de 15, 30 y 60 unidades/kg	6	3 dosis únicas con un intervalo de 1 semana

**Figura 1. Reseña del programa de desarrollo clínico de la taliglucerasa alfa**



### **Selección de dosis del ensayo fundamental**

No se incluyó un estudio de fase 2 en el programa clínico. La taliglucerasa alfa se encuentra en una clase de fármacos con un principio farmacológico conocido, con un mecanismo de acción demostrado y para la que está disponible una pauta posológica amplia.<sup>a</sup> Además, hay una pequeña cantidad de pacientes disponible para los ensayos clínicos.

Las pautas actuales del manejo de la GD se basan en un consenso de expertos de todo el país. Los resultados de dos estudios retrospectivos en una gran cantidad de pacientes, uno derivado del Registro de Gaucher<sup>11</sup> y el otro de un estudio colaborativo entre los Países Bajos y Alemania,<sup>12</sup> no pudieron aclarar la relación entre las dosis y los resultados de eficacia.<sup>13,14,15,11</sup> En este contexto, la estrategia para definir la dosis para realizar el ensayo fundamental con taliglucerasa alfa se basó en la extrapolación de la extensa experiencia a través de los años con la ERT con imiglucerasa, en la que la dosis de 60 unidades/kg tiene una amplia aceptación como una dosis alta efectiva y 30 unidades/kg es una dosis claramente más baja. La base farmacológica de la selección de dosis partió del principio de que la imiglucerasa y la taliglucerasa alfa son similares en mecanismo y apuntan a la misma indicación terapéutica.

<sup>a</sup> (CHMP Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials (CPMP/ICH/291/95) (ICH E8))



### **2.5.1.5. Base de la decisión de presentar una solicitud**

El solicitante proporciona datos que muestran que hay una mejora significativa de los parámetros de relevancia clínica con el tratamiento con taliglucerasa alfa en pacientes sin antecedentes de tratamiento, que estas mejoras se sostienen, que la estabilidad de la enfermedad se mantiene en pacientes que cambiaron de la imiglucerasa a la taliglucerasa alfa y que el tratamiento se tolera generalmente bien.

### **2.5.1.6. Cumplimiento con las buenas prácticas clínicas**

Los estudios que componen el programa de desarrollo clínico de la taliglucerasa alfa se llevaron a cabo en conformidad con la guía de buenas prácticas clínicas (*Good Clinical Practice*, GCP) y con la declaración de Helsinki, y han cumplido los reglamentos de la Administración de Drogas y Alimentos (*Food and Drug Administration*, FDA) de los Estados Unidos sobre consentimiento informado y protección de los derechos de los pacientes según se describe en el Título 21 del Código de Reglamentaciones Federales (*Code of Federal Regulations*, CFR), partes 50, 56 y 312, así como la Directiva 2001/83/EC del Parlamento Europeo y del Consejo del 4 de abril de 2001 y la guía de la Comisión Europea Asociada sobre ensayos clínicos (2010/C 82/01). Estos estudios fueron aprobados por comités institucionales de revisión o comités de ética independientes. Todos los estudios han sido monitoreados periódicamente por el innovador del producto, Protalix Biotherapeutics o una organización de investigación por contrato designada al efecto. Este monitoreo incluyó visitas periódicas a los investigadores, con revisión de todos los eventos adversos graves (SAE) que se informaron. Todos los informes de estudio clínico se redactaron según los estándares fijados por la guía de la ICH sobre estructura y contenido de los informes de estudio clínico (*ICH Guideline for Structure and Content of Clinical Study Reports*) ([ICH-E3](#)).

### **2.5.1.7. Historial de interacciones reguladoras**

Se recibió asesoramiento científico por parte de Infarmed, Portugal (10 de noviembre de 2009), Suecia (21 de octubre de 2009) y el Reino Unido (22 de octubre de 2009) acerca del programa de desarrollo clínico de la taliglucerasa alfa, incluidos el plan farmacológico clínico, el estudio fundamental de fase 3 (PB-06-001), el plan de análisis estadístico, la base de datos sobre seguridad y los datos confirmatorios de los estudios en curso. Las actas del asesoramiento científico se encuentran en el [Módulo 5.4](#). En la medida de lo posible, se revisaron los planes de desarrollo conforme al asesoramiento científico recibido. Antes de la presentación de la solicitud, se celebraron reuniones con organismos reguladores de los Estados Unidos (21 de mayo de 2009), el Reino Unido (2 de marzo de 2010), los Países Bajos (4 de marzo de 2010), Canadá (25 de mayo de 2010) y Australia (2 de febrero de 2011).

## **2.5.2. Reseña de los datos de biofarmacia**

La taliglucerasa alfa para inyectables se suministra como polvo estéril, no pirógeno, de color blanco a crema, liofilizado. Cada vial contiene 212 unidades de taliglucerasa alfa, 206,7 mg de manitol, 0,56 mg de polisorbato 80 y 30,4 mg de citrato de sodio. El liofilizado se reconstituye al momento de la administración por infusión intravenosa (IV) con 5,1 mL de agua estéril para inyectables USP, lo que da como resultado una concentración de taliglucerasa alfa de 40 U/mL; el volumen final es de 5,3 mL, que proporciona un volumen de extracción de 5,0 mL (200 unidades enzimáticas). Esta es una forma de dosificación patrón para los fármacos de esta clase.

La taliglucerasa alfa se administra como una infusión IV, de modo que el 100 % del fármaco administrado esté inmediatamente presente en la circulación; por lo tanto, no se realizaron estudios de biodisponibilidad. Los estudios de correlación *in vitro-in vivo* son específicos de la evaluación de las formas de dosificación oral, de modo que no se realizaron.

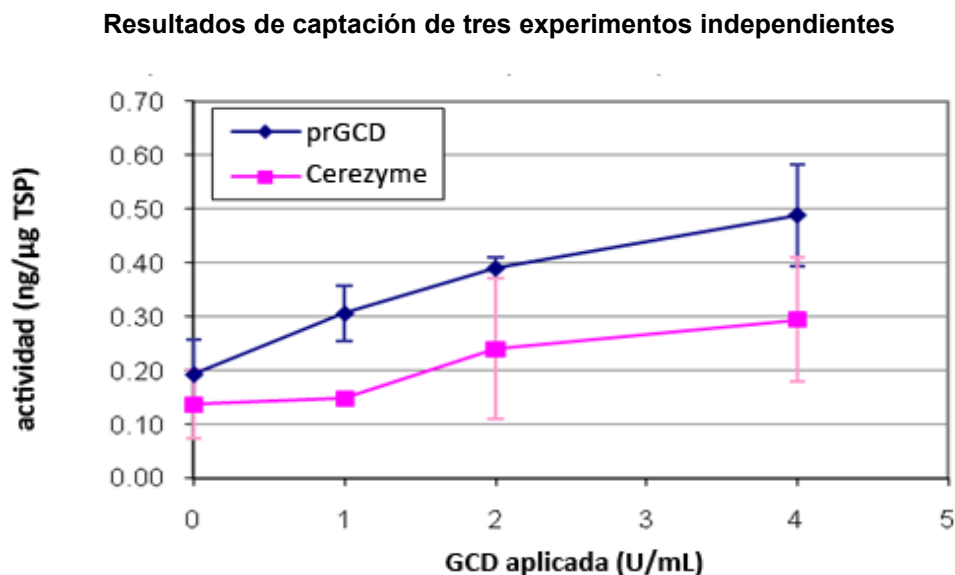
### 2.5.2.1. Captación y actividad de la taliglucerasa alfa I por macrófagos humanos

La captación de la taliglucerasa alfa por macrófagos humanos se compara con la imiglucerasa ([Módulo 2.6 Resúmenes escritos y tabulados no clínicos, Tabla 2.6.3.2](#)). El macrófago es el sitio de acción de la glucocerebrosidasa y, por lo tanto, la demostración de ingreso es fundamental.

Se obtuvo sangre humana de un banco de sangre, y la fracción de leucocitos se aisló con centrifugación de gradientes Ficoll. La fracción enriquecida de leucocitos se colocó en platos de cultivo de tejido y se incubó por 7 a 11 días en un medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) completo para seleccionar la población de células adherentes. Las células adherentes se agruparon y el ensayo de captación se realizó en platos de 96 pozos. Las células se incubaron durante 3 horas en 250  $\mu$ L de medio que contenía taliglucerasa alfa o imiglucerasa a concentraciones de 1 a 4 U/mL. La captación de taliglucerasa alfa también se determinó en la ausencia o la presencia de manano de levadura (2 mg/mL). Después de la lisis celular, la actividad de la taliglucerasa alfa o la imiglucerasa captada por las células se analizó con p-nitrofenil- $\beta$ -glucopiranosido como sustrato, según se describió para el estudio en macrófagos peritoneales de ratón. La actividad enzimática se normalizó en comparación con el total de proteína soluble, que se determinó con el ensayo de Bradford.<sup>16</sup>

Tanto la taliglucerasa alfa como la imiglucerasa fueron captadas por los macrófagos humanos y tuvieron actividad enzimática. La captación de taliglucerasa alfa fue más eficiente que la captación de imiglucerasa (Figura 2).

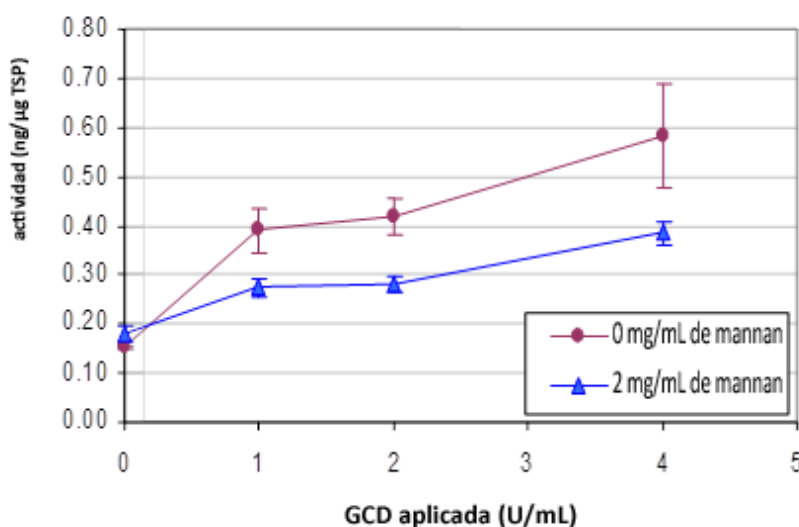
**Figura 2. Captación de la taliglucerasa alfa y la imiglucerasa por macrófagos humanos**



Abreviaturas: Cerezyme = imiglucerasa; prGCD = taliglucerasa; TSP = total de proteína soluble  
Fuente: Módulo 2.6.2, Figura 1.1.1-3, del eCTD

La captación de la taliglucerasa alfa fue mediada por receptores de manosa, como se muestra por el efecto inhibitor de la coincubación con manano (Figura 3).

**Figura 3. Captación de la taliglucerasa alfa por macrófagos humanos en la ausencia o presencia de manano**



Abreviaturas: Cerezyme = imiglucerasa; prGCD = taliglucerasa; TSP = total de proteína soluble  
Fuente: Módulo 2.6.2, Figura 1.1.1-4, del eCTD

Se ha realizado e informado un estudio para evaluar la captación de la taliglucerasa alfa a concentraciones de relevancia clínica en macrófagos humanos aislados. En ensayos clínicos, la  $C_{m\acute{a}x}$  de taliglucerasa alfa es aproximadamente 5 µg/mL. En este estudio, la taliglucerasa se incubó con macrófagos humanos a concentraciones de 0, 1, 2, 5, 10, 15 y 30 µg/mL. El estudio demuestra que la captación de taliglucerasa alfa en macrófagos humanos aislados depende de la dosis y ocurre de manera específica de los receptores a concentraciones bajas de relevancia clínica ([Módulo 2.6 Resúmenes escritos y tabulados no clínicos](#), Tabla 2.6.3.2).

### 2.5.2.2. Modificaciones del proceso de fabricación

Se realizaron varias modificaciones en el principio activo durante el programa de desarrollo clínico y para usar en el producto comercial. En función de lo que se conoce sobre el mecanismo de acción de la taliglucerasa alfa y dada la potencia *in vitro* y las características de captación celular similares, se podría predecir que esto no tiene ningún efecto en la eficacia.

Los datos integrales de estabilidad y liberación del principio activo y el medicamento, los datos de caracterización con técnicas de mapeo de péptidos y espectrometría de masas sensibles y los datos generados con métodos recién desarrollados u optimizados para variantes relacionadas con el producto (que abarcan el intervalo de los cambios del principio activo de la fase 3 al proceso comercial) demuestran que el producto taliglucerasa alfa

utilizado en ensayos fundamentales de fase 3 y el producto comercial propuesto son ampliamente comparables.

Si bien la fabricación del principio activo evolucionó durante el desarrollo clínico, los resultados de esta evolución están bien documentados. Los resultados de estos indican que no existen riesgos, y que la calidad del principio activo y del medicamento no se modificó. Además, se utilizaron lotes de medicamentos del proceso a escala comercial final en los estudios clínicos PB-06-003, PB-06-004 y PB-06-005.

#### **2.5.2.3. Métodos bioanalíticos**

Se desarrollaron métodos bioanalíticos validados utilizados para medir la taliglucerasa alfa, los anticuerpos de antitaliglucerasa alfa (IgG e IgE) y los anticuerpos de antitaliglucerasa alfa neutralizantes en muestras de plasma humano y suero con sensibilidad y precisión adecuadas. Los métodos emplearon un análisis de inmunoabsorción enzimática (ELISA), o procedimientos en fase sólida o electroquimioluminiscentes (ECL). Se realizaron actividades de desarrollo de métodos y análisis de muestras según las buenas prácticas de laboratorio (GLP), y los detalles se proporcionan en el [Módulo 2.7.1](#).

#### **2.5.2.4. Resumen de biofarmacia**

Los estudios realizados para evaluar la captación de taliglucerasa alfa a concentraciones de relevancia clínica en macrófagos humanos aislados confirman que la taliglucerasa alfa exhibe una interacción altamente específica con el receptor de manosa N-acetil glucosamina (Man/GlcNAc) presente en macrófagos agrandados (células de Gaucher). En estos estudios, la captación de taliglucerasa alfa depende de la dosis y ocurre de manera específica de los receptores a concentraciones bajas de relevancia clínica ([Módulo 2.6 Resúmenes escritos y tabulados no clínicos](#), [Secciones 2.6.2 y 2.6.3.2](#)). Si bien hubo cambios de fabricación, la calidad del principio activo y del medicamento no se modificó. Para realizar el monitoreo detallado de los ensayos clínicos, se desarrollaron y utilizaron métodos bioanalíticos validados.

La información proporcionada en esta solicitud indica que los métodos biofarmacéuticos y analíticos han sido estudiados y documentados de manera adecuada.

#### **2.5.3. Reseña de los datos de farmacología clínica**

La taliglucerasa alfa se administra como infusión IV y generalmente se infunde durante 1 a 2 horas cada dos semanas. El perfil farmacocinético (PK) clínico de la taliglucerasa alfa se evaluó en sujetos voluntarios sanos en el estudio de fase 1 (*P-01-2005*) y en pacientes con GD en el estudio fundamental de fase 3 (*PB-06-001*), de acuerdo con los requisitos de la “Pauta sobre la investigación clínica de la farmacocinética de proteínas terapéuticas” (*Guideline on the Clinical Investigation of the Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins*) del CHMP (CPMP/EWP/89249/04), excepto si se indicaba lo contrario.

No se realizaron estudios PK de factores intrínsecos e extrínsecos para la taliglucerasa alfa; la enfermedad de Gaucher es una enfermedad sin interés comercial con cantidades limitadas de pacientes disponibles para el estudio. En el estudio PB-06-001, se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de un total de 29 pacientes. El tamaño de la población es insuficiente para

realizar análisis PK y evaluar el efecto de las covariables (como edad y sexo) en la farmacocinética de la taliglucerasa alfa. La evaluación de los datos PK disponibles indicó que no había diferencia entre sexos en la exposición a la taliglucerasa alfa. La taliglucerasa alfa se dosifica según el peso corporal. No se estudiaron la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática específicamente, y los pacientes del análisis PK tenían funciones renal y hepática normales.

### **2.5.3.1. Diseño del estudio farmacocinético clínico**

Como producto intravenoso, la taliglucerasa alfa tiene una biodisponibilidad sistémica inmediata y se distribuye en todo el cuerpo; por ello, no se realizó un estudio específico de la biodisponibilidad. No se estudiaron específicamente el metabolismo y la excreción de la taliglucerasa alfa; están disponibles los datos de la alglucerasa y la imiglucerasa ([Módulo 3.2.S.3.1.2](#)), y se pueden extrapolar debido a que la taliglucerasa alfa y la imiglucerasa comparten mecanismos de captación en las células objetivo; por lo tanto, la distribución de la taliglucerasa alfa probablemente es comparable con la de la imiglucerasa.

La glucocerebrosidasa humana tiene un peso molecular de aproximadamente 60 kDa. La vía principal de eliminación de la glucocerebrosidasa cuando se administra de manera exógena es la vía renal, según se evaluó por el metabolismo *in vivo* de la glucocerebrosidasa marcada con radioactividad (alglucerasa e imiglucerasa), donde el 54 % de la proteína inyectada marcada con radioactividad se recupera en la orina y se excreta como una proteína o un péptido pequeño intactos.<sup>17</sup> Si bien, en general, las proteínas con un tamaño superior a 50 kDa se evalúan en el contexto de estudios PK específicos que incluyen pacientes con insuficiencia renal, estos estudios no se han realizado con la taliglucerasa alfa, ya que la insuficiencia renal es poco frecuente en los pacientes con GD y, cuando está presente, por lo general es en la forma de hiperfiltración renal.<sup>18,19</sup>

Todos los pacientes con GD tienen el hígado comprometido, aunque la mayoría de ellos tienen una función hepática normal; no se realizó un estudio específico en pacientes con GD y disfunción hepática debido a la relevancia poblacional.

### **Estudio de fase 1 P-01-2005**

En el estudio de fase 1 ([P-01-2005](#)), se administraron tres dosis únicas crecientes de taliglucerasa como infusión IV a voluntarios sanos, con un período de reposo farmacológico de una semana entre las dosis. El vehículo (excipientes sin taliglucerasa alfa) sirvió como control. Seis sujetos elegibles recibieron el vehículo el día 1, seguido por taliglucerasa alfa el día 8 (15 U/kg), el día 15 (30 U/kg) y el día 22 (60 U/kg). Se extrajeron muestras de sangre para realizar análisis PK a intervalos de 0, 5, 45, 80 y 90 minutos durante la infusión, y de 100, 115, 130, 150, 180, 210 minutos y 24 horas después del inicio de la infusión ([Módulo 2.7.2](#)). Se seleccionaron estos puntos temporales para evaluar la PK de la taliglucerasa alfa a corto plazo (durante la infusión e inmediatamente después) y a largo plazo (24 horas). La tasa de infusión debía ser de 135 mL durante 90 minutos, que era la misma para todas las dosis (1,5 mL/minuto). Los sujetos fueron sometidos a un control cuidadoso durante 2 horas después del momento de inicio de la infusión. Se decidió que la dosis máxima en este estudio sería 60 U/kg (1,8 mg/kg), que es aproximadamente 5 veces inferior al nivel sin evento adverso observado (*no observed adverse event level*, NOAEL)

en animales ajustado al área de superficie corporal. Cada sujeto recibió todas las dosis de taliglucerasa alfa, lo que sirvió para minimizar la variabilidad entre sujetos.

Seis sujetos elegibles (tres hombres y tres mujeres, con una edad media de  $26,3 \pm 6,3$  años) recibieron el vehículo el día 1, seguido por taliglucerasa alfa el día 8 (15 U/kg), el día 15 (30 U/kg) y el día 22 (60 U/kg). Todos los cálculos del área bajo la curva (AUC) se basaron en el intervalo de tiempo desde el comienzo de la infusión hasta la última concentración de plasma ( $AUC_{últ}$ ) mensurable. La última concentración de plasma mensurable generalmente aumentó con dosis crecientes en casi todos los sujetos. En el caso de los sujetos que recibieron 30 y 60 unidades/kg (excepto el sujeto nº 017), se determinó un valor medio de vida media  $t_{1/2}$  del plasma de aproximadamente 13 minutos (intervalo: 8 a 21 minutos), lo que indica que la concentración de plasma de la taliglucerasa alfa se está acercando a los niveles en estado de equilibrio al final de la infusión de 90 minutos (duración de infusión mayor que cuatro vidas medias). La exposición a la taliglucerasa alfa fue dependiente de la dosis y pareció casi lineal con la dosis en sujetos sanos. No se observaron diferencias entre los sexos en la exposición. Con 30 y 60 U/kg, la depuración varió de 0,8 a 3,4 mL/minutos/kg (*Módulo 2.7.2*). Con 30 y 60 U/kg, el volumen de distribución varió de 34 a 94 mL/kg, lo que concuerda con el tamaño del compartimiento plasmático humano.

También se obtuvo un perfil PK de todos los pacientes con GD (16 hombres y 16 mujeres distribuidos de forma equitativa en ambas ramas; edad media de  $36,3 \pm 11,8$  años en la rama de 30 U/kg, y de  $36 \pm 12,2$  años en la rama de 60 U/kg) en el estudio fundamental de fase 3 recientemente finalizado (*PB-06-001*), en el inicio y después de 9 meses de tratamiento. Se tomaron muestras de sangre para hacer análisis PK a los 0, 45, 70, 110, 125, 135, 150, 175, 200 y 225 minutos después del inicio de la primera infusión y de la última infusión en el mes 9 del estudio.

### **Ensayo de fase 3 (*PB-06-001*)**

En la parte PK del ensayo fundamental de fase 3 (*PB-06-001*), los pacientes recibieron una infusión IV de taliglucerasa alfa cada dos semanas durante un total de 9 meses. En el inicio, los pacientes se asignaron de manera aleatoria para recibir 30 o 60 U/kg durante el estudio. Se tomaron muestras de sangre para hacer análisis PK a los 0, 45, 70, 110, 125, 135, 150, 175, 200 y 225 minutos después del inicio de la primera infusión y de la última infusión en el mes 9 del estudio (*Módulo 2.7.2*). Los puntos temporales se seleccionaron para ayudar en la evaluación de la posible interacción de anticuerpos humanos antitaliglucerasa alfa con la taliglucerasa alfa y los efectos PK posteriores. Las pruebas de la presencia de anticuerpos antihumanos de taliglucerasa alfa se realizaron en las primeras 5 visitas y, luego, visita por medio hasta el final del ensayo.

En el ensayo fundamental de fase 3 (*PB-06-001*), las medidas de exposición,  $C_{máx}$ ,  $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{0-\infty}$  fueron mayores en el grupo que recibió 60 U/kg que en el grupo que recibió 30 U/kg, aunque hubo una superposición en el intervalo de valores. La exposición pareció depender de la dosis. Los valores de  $t_{máx}$  variaron entre 45 y 175 minutos en los sujetos individuales y no hubo dependencia evidente de la dosis o el día de muestreo. Los valores medios de la  $t_{1/2}$  variaron entre 25,0 y 34,8 minutos, los valores individuales variaron entre 9,20 y 104 minutos, y el valor medio de la  $t_{1/2}$  no tuvo una dependencia evidente de la dosis o el día de muestreo; es decir, la dosis 1 frente a la dosis 20 (semana 38). Los valores medios de depuración (CL)

variaron entre 19,9 y 30,7 L/hora, y los valores medios de  $V_z$  variaron entre 11,7 y 17,5 L. No hubo dependencia evidente de la dosis o el día de muestreo en la CL o el  $V_z$ .

### **2.5.3.2. Comparación de los resultados entre voluntarios sanos y pacientes con enfermedad de Gaucher**

La taliglucerasa alfa se elimina de la sangre con un intervalo de vida media de aproximadamente 8 a 21 minutos en sujetos sanos y de 25 a 35 minutos en pacientes con la enfermedad de Gaucher. Debido a la pequeña cantidad de sujetos acumulados en ambos estudios, no se realizaron análisis formales de factores intrínsecos o extrínsecos (consulte el [Módulo 2.7.2](#)). La evaluación estadística de los datos PK disponibles indicó que no había diferencia entre los pacientes de diferente sexo expuestos a la taliglucerasa alfa (consulte el [Módulo 2.7.2](#)).

Se observó que el valor medio de la  $t_{1/2}$  fue de 8 y 17 minutos en las dosis de 30 y 60 U/kg, respectivamente, en los sujetos sanos, en comparación con 25 y 35 minutos en las dosis de 30 y 60 U/kg, respectivamente, en los pacientes con la enfermedad de Gaucher. Los pacientes con la enfermedad de Gaucher mostraron una  $t_{1/2}$  de 2 a 3 veces mayor que los sujetos sanos. De manera similar, la depuración y el volumen de distribución difieren entre los pacientes y los sujetos sanos.

En el [Módulo 2.7.2](#), está disponible un resumen comparativo de los resultados de los dos estudios que evaluaron el perfil PK de la taliglucerasa alfa en sujetos sanos y en pacientes con la enfermedad de Gaucher. Si se tiene en cuenta que las tasas de infusión fueron diferentes entre los dos estudios en algunos pacientes, las exposiciones fueron diferentes entre los pacientes con la enfermedad de Gaucher y los sujetos sanos, pero el intervalo de valores en las dosis de 30 y 60 U/kg fue amplio con una superposición de valores entre las dos poblaciones.

### **2.5.3.3. Inmunogenia y farmacocinética**

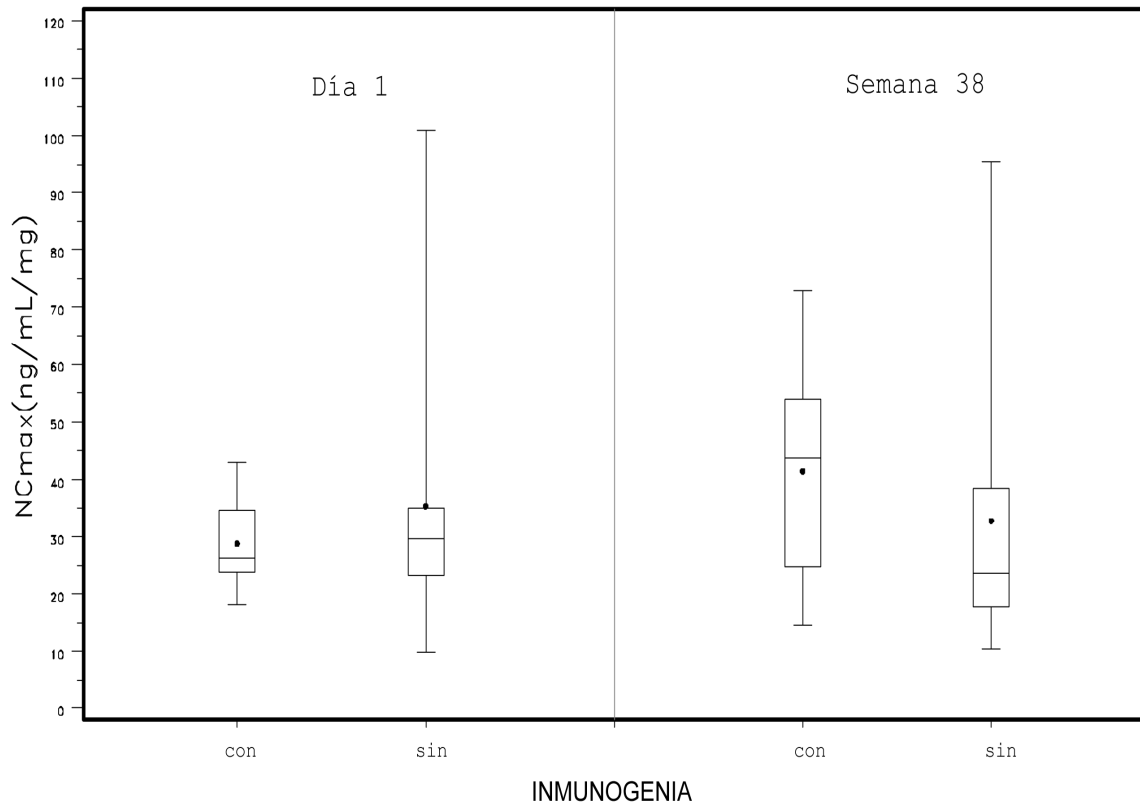
La producción de anticuerpos antitaliglucerasa alfa se evaluó en las fases 1 y 3 del programa clínico. Esto se realizó de acuerdo con los requisitos de la “Pauta sobre la investigación clínica de la farmacocinética de proteínas terapéuticas” del CHMP (CPMP/EWP/89249/04).

En el estudio de fase 1 (PB-01-2005), se administraron tres dosis únicas crecientes a voluntarios sanos durante 22 días en dosis semanales de hasta 60 U/kg. No se encontró ningún nivel detectable de anticuerpos antitaliglucerasa alfa en los 6 individuos sanos.

Un análisis de los datos PK en sujetos del ensayo clínico que desarrollaron una respuesta positiva de anticuerpos en comparación con aquellos que no la desarrollaron no reveló diferencias notables en la PK de la taliglucerasa alfa, como se muestra en las Figuras 4, 5 y 6.

Los parámetros PK fueron normalizados a la dosis y se combinaron los dos grupos de dosis (30 U/kg y 60 U/kg) debido al pequeño tamaño de la muestra. Los parámetros PK normalizados se muestran como diagramas esquemáticos de cajas en las Figuras 4, 5 y 6.

**Figura 4.  $C_{m\acute{a}x}$  normalizada después de una infusión de 120 minutos de dosis de 30 U/kg y 60 U/kg**



Program: plot2bw.sas

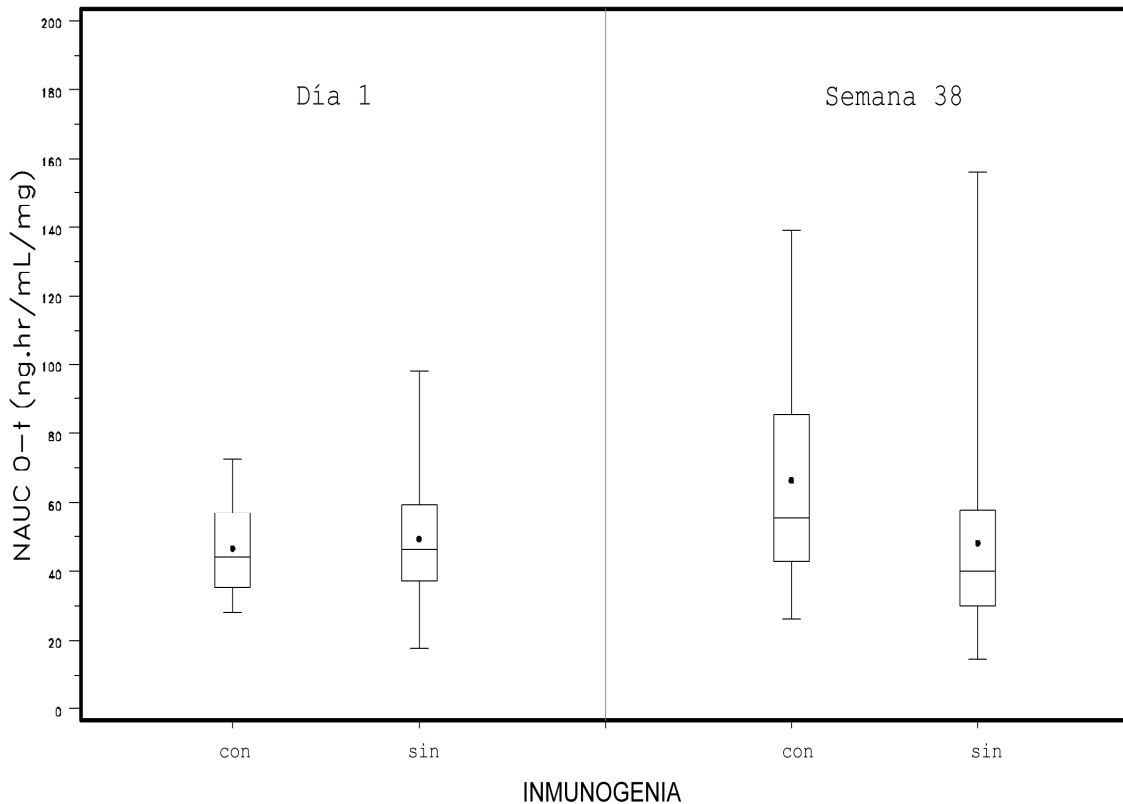
Nota: El estado de la inmunogenia se define como “with” (“con”) si el sujeto obtuvo un resultado positivo en el análisis de anticuerpos en cualquier momento durante el período de evaluación y al menos en una muestra mediante el ensayo selectivo de anticuerpos; se define como “without” (“sin”) si el sujeto no obtuvo un resultado positivo en el análisis de anticuerpos.

$C_{m\acute{a}x}$  = concentración sérica máxima

Fuente: Sponsor Response to FDA Request, 26 de julio 2011, Using Re-Established Confirmatory Anti-Product IgG Antibody Assay Cut-Point



**Figura 5.  $AUC_{0-t}$  normalizada después de una infusión de 120 minutos de dosis de 40 U/kg y 60 U/kg**



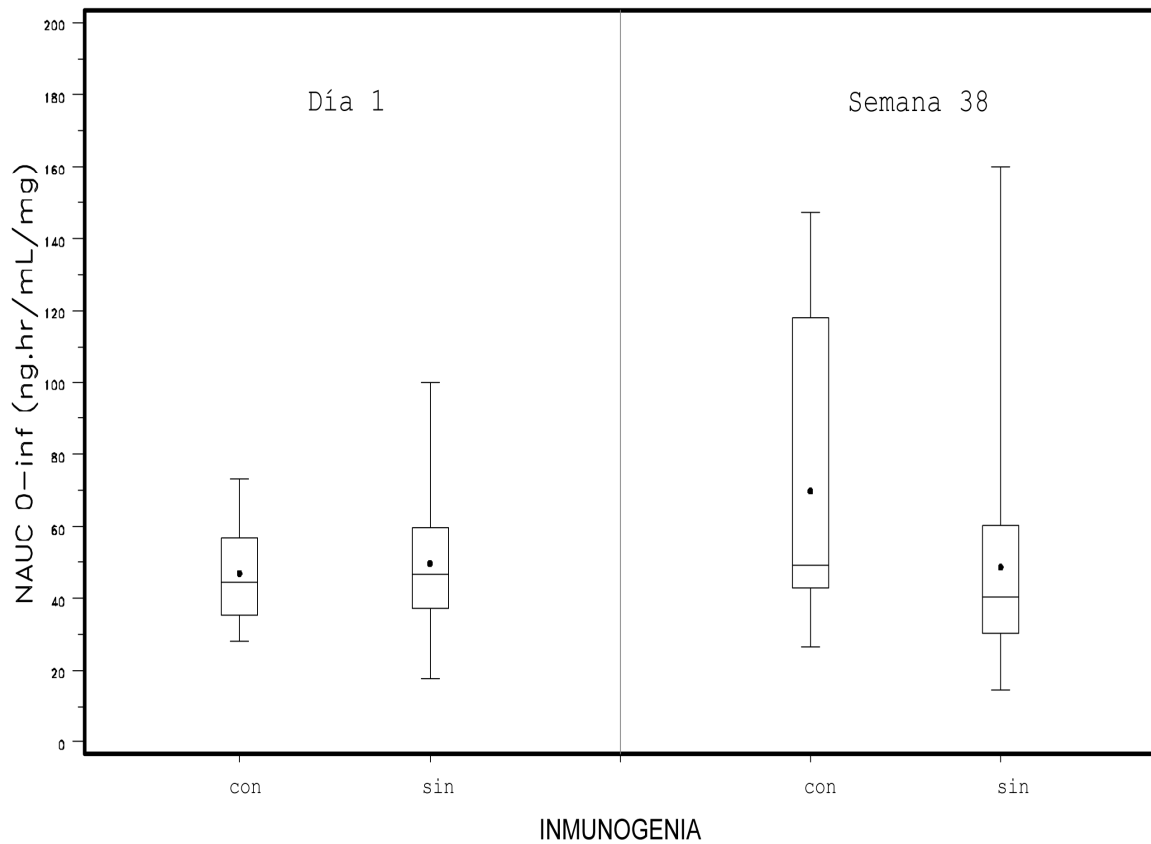
Program: plot4bw.sas

Nota: El estado de la inmunogenicidad se define como “with” (“con”) si el sujeto obtuvo un resultado positivo en el análisis de anticuerpos en cualquier momento durante el período de evaluación y al menos en una muestra mediante el ensayo selectivo de anticuerpos; se define como “without” (“sin”) si el sujeto no obtuvo un resultado positivo en el análisis de anticuerpos.

$AUC_{0-t}$  = área bajo la curva de la concentración en función del tiempo desde el inicio de la infusión hasta el momento t.

Fuente: Sponsor Response to FDA Request, 26 de julio 2011, Using Re-Established Confirmatory Anti-Product IgG Antibody Assay Cut-Point

**Figura 6.  $AUC_{0-\infty}$  normalizada después de una infusión de 120 minutos de dosis de 30 U/kg y 60 U/kg**



Program: plot6bw.sas

Nota: El estado de la inmunogenicidad se define como “with” (“con”) si el sujeto obtuvo un resultado positivo en el análisis de anticuerpos en cualquier momento durante el período de evaluación y al menos en una muestra mediante el ensayo selectivo de anticuerpos; se define como “without” (“sin”) si el sujeto no obtuvo un resultado positivo en el análisis de anticuerpos.

$AUC_{0-t}$  = área bajo la curva de la concentración en función del tiempo desde el inicio de la infusión hasta el infinito.

Fuente: Sponsor Response to FDA Request, 26 de julio 2011, Using Re-Established Confirmatory Anti-Product IgG Antibody Assay Cut-Point

Estos datos sugieren que la PK de la taliglucerasa alfa no resulta afectada por el estado de la inmunogenicidad.

#### **2.5.3.4. Resumen de farmacocinética clínica, reseña y conclusiones**

Las medidas de exposición fueron mayores en el grupo que recibió 60 U/kg que en el grupo que recibió 30 U/kg, aunque hubo una superposición en los intervalos de valores. La exposición pareció depender de la dosis, y no hubo diferencia entre sexos en la exposición a la taliglucerasa alfa. Los parámetros PK parecieron no depender de la dosis o el día de muestreo. La evaluación del efecto del estado de la inmunogenia en la farmacocinética de la taliglucerasa alfa en los estudios clínicos sugirió que la farmacocinética de la taliglucerasa alfa no resulta afectada por el estado de la inmunogenia (consulte el [Módulo 2.7.2](#)).

#### **2.5.4. Reseña de los datos de eficacia**

En esta sección, se resumen resultados que demuestran la eficacia de la taliglucerasa alfa como terapia de reemplazo enzimático en pacientes con GD.

Los resultados derivan del estudio PB-06-001, un estudio fundamental de fase 3, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de 9 meses, con dos dosis paralelas (30 unidades/kg y 60 unidades/kg) en 32 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher sin antecedentes de tratamiento con la ERT. El estudio fundamental está respaldado por datos de eficacia adicionales del estudio PB-06-002 (pacientes que cambiaron de la imiglucerasa) y un ensayo de extensión (estudio PB-06-003) para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo (en pacientes que han finalizado el estudio PB-06-001 o el estudio PB-06-002). Por lo tanto, este resumen sobre la eficacia incluye resultados de pacientes sin antecedentes de tratamiento a los 9 meses (PB-06-001) y durante un período adicional de 15 meses (del estudio de extensión PB-06-003), que representa un total de 24 meses de tratamiento, además de datos de 9 meses de pacientes que cambiaron de la imiglucerasa (PB-06-002) y un período adicional de 3 meses del estudio de extensión PB-06-003 (que representa un total de 12 meses de tratamiento).

##### **2.5.4.1. Características de la población de estudio**

El programa de desarrollo de la taliglucerasa fue mundial, con proporciones significativas de pacientes que participaron en Europa, Estados Unidos, América Latina, Israel y Sudáfrica. Casi todos los pacientes eran caucásicos; la representación de los sexos fue equilibrada. La población del estudio se aproxima a los datos demográficos de la población de pacientes con la enfermedad de Gaucher, con la excepción de la distribución racial.

##### **2.5.4.2. Ensayo fundamental PB-06-001 (finalizado)**

El ensayo clínico fundamental de fase 3 ([PB-06-001](#)) fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, no comparativo y doble ciego en pacientes con GD sin antecedentes de tratamiento con la ERT. El objetivo del estudio fundamental [PB-06-001](#) fue evaluar la seguridad y la eficacia de dos grupos de dosis paralelas de taliglucerasa (30 unidades/kg y 60 unidades/kg) cada dos semanas en pacientes adultos con GD sin antecedentes de tratamiento durante un período de 9 meses.

El estudio se realizó en todo el mundo con un total de 31 pacientes en la población que se intenta tratar (ITT)<sup>a</sup> para evaluar la eficacia. Los criterios de valoración clínicos se

---

<sup>a</sup> Los pacientes que se intentan tratar (ITT) son aquellos que recibieron al menos una dosis de los medicamentos y tuvieron al menos una evaluación de resonancia magnética en el examen de selección o el inicio.

seleccionaron en función de la literatura, las pautas de tratamiento, la interacción con los organismos reguladores y la experiencia en el tratamiento de médicos especializados en GD.

El criterio de valoración primario de la eficacia fue el cambio porcentual en el volumen del bazo respecto de la variable de control, según se midió por resonancia magnética (MRI) en el mes 9. Este criterio de valoración primario de la eficacia se seleccionó debido a que es una manifestación clínica evaluada comúnmente en pacientes que reciben la ERT para tratar la GD, y existen datos comparativos históricos disponibles en el Registro de Gaucher del Grupo Internacional Colaborativo de Gaucher (ICGG).<sup>11</sup>

Los criterios de valoración secundarios incluyeron cambios respecto de la variable de control en la hemoglobina, el volumen del hígado y el recuento de plaquetas, cambios en los biomarcadores de la enfermedad (quitotriosidasa y quimiocina pulmonar y de activación regulada [PARC/CCL18]) y una proporción de pacientes con una reducción mayor al 10 % en el volumen del bazo a los 9 meses.

La fracción grasa de la médula ósea, evaluada por imágenes cuantitativas por desplazamiento químico (QCSI), y la densidad de mineral óseo (BMD), evaluada por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), fueron criterios de valoración terciarios.

Se proporciona el informe del estudio final en el [Módulo 5](#).

### **2.5.4.3. Ensayos clínicos en curso y planificados**

#### **PB-06-002 (en curso)**

El estudio [PB-06-002](#) es un ensayo de fase 3, multicéntrico y de diseño abierto para evaluar la seguridad y la estabilidad de la enfermedad de la taliglucerasa alfa en 30 pacientes (adultos y niños) con GD cuando el tratamiento cambia de imiglucerasa a taliglucerasa alfa, es decir, para determinar si los parámetros clínicos permanecieron estables después del cambio de la ERT a la taliglucerasa alfa. Los pacientes debían tener estabilidad de la enfermedad, haber recibido imiglucerasa durante al menos 2 años y haber recibido una dosis de mantenimiento estable durante los 6 meses anteriores (si la ERT se discontinuó debido a la falta de fármacos, se utilizaron los datos históricos sobre la estabilidad de la enfermedad). Se administró taliglucerasa alfa cada dos semanas con la misma dosis que la de la terapia anterior con imiglucerasa en los 6 meses anteriores o de la dosis anterior a la falta de imiglucerasa. Durante el período de tratamiento con taliglucerasa alfa, la dosificación se pudo aumentar a un máximo de 60 unidades/kg si el paciente sufría un deterioro de la enfermedad de Gaucher, según los criterios definidos para el recuento de plaquetas y hemoglobina. Se requería la revisión y la aprobación del director médico patrocinador para aumentar la dosis. Los criterios de valoración de la eficacia utilizados para determinar la estabilidad de la enfermedad incluyeron el cambio porcentual respecto de la variable de control después de 9 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa en el volumen del bazo, la hemoglobina, el volumen del hígado y el recuento de plaquetas. Otros criterios de valoración incluyeron cambios en los biomarcadores de la enfermedad (quitotriosidasa y PARC/CCL18). El estudio ha sido enmendado para permitir tratamiento en el hogar y aclarar los procedimientos del estudio, para permitir el reclutamiento de los pacientes afectados por la falta de imiglucerasa, para aumentar la cantidad de pacientes de 15 a 30, y para incluir a los pacientes de 2 a 18 años de edad dentro del total de 30 pacientes.

La duración del estudio fue de 9 meses y todos los pacientes adultos finalizaron el estudio; 2 niños lo continúan desde la fecha límite de esta solicitud, y estos datos no son parte de esta solicitud. Se proporciona un informe resumido del estudio en el [Módulo 5](#).

### **PB-06-003 (en curso)**

Un estudio de extensión (estudio PB-06-003) está diseñado para recopilar datos a largo plazo después del tratamiento con taliglucerasa alfa. Los pacientes que finalizaron los 9 meses de tratamiento en los protocolos PB-06-001 y PB-06-002 podrían inscribirse en el protocolo PB-06-003. Los pacientes que continuaron del estudio PB-06-001 al estudio PB-06-003 permanecieron cegados con el fin de evaluar los resultados clínicos durante al menos 2 años. Se seleccionó este punto temporal ya que se espera que la mayoría de los pacientes alcancen, en ese momento, la estabilidad de la enfermedad.<sup>3,17</sup> Las evaluaciones de la eficacia fueron las mismas que en el estudio PB-06-002. Se proporciona un informe resumido del estudio en el [Módulo 5](#).

#### **2.5.4.4. Evaluaciones de la eficacia**

##### **Ensayo fundamental PB-06-001**

- El criterio de valoración primario fue el cambio porcentual en el volumen del bazo.
- Los criterios de valoración secundarios incluyeron: La media del cambio en la hemoglobina desde el inicio hasta los meses 6 y 9, la media del cambio en los recuentos de plaquetas desde el inicio hasta los meses 6 y 9, y el cambio porcentual en el volumen del hígado del examen de selección a los meses 6 y 9. También se midieron el cambio respecto de la variable de control en los biomarcadores (quitotriosidasa y PARC/CCL18) y el cambio respecto de la variable de control en la proporción de pacientes con una reducción mayor al 10 % en el volumen del bazo a los 9 meses.
- Los criterios de valoración terciarios incluyeron la fracción grasa de la médula ósea (evaluada por QCSI) y la BMD (evaluada por DEXA). La evaluación por QCSI de la fracción grasa de la región lumbar se realizó después del examen de selección y antes de la visita 1 (inicio), y a los 9 meses (visita 20, final del estudio) en un subconjunto de pacientes. Se determinaron pruebas DEXA de la región lumbar, el cuello del fémur y la cadera completa con procedimientos estándar en el examen de selección (visita 0) y a los 9 meses (visita 20, final del estudio).

##### **PB-06-002**

- El criterio primario de la eficacia de este estudio es la estabilidad de la enfermedad después de 9 meses de terapia con taliglucerasa alfa. Esto se determinó al comparar las evaluaciones del deterioro clínico de la enfermedad especificadas previamente en el mes 9 con datos obtenidos durante el período de evaluación de la estabilidad en la semana 12. Se define el deterioro clínico de la enfermedad en la [Sección 2.5.4.7](#).

##### **PB-06-003**

- Se determina la eficacia para cada variable (volumen del bazo, volumen del hígado, hemoglobina y plaquetas) en cada punto temporal. Los cambios se calculan a partir

del examen de selección o el inicio, según los análisis en los estudios PB-06-001 y PB-06-002. En los pacientes del estudio PB-06-001, la fracción grasa de la médula ósea se evaluó por QCSI, programadas para los meses 3, 15 y 27. La densidad mineral ósea se evaluó por DEXA en los meses del estudio 3, 15 y 27 en el caso de los pacientes que habían finalizado el estudio PB-06-001.

Los análisis adicionales para definir la magnitud del efecto del tratamiento y la relevancia clínica del efecto del tratamiento se presentan en la [Sección 2.5.4.10](#).

#### **2.5.4.5. Métodos de análisis**

El análisis primario de la eficacia del estudio PB-06-001 se basó en dos pruebas t de una muestra (una para cada grupo de tratamiento) para determinar si el cambio porcentual del volumen del bazo era distinto de cero. El análisis se modificó respecto del plan de análisis original (antes de la última visita del último paciente, y antes de que la base de datos se cerrara y los datos dejaran de ser ciegos) en que, originalmente, la *hipótesis alternativa* ( $H_{A\mu}$ ) = el cambio porcentual del volumen del bazo es mayor del 20 % (el límite inferior en el intervalo de confianza bilateral del 97,5 % es mayor del 20 %). El fundamento de la modificación del plan de análisis estadístico (SAP) se basó en el aporte de la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos; la modificación del SAP se realizó antes de la última visita del último paciente y antes del cierre de la base de datos. La hipótesis alternativa original no concordó con el cálculo del tamaño de la muestra. Se calculó que el tamaño de la muestra tendría una potencia del 95 % para detectar un cambio del 20 % o más respecto de la variable de control en el volumen del bazo. Los análisis primarios de la eficacia se realizaron en las poblaciones con ITT<sup>a</sup> y por protocolo (PP).<sup>b</sup>

Se utilizó un procedimiento secuencial descendente para cada uno de los 3 criterios de valoración secundarios más importantes. Primero, el análisis primario de la eficacia se realizó en cada nivel de dosis. Si se demostraba que el volumen del bazo era significativo como criterio de valoración primario para una o ambas dosis, se analizaba el cambio medio en la hemoglobina para esa(s) dosis con un nivel alfa de 0,025 para permitir que se evaluara cada dosis. Luego, si se demostraba que el cambio porcentual en la hemoglobina era significativo para una o ambas dosis, entonces se analizaba el cambio porcentual en el volumen del hígado para esa(s) dosis con un nivel alfa de 0,025 para permitir que se evaluara cada dosis. Finalmente, si se demostraba que el cambio porcentual en el volumen del hígado era significativo para una o ambas dosis, entonces se analizaba el cambio medio en las plaquetas para esa(s) dosis con un nivel alfa de 0,025 para permitir que se evaluara cada dosis.

El análisis original y análisis revisado brindaron las mismas conclusiones sobre la eficacia, y estas están resumidas en la Sección 0, con una presentación completa en el [Módulo 2.7.3](#).

---

<sup>a</sup> Los pacientes que se intenta tratar (ITT) fueron aquellos que recibieron al menos una dosis de los medicamentos y tuvieron al menos una evaluación de resonancia magnética en el examen de selección o el inicio.

<sup>b</sup> Los pacientes por protocolo (PP) fueron todos los pacientes con ITT que finalizaron los 9 meses sin violaciones importantes del protocolo.

### 2.5.4.6. Estudio PB-06-001

#### **Criterio de valoración primario: volumen del bazo**

El análisis primario de la eficacia en el estudio PB-06-001 demostró que el tratamiento con taliglucerasa alfa redujo considerablemente el volumen del bazo desde el examen de selección hasta los puntos temporales de los meses 6 y 9 para las dosis de 30 U/kg y 60 U/kg ( $p < 0,0001$ , Tabla 2). Las diferencias (%) entre los dos lectores en las mediciones del volumen del bazo fueron inferiores al 1 %. No se observó una diferencia de relevancia estadística en el volumen medio del bazo entre los dos grupos de dosis en el mes 6 ni en el mes 9 ( $p = 0,060$ ). Estos resultados son estadísticamente significativos y coherentes para las poblaciones con ITT y de análisis PP, sin importar si se usan la imputación combinada promedio o el modelo de imputación individual (1 a 100), el lector independiente (1 y 2) o el método de última observación realizada (LOCF).

**Tabla 2. Cambio porcentual en el volumen del bazo en la población con ITT (estudio PB-06-001)**

		<b>30 U/kg</b>	<b>60 U/kg</b>
De la selección a los 6 meses	N	15	16
	Media	-22,21	-29,94
	SD	4,63	12,65
	Intervalo	-30,99 a -12,49	-52,72 a 3,43
	Valor de p <sup>a</sup>	< 0,0001	< 0,0001
De la selección a los 9 meses	N	15	16
	Media	-26,91	-38,01
	SD	7,79	9,38
	Intervalo	-42,60 a -15,58	-56,30 a -20,04
	Valor de p <sup>a</sup>	< 0,0001	< 0,0001

Valores imputados promediados

a. El valor de p surge de la prueba t de una muestra (combinada) para poner a prueba la hipótesis nula de que el cambio porcentual = 0.

Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

#### **Criterio de valoración secundario: Hemoglobina**

Los valores medios de hemoglobina al inicio estuvieron en el límite inferior del intervalo normal y mejoraron para estar dentro de los límites normales al final del estudio (Tabla 3). El cambio medio respecto de la variable de control en los niveles de hemoglobina tuvo relevancia estadística en ambos grupos de dosis para los puntos temporales de los meses 6 y 9. No se observó una diferencia significativa en los valores medios de hemoglobina entre los 2 grupos de dosis en los meses 6 y 9 ( $p = 0,719$ ). Se observaron resultados similares en el análisis de población PP.

**Tabla 3. Cambio medio en los niveles de hemoglobina en la población con ITT (Estudio PB-06-001)**

		30 U/kg	60 U/kg
Variable de control	N	14	16
	Valor medio (g/dL)	12,2	11,4
	SD (g/dL)	1,7	2,6
	Intervalo (g/dL)	7,9 a 14,6	5,5 a 16,0
Cambios medios respecto de la variable de control a los 6 meses	N	13	14
	Cambio medio (g/dL)	1,6	1,7
	SD (g/dL)	1,1	1,2
	Intervalo (g/dL)	0,0 a 3,7	-0,2 a 4,5
	Valor de p <sup>a</sup>	0,0002	0,0002
Cambios medios respecto de la variable de control a los 9 meses	N	14	15
	Cambio medio (g/dL)	1,6	2,2
	SD (g/dL)	1,4	1,4
	Intervalo (g/dL)	-0,1 a 5,8	0,5 a 5,1
	Valor de p <sup>a</sup>	0,0010	<0,0001

a. El valor de p surge de la prueba t de una muestra para poner a prueba la hipótesis nula de que el cambio porcentual respecto de la variable de control = 0.  
Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

### **Criterio de valoración secundario: Volumen del hígado**

Los resultados del volumen del hígado se resumen en la (Tabla 4). Se observó una reducción significativa en el volumen del hígado desde el examen de selección al mes 6 en ambos grupos de dosis (30 U/kg, 7,56 %, p = 0,0020); 60 U/kg, 7,51 %, p = 0,0022), y se observó otra reducción en ambos grupos de dosis al final del estudio (30 U/kg, 10,48 %, p = 0,0041; 60 U/kg, 11,11 %, p < 0,0001). No se observó una diferencia significativa en el valor medio del volumen del hígado entre los 2 grupos de dosis en los meses 6 y 9 (p=0,349)<sup>a</sup>.

**Tabla 4. Cambio porcentual en el volumen del hígado en la población con ITT (Estudio PB-06-001)**

		30 U/kg	60 U/kg
De la selección a los 6 meses	N	15	16
	Cambio medio (mL)	-7,56	-7,51
	SD (mL)	7,74	8,17
	Intervalo (mL)	-22,28 a 11,37	-25,15 a 5,53
	Valor de p <sup>a</sup>	0,0020	0,0022
De la selección a los 9 meses	N	14	15
	Cambio medio (mL)	-10,48	-11,11
	SD (mL)	11,27	6,68
	Intervalo (mL)	-19,11 a 25,31	-22,29 a 2,32
	Valor de p	0,0041	< 0,0001

a. El valor de p surge de la prueba t de una muestra (combinada) para poner a prueba la hipótesis nula de que el cambio porcentual = 0.  
Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

<sup>a</sup> El valor de p (= 0,349) para realizar la comparación entre los grupos de dosis del volumen del hígado en los meses 6 y 9 es del modelo de efectos mixtos, que incluye controlar el volumen del hígado, la dosis y la visita como efectos fijos; el paciente es un efecto aleatorio (PROC MIXED).



### **Criterio de valoración secundario: Recuento de plaquetas**

En la Tabla 5, se muestran los recuentos medios de plaquetas y los cambios medios respecto de la variable de control. Se observó un aumento medio significativo respecto de la variable de control en el recuento de plaquetas en el grupo de dosis de 60 U/kg en el mes 9 ( $41\,494/\text{mm}^3$ ,  $p = 0,0031$ ) y también se observó una mejora de relevancia clínica (sin relevancia estadística) en el recuento de plaquetas del grupo de dosis de 30 U/kg ( $11\,427/\text{mm}^3$ ,  $P = 0,0460$ ) en el mes 9. También se observó una mejora en el recuento medio de plaquetas desde el mes 6 de tratamiento en ambos grupos de dosis (30 U/kg de taliglucerasa alfa,  $12\,929/\text{mm}^3$ ; 60 U/kg de taliglucerasa alfa,  $40\,893/\text{mm}^3$ ). Se observaron aumentos significativos en el recuento medio de plaquetas respecto de la variable de control en los pacientes tratados con 60 U/kg de taliglucerasa alfa en comparación con los pacientes tratados con 30 U/kg de taliglucerasa alfa en los meses 6 y 9 ( $p = 0,042$ ).<sup>a</sup>

**Tabla 5. Cambio medio en el recuento de plaquetas en la población con ITT (Estudio PB-06-001)**

		<b>30 U/kg</b>	<b>60 U/kg</b>
De la selección a los 6 meses	N	14	15
	Cambio medio ( $\text{mm}^3$ )	12 929	40 893
	SD ( $\text{mm}^3$ )	22 176	51 052
	Intervalo ( $\text{mm}^3$ )	-39 000 a 51 000	-23 000 a 196 000
De la selección a los 9 meses	N	15	16
	Cambio medio ( $\text{mm}^3$ )	11 427	41 494
	SD ( $\text{mm}^3$ )	20 214	47 063
	Intervalo ( $\text{mm}^3$ )	-25 000 a 59 000	-15 000 a 186 000
	Valor de p	0,0460	0,0031

a. El valor de p surge de la prueba t de una muestra (combinación) para poner a prueba la hipótesis nula de que el cambio porcentual = 0.

b. No significativo; el nivel alfa especificado anteriormente era 0,025.

Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

### **Criterio de valoración secundario: Quitotriosidasa**

Todos los pacientes alcanzaron disminuciones de relevancia clínica en los niveles de quitotriosidasa al final del estudio. El nivel medio de quitotriosidasa disminuyó ~ 50 % desde el inicio hasta el final del estudio en la población con ITT, lo que reflejó una mejora en el estado de la enfermedad.

### **Criterio de valoración secundario: Reducción del 10 % en el volumen del bazo**

Se observó una reducción del volumen del bazo  $\geq 10$  % respecto de la visita del examen de selección en el 100 % de los pacientes tratados con 30 U/kg de taliglucerasa alfa y en el 93,8 % de los pacientes tratados con 60 U/kg de taliglucerasa alfa en el mes 6. Al final del estudio, todos los pacientes de ambos grupos de dosis (100 %) tuvieron al menos una reducción del 10 % en el volumen del bazo.

<sup>a</sup> El valor de p ( $= 0,042$ ) para realizar la comparación entre los grupos de dosis del recuento de plaquetas en los meses 6 y 9 es del modelo de efectos mixtos, que incluye el recuento de plaquetas del inicio, la dosis y la visita como efectos fijos, y el paciente, como efecto aleatorio (PROC MIXED).

### **Criterio de valoración terciario: Fracción grasa de la médula ósea**

En términos generales, se observó un aumento de la fracción grasa (0,02-0,19) respecto de la variable de control en todos los pacientes que usaron la técnica de QCSI dentro del tratamiento de 9 meses con taliglucerasa alfa. Se observó una mejora en los “huesos en riesgo” (fracción grasa  $\leq 0,23$ ) en la población de pacientes del ensayo, ya que, al inicio, solo el 25 % (2/8) de los pacientes tenían una fracción grasa  $> 0,23$  y, después de los 9 meses de tratamiento, esta cantidad aumentó al 75 % (6/8) de los pacientes con una fracción grasa  $> 0,23$ . Los pacientes tratados con 60 U/kg de taliglucerasa alfa mostraron mayores aumentos en la fracción grasa que los pacientes tratados con 30 U/kg de taliglucerasa alfa.

### **Criterio de valoración terciario: Densidad mineral ósea**

A los 9 meses, se observó una tendencia a haber mejoras en la BMD, como se muestra en los puntajes “T” y “Z” de la DEXA de la región lumbar y el cuello del fémur.

#### **2.5.4.6.1. Resultados del estudio PB-06-001 con el plan de análisis original**

En el plan de análisis original del patrocinador, el límite inferior en el intervalo de confianza bilateral del 97,5 % debía ser mayor del 20 % (es decir, el cambio porcentual en el volumen del bazo es  $>20$  %). La Tabla 6 muestra que se aceptan las hipótesis alternativas originales, y se puede concluir que el cambio porcentual en el volumen del bazo es mayor del 20 % para las dosis de 30 U/kg y 60 U/kg.

**Tabla 6. Cambio en el volumen del bazo analizado de acuerdo con el plan de análisis original: límite inferior del intervalo de confianza del 97,5 %**

	Dosis de taliglucerasa alfa	
	30 U/kg	60 U/kg
Imputación múltiple	-21,87 %	-32,17 %
Última observación realizada	-21,41 %	-27,34 %
Datos observados	-21,92 %	-31,74 %

En la Tabla 7, se incluyen el cambio medio respecto de la variable de control y el valor de p para la prueba t de una muestra, de acuerdo con el SAP original. Para los criterios de valoración secundarios, los valores de p del volumen del hígado, las plaquetas y la hemoglobina en los grupos de 30 U/kg y 60 U/kg combinados fueron  $< 0,0001$ ,  $0,0006$  y  $< 0,0001$ , respectivamente, y cada criterio de valoración tuvo relevancia estadística según la estrategia de pruebas del plan de análisis estadístico original.

**Tabla 7. Criterios de valoración secundarios analizados de acuerdo con el plan de análisis original**

	Cambio respecto de la variable de control al mes 9	Valor de p
Volumen del hígado	-10,8 %	$< 0,0001$
Recuento de plaquetas	26945,2 mm <sup>3</sup>	0,0006
Recuento de hemoglobina	1,9 g/dL	$< 0,0001$

Por lo tanto, se demostró que tanto los métodos de análisis originales como los métodos de análisis revisados tenían relevancia estadística.

#### 2.5.4.7. PB-06-002

##### **Volumen del bazo y el hígado**

En 20 pacientes evaluables que finalizaron 9 meses de tratamiento, el volumen medio del bazo disminuyó de 822,4 mL en la visita 1 (5,5 veces el volumen normal del bazo) a 749,3 mL en el mes 9 (5,1 veces el volumen normal del bazo), que es una reducción media del 7,6 %.<sup>a</sup> En 23 pacientes evaluables que finalizaron 9 meses de tratamiento, el volumen medio del hígado disminuyó de 1857,4 mL en la visita 1 (volumen normal del hígado) a 1785,8 mL en el mes 9 (0,9 por el volumen normal del hígado), que es una reducción media del 3,5 % (Tabla 8).

**Tabla 8. Volúmenes medios del bazo y el hígado en el estudio PB-06-002**

	Volumen del bazo (mL)		Volumen del hígado (mL)	
	Visita 1 (día 1)	Visita 20 (mes 9)	Visita 1 (día 1)	Visita 20 (mes 9)
N	20	20	23	23
Valor medio (mL)	822,4	749,3	1857,4	1785,8
SD (mL)	603,7	559,7	440,0	423,7
Intervalo (mL)	14,2 a 2150,7	14,5 a 2141,4	1167,0 a 2658,8	1276,0 a 2604,3

Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

##### **Hemoglobina**

Los niveles medios de hemoglobina permanecieron estables durante el tratamiento con taliglucerasa alfa después de cambiar de la imiglucerasa (Tabla 9).

**Tabla 9. Niveles medios de hemoglobina en el estudio PB-06-002 a lo largo del tiempo**

	Variable de control <sup>a</sup>	Mes 3	Mes 6	Mes 9
N	28	27	27	26
Valor medio (g/dL)	13,6	13,4	13,3	13,4
SD (g/dL)	1,5	1,5	1,6	1,6
Intervalo (g/dL)	10,7 a 16,1	10,6 a 15,6	10,0 a 16,2	10,3 a 15,7

a. Variable de control = valor medio de las evaluaciones en el período de estabilidad.

Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

##### **Recuento de plaquetas**

La Tabla 10 muestra recuentos medios de plaquetas a lo largo del tiempo. Los recuentos medios de plaquetas permanecieron estables después del tratamiento de 9 meses con taliglucerasa alfa.

<sup>a</sup> De los 25 pacientes que finalizaron los 9 meses de tratamiento en el estudio PB-06-002, 3 pacientes no tenían lecturas del volumen del bazo debido a una esplenectomía, y 2 pacientes fueron evaluados mediante ecografía y no están incluidos en los análisis del volumen del órgano.

**Tabla 10. Recuentos medios de plaquetas e intervalos en el estudio PB-06-002 a lo largo del tiempo**

	Variable de control <sup>a</sup>	Mes 3	Mes 6	Mes 9
N	28	27	26	26
Valor medio (mm <sup>3</sup> )	169 427,4	150 185,2	157 538,5	165 653,8
SD (mm <sup>3</sup> )	81 204,2	69 588,4	82 807,4	94 037,8
Intervalo (mm <sup>3</sup> )	37 833 a 322 200	33 000 a 283 000	40 000 a 359 000	37 000 a 361 000

a. Variable de control = valor medio de las evaluaciones en el período de estabilidad  
Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

### Quitotriosidasa

Están disponibles los resultados de los biomarcadores de la quitotriosidasa de 25 pacientes durante un período de 9 meses (Tabla 11). Se observó una disminución media del 12,5 % en el nivel de quitotriosidasa respecto de la variable de control en el mes 3, y se observó una disminución media del 16,6 % en los meses 6 y 9. Cinco pacientes mostraron una disminución mayor al 50 % en el nivel de quitotriosidasa al finalizar el período de 9 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa. Los datos del nivel medio de quitotriosidasa confirman la estabilidad de la GD en estos pacientes después de cambiar de imiglucerasa a taliglucerasa alfa.

**Tabla 11. Actividad media de la quitotriosidasa en el estudio PB-06-002 a lo largo del tiempo**

	Variable de control	Mes 3	Mes 6	Mes 9
N	23	25	25	25
Valor medio (nmol/mL/h)	7084,2	5888,4	5652,7	5721,1
SD (nmol/mL/h)	9607,9	8371,5	8371,2	8269,5
Intervalo (nmol/mL/h)	103 a 41 528	111 a 37 242	102 a 36 912	139 a 35 690

Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

### PARC/CCL18

Los resultados de los biomarcadores del valor medio de la CCL18 demostraron una disminución durante todo el estudio (Tabla 12).

**Tabla 12. Valor medio de la actividad de la PARC/CCL18 en el estudio PB-06-002 a lo largo del tiempo**

	Variable de control	Mes 3	Mes 6	Mes 9
N	15	15	15	15
Valor medio	215,9	207,9	200,4	194,2
SD	251,0	225,7	274,9	248,9
Mediana	158,0	150,0	126,0	121,0
Intervalo	34 a 1046	32 a 933	37 a 1144	40 a 1044

Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

### **Evaluación de la estabilidad clínica**

El deterioro de relevancia clínica como criterio de valoración de la eficacia del estudio está definido por los siguientes criterios:

- Recuentos de plaquetas: se consideraron como deterioro de relevancia clínica una disminución de > 20 % respecto de la media de seis valores del período de evaluación de la estabilidad de < 120 000 o una disminución de > 40 % respecto de la media de seis valores del período de evaluación de la estabilidad de > 120 000.
- Hemoglobina: se consideró como deterioro de relevancia clínica una disminución > 20 % respecto de la media de seis valores del período de evaluación de estabilidad.
- Volumen del bazo: se consideró como deterioro de relevancia clínica un aumento del 20 % en el volumen del bazo por resonancia magnética respecto de la variable de control al mes 9 (o al momento del retiro prematuro).
- Volumen del hígado: se consideró como deterioro de relevancia clínica un aumento del 10 % en el volumen del hígado por resonancia magnética respecto de la variable de control al mes 9 (o al momento del retiro prematuro).

De acuerdo con los criterios especificados en el protocolo, tres pacientes sufrieron un deterioro en uno de los cuatro parámetros clínicos.

- La paciente 10-203 es una mujer de 30 años de edad a la que se le diagnosticó GD en 1986 a la edad de 7 años. Había recibido un tratamiento con Cerezyme hasta 1991 y recibió un tratamiento con dosis alternativas de 800 y 1000 unidades cada dos semanas (aproximadamente 12 unidades/kg); esta pauta posológica comenzó en 1997. El volumen del bazo aumentó de 813,8 mL en el inicio a 989,49 mL en el mes 9. El volumen del hígado permaneció estable (1989,89 mL en el inicio y 1919,5 mL en el mes 9), así como la hemoglobina (11,5 g/dL en el inicio y 11,9 g/dL en el mes 9) y las plaquetas (75 666/mm<sup>3</sup> en el inicio y 68 000/mm<sup>3</sup> en el mes 9). La quitotriosidasa y la CCL18 también permanecieron estables a lo largo del estudio. La resonancia magnética de la paciente mostró anomalías esplénicas diferentes al agrandamiento; los hallazgos de la resonancia magnética del bazo del día 1 fueron un nódulo de 12 mm de diámetro y varios nódulos pequeños (algunos hipointensos y algunos hiperintensos). Los hallazgos patológicos de la semana 38 fueron un nódulo subcapsular hipoecoico de 15 mm. La relevancia clínica de su esplenomegalia aumentada no es clara, y no se realizó ninguna modificación en el régimen de tratamiento.
- El paciente 10-205 es un hombre de 52 años de edad al que se le diagnosticó GD en 1982 a los 24 años de edad. Había recibido tratamiento con Cerezyme desde 1994 con 1200 unidades cada dos semanas antes de la falta de fármacos. El volumen del hígado aumentó un 22 % de 2130,97 mL en el inicio a 2604,25 mL en el mes 9. Al mismo tiempo, el peso corporal aumentó de 94 a 100 kg. El volumen del bazo aumentó un 14 %, de 849,69 mL en el inicio a 967,13 mL en el mes 9, y el recuento de plaquetas disminuyó de 125 167/mm<sup>3</sup> en el inicio a 107 000/mm<sup>3</sup> en el mes 9. El recuento de hemoglobina era 15,3 g/dL en el inicio y 14,7 g/dL en el mes 9. La quitotriosidasa permaneció estable. En

las resonancias magnéticas del inicio y del mes 9, según la lectura del radiólogo local, no se observó ningún agrandamiento del hígado y se observó un leve agrandamiento del bazo con gran cantidad de nódulos. El paciente ingresó en el estudio de extensión, y una resonancia magnética que se realizó después de un total de 20 meses de tratamiento mostró que el volumen del hígado disminuyó a 2223,11 mL y que el volumen del bazo disminuyó a 883,74 mL sin cambios de dosis. La relevancia clínica de estos aumentos transitorios en los volúmenes del hígado y del bazo no fue clara, y no se realizó ninguna modificación en el régimen de tratamiento.

- El paciente 18-219 es un hombre de 64 años de edad al que se le diagnosticó GD en 1960 a los 14 años de edad. Había recibido tratamiento con Cerezyme desde 1997. Su dosis usual era 800 unidades cada 2 semanas hasta que se redujo a 400 unidades cada 2 semanas por la falta de Cerezyme, y no recibió la terapia durante un mes. En el inicio, el recuento medio de plaquetas fue de 189 666/mm<sup>3</sup> y el recuento de hemoglobina fue de 15,6 g/dL. Las infusiones con taliglucerasa alfa se iniciaron con una dosis de 800 unidades (9,5 unidades/kg) cada dos semanas. En la semana 18 (visita 10), el recuento de plaquetas había disminuido a 107 000/mm<sup>3</sup> y continuó disminuyendo en las semanas 20 (visita 11) y 22 (visita 12) a 100 000 y 92 000/mm<sup>3</sup>, respectivamente. Esto se consideró como un deterioro de relevancia clínica. Se tomó la decisión de duplicar la dosis de taliglucerasa alfa a 1600 unidades (19 mg/kg) cada 2 semanas. Se aumentó la dosis en la semana 24 (visita 13). El paciente mostró mejoras con el tiempo y, en el mes 9, el recuento de plaquetas fue de 170 000/mm<sup>3</sup> y su recuento de hemoglobina fue de 14,4 g/dL.

Los relatos completos de estos eventos se proporcionan en el [informe del estudio clínico \(CSR\) del estudio PB-06-002](#).

### **Conclusión sobre la eficacia del estudio PB-06-002**

Los datos demuestran la estabilidad de la enfermedad durante 9 meses cuando se cambió de la ERT con imiglucerasa al tratamiento con taliglucerasa alfa. Hubo tres pacientes que tuvieron un parámetro clínico único que se deterioró según las especificaciones del protocolo. La corroboración de la estabilidad de la enfermedad se demuestra con los datos de los biomarcadores.

#### **2.5.4.8. Resultados de la eficacia del estudio PB-06-003**

Este estudio de extensión permitió la evaluación clínica continua de los pacientes sin antecedentes de tratamiento que finalizaron el estudio PB-06-001 y de los pacientes que recibieron tratamiento y finalizaron el estudio PB-06-002.

Cinco pacientes del ensayo fundamental (PB-06-001) no ingresaron en el estudio PB-06-003. En la Tabla 13, se presentan los valores basales y la última evaluación del volumen del órgano, el recuento de plaquetas, la hemoglobina y la quitotriosidasa. Dos pacientes no finalizaron los 9 meses de tratamiento (paciente 10-012: embarazo; paciente 10-002: evento adverso: reacción alérgica) y 3 pacientes de los 29 que finalizaron los 9 meses del estudio PB-06-001 no se inscribieron en el estudio de extensión (10-006 y 10-004 se retiraron por motivos personales; 41-022: embarazo antes del ingreso al estudio de extensión).

Se presenta un análisis más detallado en el [Módulo 2.7.3, Apéndice 1](#).

**Tabla 13. Parámetros clínicos y de laboratorio, y valor basal de la quitotriosidasa y la última evaluación de los cinco pacientes sin datos del mes 12**

ID del paciente	Volumen del bazo (mL)		Volumen del hígado (mL)		Recuento de plaquetas (/mm <sup>3</sup> )		Hemoglobina (g/dL)		Quitotriosidasa	
	Variable de control	Última evaluación	Variable de control	Última evaluación	Variable de control	Última evaluación	Variable de control	Última evaluación	Día 1	Última evaluación
10-002	1346,21	992,15 (mes 6)	2508,16	2467,07 (mes 6)	48 000	84 000 (semana 38)	12,9	13,3 (semana 38)	43 459	24 189 (semana 38)
10-012	1498,27	1237,09 (mes 6)	2588,23	2353,45 (mes 6)	115 000	160 000 (semana 38)	10,8	10,4 (semana 38)	32 995	2242 (semana 12)
10-004	2851,22	2262,59 (mes 9)	2606,38	2211,54 (mes 9)	34 000	40 000 (semana 38)	12,3	12,9 (semana 38)	28 925	1534 (semana 38)
10-006	886,41	606,27 (mes 9)	2335,92	2015,32 (mes 9)	163 000	168 000 (semana 38)	11,9	12. (semana 38)	29 050	1346 (semana 38)
41-022	4901,13	3893,79 (mes 9)	5095,80	4121,94 (mes 9)	42 000	30 200 (semana 38)	12,1	13. (semana 38)	22 459	1842 (semana 38)

En los 5 pacientes, se observó una mejora en la última visita (6 o 9 meses) en todos los parámetros, excepto en 1 paciente (10-012) en el que la hemoglobina permaneció estable, y 1 paciente (41-022) que tuvo un recuento de plaquetas más bajo en la última visita ( $30\,200/\text{mm}^3$ ). Sin embargo, en la visita anterior, el recuento de plaquetas de este paciente fue de  $52\,300/\text{mm}^3$ .

En función de estos datos, es improbable que la ausencia de la evaluación del mes 12 de estos pacientes diera como resultado discrepancias respecto de los datos observados en 12 meses.

### **Volumen del bazo**

El volumen del bazo se midió el día 1 del estudio de extensión PB-06-003, que corresponde a la visita final (mes 9) de cada uno de los ensayos anteriores. La medición del volumen del bazo se programó para los meses 3 y 15 del estudio de extensión, lo que representa un total de 12 y 24 meses, respectivamente, de tratamiento ciego para los 26 pacientes que continuaron del estudio PB-06-001, y de 12 meses de tratamiento para los 17 pacientes que continuaron del estudio PB-06-002.

En la Tabla 14, se resumen los resultados de la evaluación del volumen del bazo en los pacientes del estudio PB-06-003. La Tabla 15 muestra el cambio porcentual en el volumen del bazo respecto del examen de selección.

**Tabla 14. Resumen del volumen del bazo y cambio respecto del examen de selección en el estudio PB-06-003**

	<b>Pacientes que ingresaron del estudio PB-06-001</b>		<b>Pacientes que ingresaron del estudio PB-06-002</b>
	<b>30 U/kg</b>	<b>60 U/kg</b>	
<b>Examen de selección (datos de la visita de selección de los estudios PB-06-001 y PB-06-002)</b>			
N	12	14	15
Valor medio (mL)	2324,0	2120,0	778,0
SD (mL)	1209,0	1426,5	666,3
Intervalo (mL)	1025,6 a 4901,1	913,7 a 5417,8	14,2 a 2150,7
<b>Día 1 del estudio PB-06-003 (final del estudio [punto temporal de 9 meses] de los estudios PB-06-001 y PB-06-002)</b>			
N	12	14	15
Valor medio (mL)	1690,7	1352,0	706,7
SD (mL)	956,4	1096,8	608,8
Intervalo (mL)	754,1 a 3893,8	483,2 a 4219,6	14,5 a 2141,4
<b>Mes 3 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 12 meses)</b>			
N	12	14	7
Valor medio (mL)	1707,7	1267,9	883,7
SD (mL)	1069,5	1114,1	760,0
Mediana (mL)	1135,2	937,1	801,7
Intervalo (mL)	693,4 a 4332,0	442,1 a 4338,8	13,6 a 2177,6
<b>Mes 15 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 24 meses)</b>			
N	12	14	--
Valor medio (mL)	1420,4	946,7	--
SD (mL)	852,3	699,6	--
Intervalo (mL)	502,5 a 3317,0	368,5 a 3013,0	--

Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.



**Tabla 15. Cambio porcentual en el volumen del bazo en el estudio PB-06-003**

		Pacientes que ingresaron del estudio PB-06-001		Pacientes que ingresaron del estudio PB-06-002
		30 U/kg	60 U/kg	
Día 1 del estudio	N	12	14	15
PB-06-003 (tratamiento de un total de 9 meses)	Valor medio (mL)	-27,9	-39,3	-7,5
	SD (mL)	7,8	8,8	13,1
	Intervalo (mL)	-42,6 a -15,6	-56,3 a -20,0	-28,5 a 21,6
Mes 3 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 12 meses)	N	12	14	7
	Valor medio (mL)	-28,9	-43,5	-10,7
	SD (mL)	8,2	11,4	12,4
	Intervalo (mL)	-44,3 a -11,6	-64,2 a -17,8	-27,8 a 3,8
	Valor de p <sup>a</sup>	< 0,001		
Mes 15 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 24 meses)	N	12	14	--
	Valor medio (mL)	-40,5	-54,9	--
	SD (mL)	9,6	12,8	--
	Intervalo (mL)	-58,5 a -28,1	-74,9 a -30,5	--
	Valor de p <sup>a</sup>	< 0,001		

a. El valor de p es de una prueba t de dos muestras para comparar las dosis de 30 unidades/kg y de 60 unidades/kg en el estudio PB-06-001

Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

De los 26 pacientes del estudio PB-06-001 que continuaron el tratamiento en el estudio PB-06-003, los 12 pacientes tratados con 30 U/kg de taliglucerasa alfa tuvieron una reducción del 28,9 % en el volumen del bazo después de 12 meses de tratamiento, con una reducción adicional al 40,5 % en el volumen del bazo después de 24 meses de tratamiento. Los 14 pacientes tratados con 60 U/kg tuvieron una reducción del 43,5 % después de 12 meses de tratamiento, con una reducción adicional al 54,9 % después de 24 meses de tratamiento.

La comparación de la reducción del volumen del bazo entre las dosis de 30 y 60 U/kg de taliglucerasa alfa en los puntos temporales de 12 meses y 24 meses para los pacientes que continuaron del estudio PB-06-001 fue estadísticamente diferente ( $p < 0,001$ ).

Dos pacientes del estudio PB-06-001 también se hicieron resonancias magnéticas en el mes 27, lo que representó un total de 36 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa; ambos pacientes mostraron una reducción en el volumen del bazo (30 U/kg, 44,7 %; 60 U/kg, 56,1 %) respecto de la visita de selección ([PB-06-003, Tabla 7.2 de estadísticas](#)).

En un análisis del cambio porcentual en el volumen del bazo de la última visita del estudio PB-06-001, se observó que los 12 pacientes tratados con 30 U/kg de taliglucerasa alfa presentaron una reducción del 41,3 % en el volumen del bazo después de un promedio de 26,5 meses de seguimiento; los 14 pacientes tratados con 60 U/kg presentaron una reducción del 55,8 % en el volumen del bazo después de un promedio de 25,6 meses de seguimiento ([CSR del estudio PB-06-003, Tabla 5 de texto interno](#)).

De los 18 pacientes del estudio PB-06-002 que continuaron el tratamiento en el estudio PB-06-003, 8 pacientes se hicieron resonancias magnéticas en la visita del mes 3. A un paciente se le realizó una esplenectomía, y los 7 pacientes restantes presentaron una reducción del

10,7 % en el volumen del bazo. Siete pacientes no se hicieron resonancias magnéticas en el mes 3 por una demora de aprobación del estudio PB-06-003; a estos pacientes se les realizaron resonancias magnéticas para evaluar el volumen del órgano en el punto temporal aproximado entre el mes 9 y 11 (un total de aproximadamente 18 a 20 meses de tratamiento). Los detalles se proporcionan en el CSR del estudio PB-06-003. Sin embargo, para evaluar el efecto de la taliglucerasa alfa en el volumen del bazo, se realizó un análisis del cambio en el volumen del bazo respecto del examen de selección en la última visita de seguimiento (CSR del estudio PB-06-003, Tabla 5 de texto interno). Quince pacientes de los 18 que continuaron del estudio PB-06-002 y a los que se les realizó una evaluación de resonancia magnética mostraron una disminución del 8,0 % en el volumen del bazo respecto de la variable de control del estudio PB-06-002 después de un promedio de 16,1 meses (intervalo: 9,2 a 23,2 meses) de cambiar de imiglucerasa a taliglucerasa alfa.

### **Volumen del hígado**

El volumen del hígado se midió el día 1, que corresponde a la visita final (mes 9) del ensayo precedente, y en el mes 3 de tratamiento, que representa un total de 12 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa para los pacientes derivados del estudio PB-06-001. De los pacientes que continuaron el tratamiento en el estudio PB-06-003, 12 pacientes tratados con 30 U/kg de taliglucerasa alfa presentaron una reducción del 15,9 % en el volumen del hígado y 14 pacientes tratados con 60 U/kg presentaron una reducción del 13,2 % (Tabla 16). No hubo diferencia entre las dos dosis en el efecto en el volumen del hígado en ninguno de los puntos temporales.

**Tabla 16. Cambio porcentual en el volumen del hígado en el estudio PB-06-003**

		Pacientes que ingresaron del estudio PB-06-001		Pacientes que ingresaron del estudio PB-06-002
		30 U/kg	60 U/kg	
Día 1 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 9 meses)	N	12	14	16
	Valor medio (mL)	-13,2	-10,8	-1,9
	SD (mL)	5,0	6,8	8,6
	Intervalo (mL)	-19,1 a -2,9	-22,3 a 2,3	-11,3 a 22,2
Mes 3 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 12 meses)	N	12	14	8
	Valor medio (mL)	-15,9	-13,2	-4,2
	SD (mL)	5,2	8,9	5,8
	Intervalo (mL)	-25,5 a -4,5	-32,7 a -2,3	-12,8 a 2,4
	Valor de p <sup>a</sup>	< 0,352		
Mes 15 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 24 meses)	N	12	14	--
	Valor medio (mL)	-20,6	-17,5	--
	SD (mL)	6,9	13,3	--
	Intervalo (mL)	-33,7 a -11,5	-41,4 a 9,4	--
	Valor de p <sup>a</sup>	< 0,473		

a. El valor de p es de una prueba t de dos muestras para comparar las dosis de 30 unidades/kg y de 60 unidades/kg en pacientes que ingresaron en este estudio del estudio PB-06-001. Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

## **Hemoglobina**

La Tabla 17 muestra cambios medios respecto de la variable de control en la hemoglobina hasta el mes 15 de tratamiento. Los pacientes tratados con 30 U/kg de taliglucerasa alfa tuvieron un aumento medio de 1,7 g/dL en la hemoglobina, y los pacientes tratados con 60 U/kg tuvieron un aumento medio de 2,2 g/dL.

A 6 pacientes que ingresaron del estudio PB-06-002 no se les realizaron análisis de hemoglobina. En los 12 pacientes evaluables, la hemoglobina permaneció estable durante un total de 18 meses de tratamiento.

**Tabla 17. Cambio medio respecto de la variable de control en la hemoglobina en el estudio PB-06-003**

		Pacientes que ingresaron del estudio PB-06-001		Pacientes que ingresaron del estudio PB-06-002
		30 U/kg	60 U/kg	
Mes 3 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 12 meses)	N	12	14	12
	Valor medio (g/dL)	1,7	2,2	0,0
	SD (g/dL)	1,1	1,5	0,7
	Intervalo (g/dL)	0,0 a 4,1	0,9 a 6,2	-1,2 a 1,3
	Valor de p <sup>a</sup>	0,330		
Mes 9 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 18 meses)	N	9	14	10
	Valor medio (g/dL)	1,7	2,9	-0,1
	SD (g/dL)	1,4	2,4	0,5
	Intervalo (g/dL)	0,0 a 3,9	0,7 a 8,1	-0,8 a 0,7
Mes 15 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 24 meses)	N	11	14	--
	Valor medio (g/dL)	1,3	2,4	--
	SD (g/dL)	1,7	2,3	--
	Intervalo (g/dL)	-1,2 a 5,0	-1,5 a 7,3	--
	Valor de p <sup>a</sup>	0,207		

a. El valor de p es de una prueba t de dos muestras para comparar las dosis de 30 unidades/kg y de 60 unidades/kg en pacientes que ingresaron en este estudio del estudio PB-06-001.  
Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

## **Recuento de plaquetas**

La Tabla 18 presenta el cambio en el recuento de plaquetas respecto de la variable de control por hasta 15 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con 30 U/kg de taliglucerasa alfa presentaron un aumento medio de 15 425 por mm<sup>3</sup> en las plaquetas y los pacientes tratados con 60 U/kg presentaron un aumento medio de 53 814 por mm<sup>3</sup>. La dosis de 60 U/kg de taliglucerasa alfa mejoró los recuentos de plaquetas a un efecto de relevancia estadística mayor que la dosis de 30 U/kg (p = 0,024) después de 12 meses de tratamiento. Permanece la diferencia entre los dos grupos de tratamiento después de 24 meses.

**Tabla 18. Cambio en recuentos de plaquetas respecto de la variable de control en el estudio PB-06-003 a partir del 1 de mayo de 2011**

		Pacientes que ingresaron del estudio PB-06-001		Pacientes que ingresaron del estudio PB-06-002
		30 U/kg	60 U/kg	
Mes 3 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 12 meses)	N	12	14	12
	Valor medio (mm <sup>3</sup> )	15 425	53 814	10 889
	SD (mm <sup>3</sup> )	22 003	51 270	24 473
	Intervalo (mm <sup>3</sup> )	-33 000 a 42 000	-15 000 a 173 000	-21 667 a 58 000
	Valor de p <sup>a</sup>	0,024		
Mes 9 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 18 meses)	N	12	14	9
	Valor medio (mm <sup>3</sup> )	24 441	62 886	-130
	SD (mm <sup>3</sup> )	31 326	62 769	37 706
	Intervalo (mm <sup>3</sup> )	-27 000 a 75 000	-15 000 a 207 000	-51 000 a 78 000
Mes 15 del estudio PB-06-003 (tratamiento de un total de 24 meses)	N	12	14	--
	Valor medio (mm <sup>3</sup> )	28 433	72 029	--
	SD (mm <sup>3</sup> )	31 996	68 157	--
	Intervalo (mm <sup>3</sup> )	-14 000 a 87 000	-10 000 a 202 000	--
	Valor de p <sup>a</sup>	0,054		

La variable de control se considera desde el comienzo de los estudios PB-06-001 y PB-06-002.

a. El valor de p es de una prueba t de dos muestras para comparar las dosis de 30 unidades/kg y de 60 unidades/kg en pacientes que ingresaron en este estudio del estudio PB-06-001.

Abreviaturas: N = número; SD = desviación estándar.

### **Fracción grasa de la médula ósea (QCSI)**

En el estudio de extensión PB-06-003, se observó un aumento general en la fracción grasa de la médula espinal en todos los pacientes a los que se realizó el estudio. En el inicio, 2/8 de los pacientes tuvieron una fracción grasa > 0,23. Después de 9 y 12 meses de tratamiento, 6/8 de los pacientes mostraron una fracción grasa > 0,23. Los pacientes tratados con 60 U/kg de taliglucerasa alfa mostraron mayores aumentos en la fracción grasa que los pacientes tratados con 30 U/kg de taliglucerasa alfa. Las mejoras continuaron durante 36 meses.

### **Densidad mineral ósea (DEXA)**

En el estudio de extensión PB-06-003, se observó una tendencia de mejoras en los puntajes T y Z durante el transcurso del tratamiento.

#### **2.5.4.9. Análisis de subpoblaciones**

Se realizaron análisis de subgrupos de pacientes que ingresaron al estudio PB-06-001 para evaluar:

- La respuesta plaquetaria en los pacientes con esplenomegalia moderada y grave.
- La evaluación de la respuesta hemoglobínica en los pacientes anémicos en el ingreso al ensayo.
- La evaluación de la respuesta del volumen del hígado en los pacientes con hepatomegalia en el ingreso al ensayo.

### 2.5.4.9.1. Respuesta plaquetaria en pacientes con esplenomegalia y trombocitopenia moderadas y graves

Para realizar el análisis considerando la gravedad de la esplenomegalia basal, los pacientes fueron categorizados como con un volumen basal del bazo de 5 a 15 múltiplos del valor normal (MN; esplenomegalia moderada; N = 16) o > 15 MN (esplenomegalia grave; N = 10).

La respuesta de la evaluación del cambio plaquetario en los pacientes con esplenomegalia se definió de acuerdo con los objetivos terapéuticos de Pastores.<sup>3</sup> Los análisis de los subgrupos de la gravedad del recuento basal de plaquetas demuestran que se alcanzaron los objetivos terapéuticos a una velocidad mayor en los pacientes con trombocitopenia moderada que en los pacientes con trombocitopenia grave (< 60 x 10<sup>9</sup>/L).

El logro de los objetivos terapéuticos fue uniformemente mayor en los pacientes tratados con 60 U/kg, lo que demostró una respuesta de una efectividad mayor de la dosis de 60 U/kg al examinar el efecto en varios subgrupos de la gravedad basal de la enfermedad (Tabla 19).

**Tabla 19. Objetivos terapéuticos del recuento de plaquetas a los 9, 12 y 24 meses estratificados para todos los volúmenes basales del bazo en el estudio PB-06-001**

Taliglucerasa alfa				
9 meses <sup>a</sup>	Esplenomegalia moderada		Esplenomegalia grave	
Todos	47,1 % (8/17)		18,2 % (2/11)	
30 U/kg	12,5 % (1/8)		0,0 % (0/5)	
60 U/kg	77,8 % (7/9)		33,3 % (2/6)	
	Grupo 1		Grupo 2	
	Esplenomegalia moderada	Esplenomegalia grave	Esplenomegalia moderada	Esplenomegalia grave
12 meses <sup>b</sup>				
Todos	53,3 % (8/15)	30,0 % (3/10)	53,8 % (7/13)	50,0 % (2/4)
30 U/kg	28,6 % (2/7)	0,0 % (0/5)	16,7 % (1/6)	0,0 % (0/2)
60 U/kg	75,0 % (6/8)	60,0 % (3/5)	85,7 % (6/7)	100 % (2/2)
24 meses <sup>b</sup>				
Todos	73,3 % (11/15)	20 % (2/10)	69,2 % (9/13)	25,0 % (1/4)
30 U/kg	57,1 % (4/7)	0,0 % (0/5)	50,0 % (3/6)	0,0 % (0/2)
60 U/kg	87,5 % (7/8)	40,0 % (2/5)	85,7 % (6/7)	50,0 % (1/2)

Esplenomegalia moderada: volumen basal del bazo 5 a 15 múltiplos del valor normal;  
esplenomegalia grave: volumen basal del bazo > 15 múltiplos del valor normal.

a. El objetivo terapéutico (Pastores, *et al.*, 2004) no está definido para este punto temporal.

b. El objetivo terapéutico está definido como un aumento ≥ 50 % en el recuento de plaquetas a los 12 meses respecto de la variable de control, si el valor basal es de entre 60 000 y > 120 000, o un aumento ≥ 100 % a los 24 meses respecto de la variable de control, si la variable de control es < 60 000.

### 2.5.4.9.2. Pacientes con anemia en el ingreso al estudio

En el estudio PB-06-001, la anemia no fue un criterio de inclusión y, por lo tanto, solo algunos de los pacientes estaban anémicos en el inicio. Ocho pacientes del grupo de dosis de

60 U/kg y 2 pacientes del grupo de dosis de 30 U/kg estaban anémicos en el momento de inclusión (nivel de hemoglobina < 11 g/dL en las mujeres y < 12 g/dL en los hombres).

Con el fin de evaluar el efecto de la taliglucerasa alfa en el grupo de relevancia clínica de pacientes anémicos, se realizó un análisis *post hoc* de los subgrupos en los 11 pacientes anémicos juntos, independientemente del grupo de dosis. Los 10 pacientes tuvieron una respuesta buena o moderada a los 9 y 12 meses de tratamiento, y 9/10 tuvieron una respuesta buena o moderada después de 2 meses de tratamiento.

El cambio en los niveles de hemoglobina de los pacientes definidos como anémicos demostró un aumento de 2,3 g/dL a los 6 meses y de 3,2 g/dL a los 9 meses para ambos grupos de dosis combinados (CI del 95 % 1,2 a 3,2 y 2,0 a 4,3, respectivamente). Esta información se resume en la (Tabla 20).

**Tabla 20. Cambio porcentual en la hemoglobina del inicio al mes 9 en pacientes anémicos en el examen de selección**

		<b>30 U/kg N = 2</b>	<b>60 U/kg N = 8</b>	<b>Total N = 10</b>
<b>Hemoglobina (g/dL) en el inicio</b>	Valor medio	9,3	9,5	9,5
	SD	2,0	1,7	1,6
	Mediana	9,3	10,2	10,2
	Intervalo	7,9-10,7	5,5-10,7	5,5-10,7
<b>Hemoglobina (g/dL) en el mes 9</b>	Valor medio	13,0	12,6	12,7
	SD	1,1	2,1	1,9
	Mediana	13,0	12,7	12,8
	Intervalo	12,2-13,7	8,6-15,4	8,6-15,4
<b>Cambio porcentual en la hemoglobina (g/dL) en el mes 9</b>	Valor medio	43,7	34,0	36,0
	SD	42,0	16,9	20,9
	Mediana	43,7	35,4	35,4
	Intervalo	14,0-73,4	12,6-56,4	12,6-73,4

#### **2.5.4.9.3. Pacientes con hepatomegalia en el examen de selección**

La respuesta con respecto al cambio en el volumen del hígado se determinó mediante un análisis *ad hoc* en el subgrupo clínicamente relevante de pacientes con hepatomegalia (11 pacientes del grupo de dosis de 30 U/kg y 7 pacientes del grupo de dosis de 60 U/kg). La hepatomegalia se definió como  $\geq 1,5$  veces el volumen previsto del hígado (calculado como el 2,5 % del peso corporal). El análisis en pacientes que continuaron del estudio PB-06-001 mostró que 12 pacientes tratados con 30 unidades/kg de taliglucerasa alfa presentaron una reducción del 21,5 % en el volumen del hígado después de un promedio de 26,5 meses de seguimiento; 14 pacientes tratados con 60 unidades/kg presentaron una reducción del 17,9 % en el volumen del hígado después de un promedio de 25,9 meses de seguimiento (consulte la Tabla 21).

**Tabla 21. Resumen del cambio en el volumen del hígado y duración total del seguimiento en pacientes del estudio PB-06-003 que continuaron de los estudios PB-06-001 (sin antecedentes de tratamiento) y PB-06-002 (cambio)**

		PB-06-001		PB-06-002
		30 unidades/kg N = 12	60 unidades/kg N = 14	N = 18
Duración de seguimiento (meses) <sup>Abreviaturas</sup> : MRI = resonancia magnética.	Valor medio	26,5	25,9	15,9
	SD	4,5	4,0	4,1
	Mediana	24,3	24,1	17,1
	Intervalo	23,8 a 39,3	23,6 a 38,4	9,2 a 23,2
Cambio porcentual en el volumen del hígado <sup>Abreviaturas</sup> : MRI = resonancia magnética.	Valor medio	-21,5	-17,9	-2,0
	SD	6,3	13,2	7,5
	Mediana	-19,2	-16,8	-1,6
	Intervalo	-33,7 a -13,9	-41,4 a 9,4	-12,8 a 18,8

a. La duración de seguimiento se indica en meses entre la primera infusión del fármaco del estudio y la última MRI.

b. El cambio porcentual se calcula en función de los resultados de la MRI basal y la última MRI.

Abreviaturas: MRI = resonancia magnética.

Después de 24 meses de tratamiento, el 100 % de los pacientes que ingresaron en el estudio con hepatomegalia tuvieron una respuesta buena o moderada.

#### **2.5.4.10. Efecto del tratamiento y relevancia clínica de la magnitud de los efectos observados**

Para definir en más detalle la magnitud del efecto del tratamiento, se realizaron análisis *post hoc* para evaluar la comparabilidad con los objetivos terapéuticos aceptados<sup>3</sup> y mediante un método de tres categorías de respuesta, como se utilizó en la presentación de la EMA de la velaglucerasa (2.7.3, Apéndice 1).

##### **2.5.4.10.1. Evaluación del efecto del tratamiento según el logro y los objetivos terapéuticos**

En el ámbito clínico, se han definido objetivos terapéuticos de respuesta a la ERT para los parámetros principales de la GD (esplenomegalia, hepatomegalia, recuentos de plaquetas y niveles de hemoglobina).<sup>3</sup> La mejora en estas manifestaciones clínicas de la enfermedad da lugar al logro de los objetivos terapéuticos del tratamiento de la GD, que son el mejoramiento de la calidad de vida y la disminución del riesgo de morbilidades. Los objetivos terapéuticos se definen por duraciones de 1 año, 2 años y 3 a 5 años, y no especifican dosis de la ERT, por lo que incluyen pacientes tratados con una diversidad de dosis y programas de administración de dosis.

Un total de 26 pacientes derivados del estudio PB-06-001 tenían datos disponibles de los cuatro parámetros para analizar en el mes 3 del estudio PB-06-003, que corresponde al mes 12

desde el comienzo del tratamiento con taliglucerasa alfa en el estudio fundamental PB-06-001. Sin embargo, de estos 26 pacientes, 8 pacientes tuvieron interrupciones en la terapia de más de 4 semanas (más de una dosis faltante consecutiva) entre los puntos temporales de 9 y 12 meses. Esto se debió a demoras en la obtención de la aprobación del IRB/IEC para el protocolo del estudio PB-06-003 en algunos centros, con pacientes con una brecha de 1 a 5 meses en el tratamiento después de su última infusión en el estudio PB-06-001. Por lo tanto, los análisis se realizaron en todos los pacientes elegibles que continuaban del estudio PB-06-001 (n = 26, grupo 1), y se hicieron más análisis en los 18 sujetos sin interrupciones significativas en la terapia (n = 18, grupo 2).

Se realizaron análisis en todos los pacientes elegibles del estudio PB-06-001 que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio y tuvieron una evaluación por MRI basal evaluable. Los volúmenes del bazo y del hígado de cada sujeto se calcularon como el valor medio de los volúmenes obtenidos por los dos lectores. Es importante tener en cuenta que el logro de los objetivos terapéuticos durante un período de 12 meses se basó en los valores iniciales de las medidas volumétricas por MRI en la visita de selección/inicio, y de las medidas hematológicas en la visita 1, antes de la primera infusión.

En la Tabla 19 y la Tabla 20, se presentan los objetivos terapéuticos de 9 meses para la población que comenzó el tratamiento con taliglucerasa alfa en el estudio PB-06-001. Los criterios establecidos por Pastores *et al.* para la evaluación de los resultados de pacientes tienen un plazo desde 12 meses de terapia o más para la evaluación de la respuesta; los datos de 9 meses del estudio PB-06-001, por lo tanto, no están estrictamente alineados con la respuesta esperada debido al plazo reducido de la evaluación.<sup>3</sup>

#### **2.5.4.10.1.1. Logro de objetivos terapéuticos del volumen del bazo**

Los objetivos terapéuticos del volumen del bazo se han definido de la siguiente manera:<sup>3</sup>

- Reducir y mantener el volumen del bazo a < 2 a 8 múltiplos del valor normal (MN).
- Reducir el volumen del bazo del 30 % al 50 % dentro del año 1, y del 50 % al 60 % en los años 2 a 5.
- Un volumen del bazo > 5 y ≤ 15 MN se define como esplenomegalia moderada, mientras un volumen del bazo de > 15 MN se define como esplenomegalia grave.

Las respuestas están influenciadas por el volumen previo al tratamiento: se observa una reducción en el tamaño del bazo a menos de 5 MN del volumen al mes 24 en aproximadamente el 50 % de los pacientes con esplenomegalia moderada previa al tratamiento, y en menos del 5 % de los pacientes con esplenomegalia grave previa al tratamiento.

Por lo tanto, se evaluó el logro del objetivo terapéutico del bazo para cada dosis de taliglucerasa alfa por separado y para ambas dosis combinadas, teniendo en cuenta el índice de reducción (cambio porcentual respecto del inicio) o el tamaño absoluto del bazo (MN). Se realizaron análisis al final de los períodos de 12 y 24 meses.



### En el punto temporal del mes 12:

En general, el 80,8 % (60 U/kg, 92,9 %; 30 U/kg, 66,7 %) de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa en el grupo 1 y el 94,4 % (60 U/kg, 100,0 %; 30 U/kg, 87,5 %) de los pacientes en el grupo 2 alcanzaron el objetivo terapéutico del volumen del bazo  $\leq 8$  MN en el mes 12 o una reducción  $\geq 30$  % en el volumen del bazo respecto de la variable de control. En la Tabla 22, se indica el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico del volumen del bazo.

**Tabla 22 Logro de objetivos terapéuticos del volumen del bazo: resultados de 12 meses**

	<b>Grupo 1 (N = 26)</b>	<b>Grupo 2 (N = 18)</b>
Taliglucerasa alfa: en general	80,8 % (21/26)	94,4 % (17/18)
Taliglucerasa alfa: 30 U/kg	66,7 % (8/12)	87,5 % (7/8)
Taliglucerasa alfa: 60 U/kg	92,9 % (13/14)	100 % (10/10)

El objetivo terapéutico se define como el volumen del bazo  $\leq 8,0$  múltiplos del valor normal o una reducción  $\geq 30$  % en el mes 12 respecto de la variable de control.

Grupo 1: todos los pacientes elegibles del estudio PB-06-001.

Grupo 2: pacientes sin interrupción significativa de la terapia.

El 65,4 % (60 U/kg, 78,6 %; 30 U/kg, 50,0 %) de los pacientes del grupo 1 (n = 26) ([Módulo 2.7.3, Apéndice 2, Tabla 6.1](#)) y el 77,8 % (60 U/kg, 90,0 %; 30 U/kg, 62,5 %) de los pacientes del grupo 2 (n = 18) ([Módulo 2.7.3, Apéndice 2, Tabla 6.2](#)) alcanzaron el objetivo terapéutico del volumen del bazo  $\leq 8$  MN (sin considerar los criterios del cambio porcentual) en el mes 12.

### En el punto temporal del mes 24:

De acuerdo con Pastores (2004), las respuestas son influenciadas por el volumen previo al tratamiento: se observa una reducción en el tamaño del bazo a menos de 5 veces el volumen normal en el mes 24 en alrededor del 50 % de los pacientes con esplenomegalia moderada previa al tratamiento, y en menos del 5 % de los pacientes con esplenomegalia grave previa al tratamiento. Por consiguiente, hemos analizado los datos de 12 y 24 meses obtenidos de la taliglucerasa alfa como el porcentaje de sujetos que respondieron al tratamiento y que han alcanzado el objetivo terapéutico. Se alcanzaron los resultados descritos en la Tabla 23 después de 24 meses de tratamiento, mientras que el objetivo es reducir el volumen del bazo del 50 % al 60 % después de 2 a 5 años de ERT.

En general, el 50 % (60 U/kg, 71,4 %; 30 U/kg, 25,0 %) de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa del grupo 1 ([Módulo 2.7.3, Apéndice 2, Tabla 8.1](#)) y el 50 % (60 U/kg, 70,0 %; 30 U/kg, 25,0 %) de los pacientes del grupo 2 ([Módulo 2.7.3, Apéndice 2, Tabla 8.2](#)) alcanzaron el objetivo terapéutico de una reducción  $\geq 50$  % en el volumen del bazo en el mes 24 respecto de la variable de control. El objetivo terapéutico está definido como el volumen del bazo con una reducción  $\leq 8$  MN o  $\geq 50$  % en el mes 24 respecto de la variable de control.

**Tabla 23 Objetivos terapéuticos del volumen del bazo: resultados del mes 24**

-	Grupo 1 (N = 26)	Grupo 2 (N = 18)
Taliglucerasa alfa: en general	50,0 % (13/26)	50,0 % (9/18)
Taliglucerasa alfa: 30 U/kg	25,0 % (3/12)	25,0 % (2/8)
Taliglucerasa alfa: 60 U/kg	71,4 % (10/14)	70,0 % (7/10)

El objetivo terapéutico se define como el volumen del bazo  $\leq 8,0$  MN o una reducción  $\geq 50$  % en el mes 24 respecto de la variable de control.

Grupo 1: todos los pacientes elegibles del estudio PB-06-001.

Grupo 2: pacientes sin interrupción significativa de la terapia.

El 69,2 % (60 U/kg, 78,6 %; 30 U/kg, 58,3 %) de los pacientes del grupo 1 (n = 26) ([Módulo 2.7.3, Apéndice 2, Tabla 6.1](#)) y el 83,3 % (60 U/kg, 90,0 %; 30 U/kg, 75,0 %) de los pacientes del grupo 2 (n = 18) ([Módulo 2.7.3, Apéndice 2, Tabla 6.2](#)) alcanzaron el objetivo terapéutico del volumen del bazo  $\leq 8$  MN en el mes 24.

El 50,0 % (60 U/kg, 71,4 %; 30 U/kg, 25,0 %) de los pacientes del grupo 1 ([Módulo 2.7.3, Apéndice 2, Tabla 7.1](#)) y el 50,0 % (60 U/kg, 70,0 %; 30 U/kg, 25,0 %) de pacientes en el grupo 2 ([Módulo 2.7.3, Apéndice 2, Tabla 7.2](#)) alcanzaron el objetivo terapéutico de una reducción  $\geq 50$  % en el volumen del bazo en el mes 24 respecto de la variable de control.

#### 2.5.4.10.1.2. Volumen del bazo: análisis de subgrupos según el volumen basal del bazo

El logro de los objetivos terapéuticos del volumen del bazo se analizó también según el volumen basal del bazo. Los 26 pacientes fueron categorizados por volumen del bazo de 5 a 15 MN en el inicio, definido por Pastores *et al.* como esplenomegalia moderada, o  $> 15$  MN, definido como esplenomegalia grave. Esta categorización dio como resultado 16 pacientes con esplenomegalia moderada en el inicio y 10 pacientes con esplenomegalia grave en el inicio. En la Tabla 24, se indica el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico del volumen del bazo después de 12 meses de tratamiento, según lo define Pastores ([Pastores, Weinreb \*et al.\*, 2004](#)).

**Tabla 24. Logro del objetivo terapéutico del volumen del bazo según el volumen basal del bazo después de 12 meses de tratamiento**

	Volumen basal del bazo moderado 5-15 MN	Volumen basal del bazo grave $> 15$ MN
Taliglucerasa alfa: en general	100 % (16/16)	50 % (5/10)
Taliglucerasa alfa: 30 U/kg	100 % (7/7)	20 % (1/5)
Taliglucerasa alfa: 60 U/kg	100 % (9/9)	80 % (4/5)

El objetivo terapéutico se define como el volumen del bazo  $\leq 8,0$  múltiplos del valor normal o una reducción  $\geq 30$  % en el mes 12 respecto de la variable de control.

En la cohorte con esplenomegalia moderada, en ambas dosis, el 100 % de los pacientes alcanzaron los objetivos terapéuticos del bazo a los 12 meses. Dentro del mismo período, en

pacientes con esplenomegalia grave, el 80 % alcanzó los objetivos terapéuticos con 60 U/kg, y el 20 %, con 30 U/kg.

El objetivo terapéutico de la reducción del bazo después de 2 a 5 años de tratamiento se define como una reducción del 50 al 60 % en el volumen del bazo respecto de la variable de control (Pastores, Weinreb, *et al.* 2004).<sup>3</sup> En la Tabla 25, se indica el porcentaje de pacientes que alcanzaron este objetivo con taliglucerasa alfa después de 24 meses de tratamiento.

**Tabla 25 Logro del objetivo terapéutico del volumen del bazo según el volumen basal del bazo después de 24 meses de tratamiento**

	Volumen basal del bazo moderado 5-15 MN	Volumen basal del bazo grave > 15 MN
Taliglucerasa alfa: en general	56 % (9/16)	40 % (4/10)
Taliglucerasa alfa: 30 U/kg	28 % (2/7)	20 % (1/5)
Taliglucerasa alfa: 60 U/kg	77 % (7/9)	60 % (3/5)

El objetivo terapéutico se define como una reducción > 50 % en el volumen del bazo a los 2 a 5 años de tratamiento respecto de la variable de control.

En general, el 56 % de los pacientes de la cohorte de esplenomegalia moderada y el 40 % de los pacientes de la cohorte de esplenomegalia grave alcanzaron los objetivos terapéuticos a los 24 meses de tratamiento.

Este análisis de subgrupos según la gravedad basal del volumen del bazo demuestra que los pacientes con esplenomegalia basal más grave tienen más dificultades para alcanzar los objetivos terapéuticos. Como lo describe Pastores:<sup>3</sup> *“No se espera la normalización del volumen en los pacientes con esplenomegalia basal grave. Muchos pacientes tendrán un agrandamiento residual con el tratamiento a largo plazo, probablemente como resultado de la preexistencia de cicatrices fibróticas postinfarto o de la formación de nódulos”*.

#### 2.5.4.10.1.3. Logro de los objetivos terapéuticos del volumen del hígado

Los objetivos terapéuticos de la hepatomegalia se definieron de la siguiente manera:<sup>3</sup>

- Reducir el volumen del hígado del 20 % al 30 % dentro de 1 o 2 años.
- Reducir el volumen del hígado del 30 % al 40 % al término de los años 3 a 5.
- Alcanzar un volumen del hígado de 1 a 1,5 MN.

Se evaluó el logro del objetivo terapéutico del bazo de cada dosis de taliglucerasa alfa por separado y de ambas dosis combinadas, teniendo en cuenta el índice de reducción (cambio porcentual respecto del inicio) o el tamaño absoluto del hígado (MN). Se realizó un análisis al final de los períodos de 12 y 24 meses; el objetivo de reducción del volumen del hígado al final del año 2 fue del 30 %, una interpretación algo más estricta que si el objetivo hubiera sido el 20 %, como lo describe Pastores.<sup>3</sup>

En la Tabla 26, se indica el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico del volumen del hígado después de 12 meses de tratamiento.<sup>3</sup>

**Tabla 26 Logro de objetivos terapéuticos del volumen del hígado: resultados del mes 12**

	<b>Grupo 1 (N = 26)</b>	<b>Grupo 2 (N = 18)</b>
Taliglucerasa alfa: en general	96,2 % (25/26)	100 % (18/18)
Taliglucerasa alfa: 30 U/kg	91,7 % (11/12)	100 % (8/8)
Taliglucerasa alfa: 60 U/kg	100 % (14/14)	100 % (10/10)

El objetivo terapéutico se define como el volumen del bazo  $\leq$  1,5 MN o una reducción  $\geq$  20% en el mes 12 respecto de la variable de control.

En general, el 96,2 % (60 U/kg, 100,0 %; 30 U/kg, 91,7 %) de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa del grupo 1 (Tabla de estadísticas 5.1) y el 100,0 % (60 U/kg; 100,0 %; 30 U/kg, 100,0 %) del grupo 2 (Tabla de estadísticas 5.2) alcanzaron el objetivo terapéutico del volumen del hígado  $\leq$  1,5 MN o una reducción  $\geq$  20 % en el volumen del hígado en el mes 12 respecto del inicio.

En el mes 12, el 92,3 % (60 U/kg, 92,9 %; 30 U/kg, 91,7 %) de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa del grupo 1 (Tabla de estadísticas 3.1) y el 100 % (60 U/kg, 100,0 %; 30 U/kg, 100,0 %) del grupo 2 (Tabla de estadísticas 3.2) alcanzaron el objetivo terapéutico del volumen del hígado  $\leq$  1,5 MN. El 19,2 % (60 U/kg, 21,4 %; 30 U/kg, 16,7 %) de los pacientes tratados con taliglucerasa alta del grupo 1 (Tabla de estadísticas 4.1) alcanzaron el objetivo terapéutico de la reducción  $\geq$  20 % en el volumen del hígado respecto de la variable de control. En el grupo 2, el 16,7 % (60 U/kg, 10,0 %; 30 U/kg, 25,0 %) de los pacientes sin interrupciones en la terapia alcanzaron una reducción  $\geq$  20 % en el volumen del hígado en el mes 12 respecto de la variable de control (Tabla de estadísticas 4.2).

En general, en el mes 24, el 100% (60 U/kg, 100 %; 30 U/kg, 100 %) de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa del grupo 1 (Tabla de estadísticas 5.1) y el 100 % (60 U/kg; 100 %; 30 U/kg, 100 %) del grupo 2 (Tabla de estadísticas 5.2) alcanzaron el objetivo terapéutico del volumen del hígado  $\leq$  1,5 MN o una reducción  $\geq$  30% en el volumen del hígado respecto de la variable de control.

En el mes 24, el 92,3 % (60 U/kg, 92,9 %; 30 U/kg, 91,7 %) de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa del grupo 1 alcanzaron el objetivo terapéutico con un volumen del hígado  $\leq$  1,5 MN (Tabla de estadísticas 3.1). El 100 % (60 U/kg, 100 %; 30 U/kg, 100 %) de los pacientes tratados con taliglucerasa alfa del grupo 2 sin interrupciones de la terapia alcanzaron el objetivo terapéutico con un volumen del hígado  $\leq$  1,5 MN en el mes 24 (Tabla de estadísticas 3.2). El 19,2 % (60 U/kg, 21,4 %; 30 U/kg, 16,7 %) de los pacientes tratados con taliglucerasa alta del grupo 1 alcanzaron el objetivo terapéutico de una reducción  $\geq$  30 % en el volumen del hígado en el mes 24 respecto de la variable de control (Tabla de estadísticas 4.1). En el grupo 2, el 11,1 % (60 U/kg, 10,0 %; 30 U/kg, 12,5 %) de los pacientes tratados con taliglucerasa alta alcanzaron el objetivo terapéutico de una reducción  $\geq$  30 % en el volumen del hígado a los 24 meses respecto de la variable de control (Tabla de estadísticas 4.2). Como se señaló anteriormente, la interpretación más conservadora de la publicación de Pastores 2004 es el objetivo terapéutico de la reducción  $>$  30 %, en lugar del 20 %, para el final del año 2. Se debe tener en cuenta que la hepatomegalia no fue un criterio de inclusión y, por lo tanto, algunos pacientes ingresaron al estudio con un volumen normal del hígado. Esta población de análisis incluyó a todos los pacientes tratados. De este modo, no se esperó un cambio en el volumen del hígado para esta población.

#### 2.5.4.10.1.4. Objetivos terapéuticos de la concentración de hemoglobina

El objetivo terapéutico de la anemia fue definido por Pastores<sup>3</sup> como el aumento de los niveles de hemoglobina dentro de los 12 a 24 meses a:

- $\geq 11$  g/dL en las mujeres y los niños
- $\geq 12$  g/dL en los hombres

Se evaluó el logro del objetivo terapéutico de la concentración de hemoglobina de cada dosis de taliglucerasa alfa por separado y de ambas dosis combinadas; se realizó el análisis al final de los períodos de 12 y 24 meses.

#### En el punto temporal del mes 12:

En la Tabla 27 a continuación, se presenta el porcentaje de los pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico de la hemoglobina después de los 12 meses de tratamiento.

**Tabla 27 Logro de objetivos terapéuticos del recuento de hemoglobina: resultados del mes 12**

	<b>Grupo 1 (n = 26)</b>	<b>Grupo 2 (n = 18)</b>
Taliglucerasa alfa: en general	92,3 % (24/26)	100 % (18/18)
Taliglucerasa alfa: 30 U/kg	100 % (12/12)	100 % (8/8)
Taliglucerasa alfa: 60 U/kg	85,7 % (12/14)	100 % (10/10)

El objetivo terapéutico se define como el nivel de hemoglobina  $\geq 12$  g/dL en los varones  $\geq 12$  años de edad o  $\geq 11$  g/dL en los otros sujetos.

#### En el punto temporal del mes 24:

En la Tabla 28 a continuación, se presenta el porcentaje de los pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico de la hemoglobina después de los 24 meses de tratamiento, como lo define Pastores.

**Tabla 28. Logro de objetivos terapéuticos del recuento de hemoglobina: resultados del mes 24**

	<b>Grupo 1 (n = 25)</b>	<b>Grupo 2 (n = 18)</b>
Taliglucerasa alfa: en general	96,0 % (24/25)	94,4 % (17/18)
Taliglucerasa alfa: 30 U/kg	90,9 % (10/11)	87,5 % (7/8)
Taliglucerasa alfa: 60 U/kg	100 % (14/14)	100 % (10/10)

El objetivo terapéutico se define como el nivel de hemoglobina  $\geq 12$  g/dL en los varones  $\geq 12$  años de edad o  $\geq 11$  g/dL en los otros sujetos.

Debido a que la anemia no fue un criterio de inclusión, algunos pacientes ya tenían un nivel normal de hemoglobina en el ingreso al estudio, y esta población de análisis incluyó a todos los pacientes tratados; en la [Sección 2.5.4.10.5.1](#), se presenta un análisis del cambio en los niveles de hemoglobina en los pacientes que estaban anémicos en el examen de selección.

### 2.5.4.10.1.5. Logro de objetivos terapéuticos del recuento de plaquetas

Los objetivos terapéuticos de la trombocitopenia se definen<sup>3</sup> de la siguiente manera:

- Para todos los pacientes: alcanzar un aumento suficiente en las plaquetas para evitar el sangrado espontáneo.
- Para los pacientes con una esplenectomía: alcanzar la normalización de los recuentos de plaquetas.
- Para los pacientes con un bazo intacto:
  - Trombocitopenia basal moderada (60-120 x 10<sup>9</sup>/L): el recuento de plaquetas debe aumentar 1,5 a 2,0 veces el año 1.
  - Trombocitopenia basal grave (< 60 x 10<sup>9</sup>/L): el recuento de plaquetas debe aumentar 1,5 veces el año 1 y continuar aumentando levemente durante los años 2 a 5 (con el doble el año 2).

Se evaluó el logro del objetivo terapéutico de los recuentos de plaquetas de cada dosis de taliglucerasa alfa por separado y de ambas dosis combinadas. Se realizaron análisis al final de los periodos de 12 y 24 meses.

En el grupo 1, en el mes 12, el 44,0 % (60 U/kg, 69,2 %; 30 U/kg, 16,7 %) de los pacientes alcanzaron el objetivo terapéutico del aumento del 50 % en el recuento de plaquetas (Tabla 29). En el grupo 2, en el mes 12, el 52,9 % (60 U/kg, 88,9 %; 30 U/kg, 12,5 %) de los pacientes alcanzaron este objetivo terapéutico.

**Tabla 29. Logro de objetivos terapéuticos del recuento de plaquetas: resultados del mes 12**

	<b>Grupo 1 (n = 25)</b>	<b>Grupo 2 (n = 18)</b>
Taliglucerasa alfa: en general	44,0 % (11/25)	52,9 % (9/17)
Taliglucerasa alfa: 30 U/kg	16,7 % (2/12)	12,5 % (1/8)
Taliglucerasa alfa: 60 U/kg	69,2 % (9/13)	88,9 % (8/9)

El objetivo terapéutico está definido como un aumento  $\geq 50$  % en el recuento de plaquetas en el mes 12 respecto de la variable de control y  $> 120\ 000$  si la variable de control está entre 60 000 y 120 000, o un aumento  $\geq 100$  % respecto de la variable de control si la variable de control es  $< 60\ 000$  en el mes 24.

**Tabla 30. Objetivos terapéuticos del recuento de plaquetas: resultados del mes 24**

	<b>Grupo 1 (n = 25)</b>	<b>Grupo 2 (n = 17)</b>
Taliglucerasa alfa: en general	52,0 % (13/25)	58,8 % (10/17)
Taliglucerasa alfa: 30 U/kg	33,3 % (4/12)	37,5 % (3/8)
Taliglucerasa alfa: 60 U/kg	69,2 % (9/13)	77,8 % (7/9)

El objetivo terapéutico está definido como un aumento  $\geq 50$  % en el recuento de plaquetas en el mes 12 respecto de la variable de control y  $> 120\ 000$  si la variable de control está entre 60 000 y 120 000, o un aumento  $\geq 100$  % respecto de la variable de control si la variable de control es  $< 60\ 000$  en el mes 24.

En el grupo 1, el 52,0 % (60 U/kg, 69,2 %; 30 U/kg, 33,3 %) de los pacientes alcanzaron el objetivo en el mes 24, mientras que, en el grupo 2, el 58,8 % (60 U/kg, 77,8 %; 30 U/kg, 37,5 %) de los pacientes alcanzaron el objetivo en el mes 24 (Tabla 30).

#### **2.5.4.10.2. Resumen de la evaluación de los objetivos terapéuticos**

Los resultados del análisis de estos objetivos terapéuticos muestran que los pacientes tratados con taliglucerasa alfa han demostrado índices altos de logro de los objetivos terapéuticos definidos por Pastores (Pastores, Weinreb *et al.*, 2004), con el 80,8 % que alcanzó los objetivos terapéuticos del bazo, el 96,2 % que alcanzó los objetivos terapéuticos del hígado, el 92,3 % que alcanzó los objetivos del recuento de hemoglobina, y el 44 % de los pacientes que alcanzó los objetivos terapéuticos del recuento de plaquetas a los 12 meses. En general, el 92,3 % de los pacientes alcanzó 2 o más objetivos terapéuticos desde el mes 9 en adelante, y el 50 % de los pacientes alcanzó los 4 objetivos terapéuticos a los 24 meses.

#### **2.5.4.10.3. Evaluación del efecto del tratamiento según un análisis comparativo de respuesta**

Aquí presentamos un análisis comparativo de los índices de respuesta en los diferentes tratamientos. La metodología fue intentar comparar, siempre que fuera posible, cohortes similares de pacientes tratados durante el mismo lapso de tiempo, con la misma pauta posológica, los mismos criterios de respuesta comunes según el Informe europeo público de evaluación (EPAR) de la velaglucerasa alfa y la revisión médica de NDA de la FDA. Se realizó la comparación entre la dosis de 60 U/kg de taliglucerasa alfa del estudio PB-06-001 y la dosis de 60 U/kg de velaglucerasa alfa del estudio HGT-GCB-039, y la dosis de 60 U/kg de imiglucerasa del estudio HGT-GCB-039 y la dosis de 60 U/kg de velaglucerasa alfa del estudio TKT-032, en un punto temporal de evaluación común de 9 meses.

También se realizó la comparación entre la dosis de 60 U/kg de taliglucerasa alfa del estudio PB-06-001 y la dosis de 60 U/kg de velaglucerasa alfa del estudio TKT-032 en un punto temporal de evaluación común de 12 meses.

Los resultados presentados de los estudios TKT-032 y HGT-GCB-039 son de fuentes disponibles públicamente en el EPAR de la velaglucerasa alfa y la revisión médica de la NDA de la FDA de la velaglucerasa; sin embargo, ninguna de las fuentes permite la evaluación de los datos a nivel de los pacientes.

**Tabla 31. Definiciones de categorías de respuesta: EPAR de la velaglucerasa alfa**

Criterio de valoración	Categoría de respuesta	Definición de respuesta
Bazo	Buena respuesta	Reducción $\geq 30$ % respecto de la variable de control
	Respuesta moderada	Reducción $\geq 10$ % y $< 30$ % respecto de la variable de control
	Sin respuesta	Reducción $< 10$ % respecto de la variable de control
Hígado	Buena respuesta	Reducción $\geq 30$ % respecto de la variable de control
	Respuesta moderada	Reducción $\geq 10$ % y $< 30$ % respecto de la variable de control
	Sin respuesta	Reducción $< 10$ % respecto de la variable de control
Hemoglobina	Buena respuesta	Aumento $\geq 1,5$ g/dL respecto de la variable de control
	Respuesta moderada	Aumento $> 0,5$ g/dL y $< 1,5$ g/dL respecto de la variable de control
	Sin respuesta	Aumento $\leq 0,5$ g/dL respecto de la variable de control
Plaquetas	Buena respuesta	Aumento $\geq 30 \times 10^9/L$ respecto de la variable de control
	Respuesta moderada	Aumento $> 15 \times 10^9/L$ y $< 30 \times 10^9/L$ respecto de la variable de control
	Sin respuesta	Aumento $\leq 15 \times 10^9/L$ respecto de la variable de control

EPAR = Informe europeo público de evaluación (*European Public Assessment Report*)

La Tabla 32 a continuación compila los resultados de los índices de respuesta en cada uno de los 4 criterios de valoración, con los criterios de respuesta comunes y el punto temporal de evaluación de 9 meses, en una población relativamente homogénea de pacientes tratados con la misma dosis de 60 U/kg en los 3 tratamientos.



**Tabla 32. Resultados del análisis comparativo de respuesta a los 9 meses**

		Estudio HGT-GCB-039		Estudio TKT- 032	PB-06-001
		Imiglucerasa: 60 U/kg	Velaglucerasa alfa: 60 U/kg	Velaglucerasa alfa: 60 U/kg	Taliglucerasa alfa: 60 U/kg
Hemoglobina	Buena respuesta	41 %	52,9 %	58,3 %	87,5 %
	Respuesta moderada	41 %	35,3 %	41,7 %	12,5 %
	Sin respuesta	17,6 %	11,8 %	0 %	0 %
Plaquetas	Buena respuesta	100 %	87,5 %	50 %	56,3 %
	Respuesta moderada	0 %	12,5 %	8,3 %	6,3 %
	Sin respuesta	0 %	0 %	41,7 %	37,5 %
Hígado	Buena respuesta	No se informaron resultados. <sup>a</sup> La distribución de pacientes en todas las categorías de respuesta de cada grupo de tratamiento fue similar.		18,1 %	0 %
	Respuesta moderada			36,4 %	83,3 %
	Sin respuesta			45,5 %	16,7 %
Bazo	Buena respuesta	100 %	100 %	72,7 %	85,7 %
	Respuesta moderada	0 %	0 %	9,1 %	14,3 %
	Sin respuesta	0 %	0 %	18,2 %	0 %

a. La distribución de pacientes en todas las categorías de respuesta de cada grupo de tratamiento fue similar.

#### 2.5.4.10.3.1. Índices comparativos de respuesta en los niveles de hemoglobina

La comparación de la hemoglobina demuestra que entre el 82,4 % y el 100 % de los sujetos respondieron al tratamiento en las 4 cohortes, con una variación en la proporción de aquellos que obtuvieron una buena respuesta en comparación con los que obtuvieron una respuesta moderada. Con este criterio de valoración, se demuestra el 87,5 % de los sujetos tratados con taliglucerasa alcanzaron una buena respuesta.

En la Tabla 33, se muestra la comparación en el punto temporal común del mes 12 de estos mismos tratamientos (taliglucerasa alfa del estudio PB-06-001 y velaglucerasa alfa del estudio TKT-032), y se demuestran resultados muy comparables en cuanto a la respuesta al tratamiento después de un determinado período adicional.

**Tabla 33. Categorías de respuesta en la concentración de hemoglobina a los 12 meses**

	TKT-032 Velaglucerasa alfa: 60 U/kg	PB-06-001 Taliglucerasa alfa: 60 U/kg
Buena respuesta	83,3 %	87,5 %
Respuesta moderada	16,7 %	12,5 %
Sin respuesta	0 %	0 %

#### 2.5.4.10.3.2. Índices de respuesta en el recuento de plaquetas

La comparación del análisis de respuesta en el recuento de plaquetas demuestra que entre el 58,6 % (velaglucerasa alfa del estudio TKT-032) y el 100 % de los sujetos respondieron al tratamiento (imiglucerasa del estudio HCT-GGB-039), con una variación en la proporción de aquellos que alcanzaron una buena respuesta en comparación con los que obtuvieron una respuesta moderada. Con este criterio de valoración, la taliglucerasa demuestra una respuesta general del 62,6 %, porcentaje del que el 56,3 % son sujetos que alcanzaron una buena respuesta.

La aplicación de los criterios de exclusión a los pacientes del estudio HCT-GCB-039 da como resultado la exclusión de 10 de 17 pacientes de la rama de la imiglucerasa, y 9 de 17 pacientes de la rama de la velaglucerasa. No se informaron análisis de estas cohortes en el EPAR de la velaglucerasa alfa y, por lo tanto, no es posible evaluar el impacto de la aplicación de los criterios de exclusión en los tratamientos con imiglucerasa y velaglucerasa alfa del estudio HCT-GCB-039.

La comparación de las cohortes de los estudios TKT-032 y PB-06-001, que aparentemente tienen características basales y criterios basales de inclusión/exclusión más comparables, revela índices de respuesta muy comparables. El 56,3 % de los sujetos tratados con taliglucerasa alfa obtuvieron una buena respuesta, en comparación con el 50 % de los sujetos que obtuvieron una buena respuesta con el tratamiento con velaglucerasa alfa; además, estos tratamientos tuvieron una división muy similar de sujetos que obtuvieron una respuesta moderada y de sujetos que no respondieron al tratamiento.

En la Tabla 34, se muestra la comparación en el punto temporal común del mes 12 de estos mismos tratamientos (taliglucerasa alfa del estudio PB-06-001 y velaglucerasa alfa del estudio TKT-032), y se demuestran resultados muy comparables en cuanto a la respuesta al tratamiento después de un determinado período adicional.

**Tabla 34. Categorías de respuesta en el recuento de plaquetas a los 12 meses**

	TKT-032 Velaglucerasa alfa: 60 U/kg	PB-06-001 Taliglucerasa alfa: 60 U/kg
Buena respuesta	50,0 %	57,1 %
Respuesta moderada	25,0 %	21,4 %
Sin respuesta	25,0 %	21,4 %

#### 2.5.4.10.4. Índices de respuesta en el volumen del hígado

No se informaron resultados del ensayo HCT-GCB-039 en el EPAR de la velaglucerasa alfa. La única mención del volumen del hígado es: “La distribución de pacientes en todas las categorías de respuesta de cada grupo de tratamiento fue similar.”

Los resultados del volumen del hígado en el punto temporal de 9 meses del estudio TKT-032 muestran que el 54,5 % de los sujetos respondieron al tratamiento con velaglucerasa alfa (el 18,1 % con una buena respuesta y el 36,4 % con una respuesta moderada), en comparación con el 83,3 % de los sujetos que respondieron al tratamiento con taliglucerasa; todos ellos obtuvieron respuestas moderadas. Los sujetos que no respondieron al tratamiento representaron el 45,5 % en el caso de la velaglucerasa alfa y el 16,7 % en el caso de la taliglucerasa alfa. La relación entre los sujetos con buenas respuestas y con respuestas moderadas del grupo de la taliglucerasa alfa aumentó en el punto temporal de 12 meses. En la Tabla 35, se presenta la comparación en el punto

temporal común de 12 meses de estos mismos tratamientos (taliglucerasa alfa del estudio PB-06-001 y velaglucerasa alfa del estudio TKT-032), y se demuestran resultados comparables en cuanto a la respuesta al tratamiento después de determinado tiempo adicional.

**Tabla 35. Categorías de respuesta en el volumen del hígado a los 12 meses**

	<b>TKT-032</b> <b>Velaglucerasa alfa: 60 U/kg</b>	<b>PB-06-001</b> <b>Taliglucerasa alfa: 60 U/kg</b>
Buena respuesta	9,1 % (1/11)	16,7 % (1/6)
Respuesta moderada	72,7 % (8/11)	66,7 % (4/6)
Sin respuesta	18,2 % (2/11)	16,7 % (1/6)

Buena respuesta: reducción  $\geq$  30 % respecto de la variable de control

Respuesta moderada: reducción  $\geq$  10 % y  $<$  30 % respecto de la variable de control

Sin respuesta: reducción  $<$  10 % respecto de la variable de control

#### 2.5.4.10.5. Índices de respuesta en el volumen del bazo

La comparación del análisis de respuesta en el volumen del bazo demuestra que entre el 81,8 % (velaglucerasa alfa del estudio TKT-032) y el 100 % de los sujetos respondieron al tratamiento (imiglucerasa y velaglucerasa alfa del estudio HCT-GCB-039, y taliglucerasa del estudio PB-06-001). Hay una variación leve en la división entre los sujetos que obtuvieron buenas respuestas y los que obtuvieron respuestas moderadas. Con este criterio de valoración, se demuestra que el 85,7 % de los sujetos obtuvieron buenas respuestas al tratamiento con taliglucerasa y el 14,3 % obtuvieron respuestas moderadas.

El análisis de la aplicación de los criterios de exclusión de retirar a los pacientes con volúmenes normales del bazo muestra que no se excluyó a ningún paciente del tratamiento con taliglucerasa alfa (PB-06-001) y que se excluyó a 1 paciente de las cohortes de la velaglucerasa alfa del estudio TKT-032. Es improbable que 1 de 12 pacientes pueda afectar considerablemente los resultados de un análisis categórico, como los índices de respuesta. Se considera que el impacto es mínimo.

Diez de 17 pacientes fueron excluidos de la rama de la velaglucerasa alfa y otros 10 de 17 pacientes fueron excluidos de la rama de la imiglucerasa del estudio HCT-GCB-039. Se supone que estos 20 pacientes representaron a aquellos que habían tenido una esplenectomía anteriormente.

Otra comparación de los estudios TKT-032 y PB-06-001 en el punto temporal del mes 12 demuestra índices de respuesta muy similares, con el 92,3 % de los sujetos tratados con taliglucerasa alfa y el 90,9 % de los sujetos tratados con velaglucerasa alfa que obtuvieron buenas respuestas en el volumen del bazo (Tabla 36).

**Tabla 36. Categorías de respuesta en el volumen del bazo a los 12 meses**

	<b>TKT-032</b> <b>Velaglucerasa alfa: 60 U/kg</b>	<b>PB-06-001</b> <b>Taliglucerasa alfa: 60 U/kg</b>
Buena respuesta	90,9 %	92,3 %
Respuesta moderada	9,1 %	7,7 %
Sin respuesta	0 %	0 %

Buena respuesta: reducción  $\geq$  30 % respecto de la variable de control

Respuesta moderada: reducción  $\geq$  10 % y  $<$  30 % respecto de la variable de control

Sin respuesta: reducción  $<$  10 % respecto de la variable de control

#### **2.5.4.10.5.1. Resumen del análisis comparativo de respuesta**

En conclusión, el análisis de los índices de respuesta de las dosis de 60 U/kg de taliglucerasa alfa, 60 U/kg de velaglucerasa alfa y 60 U/kg de imiglucerasa alfa, en los 4 criterios de valoración de volumen del bazo, volumen del hígado, concentración de hemoglobina y recuento de plaquetas, indicó que fueron comparables al evaluarlos en el punto temporal de evaluación común de 9 meses.

Una evaluación adicional de la comparación entre las 2 cohortes consideradas como las más homogéneas clínicamente de los estudios TKT-032 y PB-06-001 demuestra resultados muy similares cuando el análisis se extiende a 12 meses de tratamiento con 60 U/kg de velaglucerasa alfa o 60 U/kg de taliglucerasa alfa en los 4 parámetros. El análisis de estos dos tratamientos muestra un efecto mínimo de la aplicación de los criterios de exclusión, que refleja lo que se considera que son características clínicas comparables.

#### **2.5.4.10.5.2. Resumen del análisis de respuesta**

En conclusión, el análisis de los índices de respuesta de las dosis de 60 U/kg de taliglucerasa alfa, 60 U/kg de velaglucerasa alfa y 60 U/kg de imiglucerasa, en los 4 criterios de valoración de volumen del bazo, volumen del hígado, concentración de hemoglobina y recuento de plaquetas, indicó que fueron similares al evaluarlos en el punto temporal de evaluación común de 9 y 12 meses.

- El análisis comparativo de respuesta con 60 U/kg de imiglucerasa y 60 U/kg de velaglucerasa alfa demuestra características comparables de pacientes e índices de respuesta muy similares en todos los criterios de valoración.
- Un análisis actualizado de los documentos comparativos muestra una magnitud comparable del tamaño del efecto con la ERT con perfiles conocidos de eficacia/seguridad (2.7.3, Apéndice 1, Sección 2.4). *La dosis de 30 U/kg de taliglucerasa alfa, si bien no es tan efectiva como la de 60 U/kg, demostró ser eficaz en todos los criterios de valoración, excepto en el recuento de plaquetas ( $p = 0,46$ ), y la separación estadística fue comparable con la dosis de 60 U/kg en el criterio de valoración primario de disminución del volumen del bazo y el criterio de valoración secundario de normalización del recuento de plaquetas. Por lo tanto, se ha mostrado una relación dosis-respuesta positiva en función de los datos del estudio PB-06-001, y se demuestra así la eficacia clínica de la taliglucerasa alfa.*

#### **2.5.4.11. Persistencia de la eficacia**

Se demostró la duración de la eficacia a los 24 meses en los pacientes sin antecedentes de tratamiento y a los 12 meses en los pacientes que recibieron tratamiento.

#### **2.5.4.12. Inmunogenia y eficacia**

En el estudio PB-06-001, no hubo relación del estado de los anticuerpos con el resultado de la eficacia. En cuanto al criterio de valoración primario de la eficacia del volumen del bazo, todos los sujetos, independientemente del estado de los anticuerpos, exhibieron una respuesta clasificada como buena o moderada. En los criterios de valoración secundarios de volumen del hígado y recuentos de plaquetas/hemoglobina, los casos de pacientes “sin respuesta

clínica” están distribuidos uniformemente entre los sujetos con un estado positivo de anticuerpos (11/64 determinaciones = 17 %) y con un estado negativo de anticuerpos (9/56 determinaciones = 16 %). Se debe observar que varios sujetos se inscribieron con parámetros basales normales en algunos criterios de valoración y, por lo tanto, el resultado de eficacia “Sin respuesta” puede malinterpretarse. La eliminación de estos casos del análisis de eficacia no tiene ningún efecto en la conclusión de que el estado de los anticuerpos no tiene correlación con el resultado de la eficacia.

En el estudio PB-06-002, ninguno de los dos sujetos que sufrieron un deterioro de relevancia clínica tenía un estado positivo de anticuerpos. A la inversa, los tres sujetos con un estado positivo de anticuerpos tuvieron buenos resultados de eficacia. Por lo tanto, no se observó ninguna relación entre los resultados de eficacia y el estado de los anticuerpos en el tratamiento con taliglucerasa alfa.

Se informó que tres sujetos (15-016 y 30-008 del estudio PB-06-001 y 20-220 del estudio PB-06-002) tenían anticuerpos neutralizantes, según se determinó en un ensayo *in vitro*, en tanto que los tres tuvieron resultados negativos en un ensayo basado en células. El sujeto 15-016 tuvo buenas respuestas en los ensayos del bazo y las plaquetas, una respuesta moderada en los niveles de hemoglobina y ningún efecto en el volumen del hígado. El sujeto 30-008 tuvo una respuesta de eficacia moderada en los volúmenes del bazo y el hígado, pero no tuvo ninguna respuesta en los ensayos de las plaquetas y la hemoglobina. El sujeto 20-220 no sufrió ningún deterioro de relevancia clínica. Por lo tanto, la posible presencia de anticuerpos neutralizantes no dio como resultado la ausencia de la eficacia en esta cantidad limitada de sujetos.

En los estudios clínicos de la velaglucerasa alfa, 1 de 94 sujetos (1 %) desarrolló anticuerpos antivelaglucerasa. Se mostró que estos eran anticuerpos neutralizantes, pero no se proporcionó ningún comentario sobre el resultado de eficacia en este sujeto. El sujeto no informó ninguna reacción relacionada con las infusiones (EPAR de la velaglucerasa alfa). En un estudio sobre la seguridad internacional a largo plazo de la terapia con imiglucerasa, en el que se enviaron muestras de 1633 sujetos para analizar, no se mostró, en general, que la seroconversión afectara los parámetros establecidos de la eficacia, aunque no se dieron cifras específicas (Starzyk *et al.*, 2007).

En general, en el tratamiento con taliglucerasa alfa, el estado de los anticuerpos no tuvo un efecto demostrable en los resultados de la eficacia. Se proporcionan detalles de los análisis en [2.7.3, Apéndice 1](#).

#### **2.5.4.13. Reseña clínica y conclusiones sobre la eficacia**

Los datos presentados demostraron la eficacia tanto en la población sin antecedentes de tratamiento por hasta 24 meses (mejora en los parámetros clínicamente relevantes) como en la población de pacientes que recibieron tratamiento por hasta 12 meses (estabilidad de parámetros clínicamente relevantes después del cambio de imiglucerasa a taliglucerasa alfa) con la terapia enzimática sustitutiva con taliglucerasa alfa para adultos con GD. Los biomarcadores mostraron una mejora coherente con la mejora/estabilidad de la actividad de la enfermedad de Gaucher. Las respuestas inmunogénicas a la taliglucerasa alfa no afectan la eficacia.

### **2.5.5. Reseña de seguridad**

#### **2.5.5.1. Características de los efectos adversos de la clase farmacológica**

Se conoce que la terapia de reemplazo enzimático produce efectos adversos según la inmunogenia y otros factores. Aquí se abordan los eventos relacionados con la infusión de la proteína y la inmunogenia.

#### **Eventos relacionados con las infusiones**

Debido a que la taliglucerasa alfa es un producto proteínico que se administra cada dos semanas por infusión intravenosa, los eventos adversos (AE) asociados con las infusiones son de particular interés. Los estudios clínicos de la taliglucerasa alfa se diseñaron para identificar los AE que estaban asociados con las infusiones, al solicitar al investigador que, en cada infusión, marcara en el formulario del informe del caso si había ocurrido un AE “durante o después de una infusión” y registrara el AE en el formulario de eventos adversos. Sin embargo, el protocolo no definió un marco de tiempo durante el que el investigador debía considerar que un evento había ocurrido “después de una infusión”, pero todos los eventos identificados ocurrieron el mismo día de la infusión. Estos eventos se presentan en la [Tabla de estadísticas 1.3.6, Apéndice 4 del SCS](#), y representan una evaluación prospectiva de los AE que, según la opinión del investigador, ocurrieron en relación temporal con una infusión de taliglucerasa alfa. Esto se conoce como evaluación del investigador.

Para especificar en más profundidad la relación temporal entre el momento de infusión y los eventos asociados (eventos relacionados con las infusiones), se realizó un análisis de los AE con las siguientes categorías temporales: inicio dentro de las 2 horas después de la infusión, 2 a 24 horas después de la infusión y más de 24 horas después de la infusión. Si el evento ocurrió en diferentes marcos de tiempo durante infusiones diferentes, es posible que se haya informado un evento de un sujeto individual más de una vez.

Durante la codificación de los AE, como se presenta en las tablas de incidencia ([Tabla de estadísticas 1.3, Apéndice 4 del SCS](#)), algunos eventos fueron codificados como eventos relacionados con una infusión si el término textual específico incluyó la referencia al hecho de que el evento ocurrió durante o después de una infusión.

#### **Eventos de hipersensibilidad**

Los AE de hipersensibilidad de tipo I frecuentemente están asociados con los productos proteínicos administrados por infusión intravenosa en general, y son muy conocidos en la terapia enzimática sustitutiva para la GD.<sup>1</sup>

#### **2.5.5.2. Población de pacientes y magnitud de la exposición**

En la Tabla 37, se muestra la exposición a partir de la fecha de cierre. La exposición de los pacientes que ingresaron a los estudios PB-06-001 y PB-06-002 después de 9 meses de tratamiento se deriva del estudio de extensión 003. Más de 100 pacientes recibieron tratamiento durante 3 meses y 23 pacientes (todos eran pacientes sin antecedentes de tratamiento) recibieron tratamiento durante 27 meses. El patrocinador continúa recopilando datos sobre seguridad de los ensayos de continuación.

**Tabla 37. Exposición total de los sujetos a la taliglucerasa alfa en el estudio fundamental finalizado (PB-06-001), en el estudio de cambio (PB-06-002), en el estudio de tratamiento de acceso ampliado (PB-06-004) y en el estudio pediátrico (PB-06-005)**

Protocolo	N*	-----Meses de exposición al ensayo clínico-----												
		3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
PB-06-001	32	31	29	27	26	26	26	26	24	23	11	7	3	1
PB-06-002	28	27	27	19	18	17	7	1	0	0	0	0	0	0
PB-06-004	50	47	38	23	15	11	0	0	0	0	0	0	0	0
PB-06-005	11	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
General	121	112	96	69	59	54	33	24	24	23	11	7	3	1

En 2.7.4, Apéndice 1, Tabla 1, se resumen los detalles del resumen de la información demográfica de la población de los estudios PB-06-001, PB-06-002, PB-06-004 y PB-06-005. Las poblaciones son similares en los estudios PB-06-001, PB-06-002 y PB-06-004, aunque los sujetos tratados anteriormente en el estudio PB-06-002 (13 a 66 años; media: 44,7) y PB-06-004 (21 a 85 años; media: 46,6) son alrededor de 10 años mayores en promedio que los sujetos sin antecedentes de tratamiento del estudio PB-06-001 (19 a 74 años; media: 36,2). La proporción de hombres y mujeres de estos estudios es casi igual. La edad media de los sujetos pediátricos del estudio PB-06-005 es de 8,2 años (2 a 14 años). De los 11 sujetos pediátricos, 8 son varones. Siete sujetos (4 hombres y 3 mujeres) son mayores de 65 años de edad (2.7.4, Apéndice 4, Tabla de estadísticas C4). En general, el 97 % son caucásicos. De los 119 sujetos que informaron su religión, 59 no son judíos y 60 son judíos (56 asquenazíes).

### 2.5.5.3. Eventos adversos comunes y no graves

En general, 104 de los 121 (86,0 %) sujetos tratados sufrieron un AE. El investigador consideró que, de los 910 AE informados, 230 eventos informados en 52 sujetos posiblemente estuvieron relacionados con el tratamiento del estudio. La mayoría de los AE fueron leves o moderados en intensidad; 12 (9,9 %) sujetos sufrieron 15 eventos graves, 1 de los cuales el investigador informó como relacionado con el tratamiento (sujeto 11-5005, gastroenteritis). Aparentemente no hay una probabilidad mayor de que ocurran AE en sujetos que cambian de la imiglucerasa (PB-06-002 y PB-06-004), en comparación con sujetos sin antecedentes de tratamiento con la ERT. Si bien las cifras son pequeñas, los índices y la gravedad de los AE informados en el tratamiento a largo plazo con taliglucerasa son similares a los informados en el tratamiento a corto plazo.

Los AE que se informaron con más frecuencia (> 10 %), independientemente de la relación con el tratamiento, fueron nasofaringitis (21,5 %), artralgia (18,2 %), dolor de cabeza (18,2 %), infección de las vías respiratorias superiores (15,7 %), dolor en las extremidades (11,6 %) y tos (10,7 %). Se proporcionan las presentaciones tabulares en 2.7.4.

Los eventos que el investigador consideró que estaban relacionados con el tratamiento con taliglucerasa alfa y que se informaron más de dos veces (> 2 %) fueron dolor de cabeza (7; 5,8 %), prurito (7; 5,8 %), hipersensibilidad (5; 4,1 %), y náuseas, reacción relacionada con las infusiones, irritación de la garganta, enrojecimiento de la piel y eritema (3 cada uno, 2,5 % cada uno).

#### **2.5.5.4. Eventos adversos graves**

No hubo fallecimientos en ninguno de los 5 estudios clínicos hasta la congelación de la base de datos del 1 de mayo de 2011.

Hubo un fallecimiento no relacionado con el tratamiento en el programa de uso humanitario. El paciente 01-006 (Brasil) recibió dos ciclos de tratamiento con taliglucerasa y, tiempo después, falleció en una fecha no especificada. La causa inmediata de fallecimiento fue una infección pulmonar. Además del síndrome de Gaucher, el paciente también tenía tuberculosis. El paciente comenzó el tratamiento con imiglucerasa (CEREZYME) el 15 de agosto de 2007, pero no lo había seguido desde alrededor de 4 meses antes del informe del AE (julio de 2010). El paciente estuvo usando taliglucerasa durante un mes (noviembre de 2010) y ya había recibido dos infusiones (fecha no especificada). El paciente fue hospitalizado en estado grave con tuberculosis y una insuficiencia pulmonar, y posteriormente falleció. Se desconoce si el informante consideró que el SAE estuvo relacionado con la imiglucerasa, con el progreso de la enfermedad o con la taliglucerasa. Sin embargo, debido a que los AE informados fueron tuberculosis, enfermedad pulmonar y fallecimiento, posiblemente fueron complicaciones relacionadas con la enfermedad subyacente (tuberculosis) del paciente.

#### **Estudio de fase 1**

No se informaron SAE en el estudio de fase 1. Estudios de fases 2 y 3: Se informaron 11 SAE, 10 que no estaban relacionados con el tratamiento y 1 relacionado con el tratamiento.

#### **SAE no relacionados con el tratamiento**

No se informaron SAE en el estudio fundamental de sujetos sin antecedentes de tratamiento (PB-06-001); sin embargo, 4 sujetos de este estudio sufrieron 5 SAE durante el estudio de extensión PB-06-003. Ninguno de los eventos se evaluó como relacionado con el tratamiento. Los eventos incluyeron: traumatismo craneal (10-013); trombocitopenia autoinmune (11-007); dolor debido a un hemangioma en la rodilla izquierda y embolia pulmonar (41-022); extracción de varias piezas dentarias (42-025). Un sujeto, 41-020, fue hospitalizado durante el estudio por un tratamiento quirúrgico de necrosis avascular de la cabeza femoral derecha y necrosis cotiloidea preexistentes, originalmente tratadas con cirugía en 1986. El sujeto fue considerado para someterse a una cirugía dos años antes de ingresar al estudio, pero esta no se realizó por motivos administrativos.

Se informaron 3 SAE en el estudio de cambio (PB-06-002); 10-202, epistaxis; 18-219, nefrolitiasis; y 20-211, prolapso de recto, vejiga y cuello uterino. Tres sujetos del estudio PB-06-002 sufrieron SAE durante el estudio de extensión PB-06-003; 15-222, fractura traumática de cuatro costillas y neumotórax; 20-220, extracción percutánea de cálculos; y el sujeto 14-216 fue hospitalizado por un reemplazo de la rodilla derecha previamente planificado para tratar una gonartrosis derecha, afección presente antes del estudio. Todos los eventos anteriores fueron considerados graves, pero los investigadores no consideraron que estuvieran relacionados con el tratamiento.

No se informaron SAE en el estudio de acceso ampliado (PB-06-004) hasta la fecha de cierre de la base de datos (1 de mayo de 2011).



### **SAE relacionados con el tratamiento**

El investigador consideró que un SAE informado del sujeto pediátrico 11-5005 (estudio PB-06-005; gastroenteritis grave [grado 3]) estaba relacionado con el tratamiento del estudio. El paciente 11-5005 es un niño sudafricano no judío de 8 años de edad. La enfermedad de Gaucher se diagnosticó en 2006 con inicio de la hepatomegalia y la esplenomegalia en 2006 y 2007, respectivamente. Los antecedentes médicos también incluyeron anemia relacionada con la enfermedad, trombocitopenia, pitiriasis versicolor, disminución del apetito, cansancio y deficiencia de la vitamina B12. Este paciente se inscribió en el estudio PB-06-005 el 8 de noviembre de 2010 y se asignó de manera aleatoria el 28 de noviembre de 2010. El paciente recibió su primer tratamiento con taliglucerasa alfa el 8 de diciembre de 2010. Después de haber recibido 35 mL del fármaco del estudio, el paciente sufrió un evento de gastroenteritis grave (grado 3), se detuvo el tratamiento y se administró Zofran (2 mg) por vía sublingual; la infusión se reinició y finalizó. El investigador admitió al paciente en la sala de pediatría para observarlo y rehidratarlo durante la noche. El paciente fue estabilizado, se resolvieron los síntomas y fue dado de alta a la mañana siguiente. La segunda infusión de taliglucerasa fue el 23 de diciembre de 2010. Una hora después de comenzar la infusión, el paciente comenzó a transpirar y dijo que no se sentía bien. El paciente comenzó a vomitar. La infusión se detuvo durante 10 minutos y se administraron al paciente 5 mL (5 mg) de loratadina (Clarityne) por vía oral con buenos efectos. La infusión se reinició y finalizó. El paciente se estabilizó y se resolvieron los síntomas.

El investigador consideró que el evento de inflamación gastrointestinal definitivamente estaba relacionado con el tratamiento con taliglucerasa alfa. Decidió continuar el tratamiento con medicación previa con loratadina de 7,5 mg 12 horas y, luego, 2 horas antes de las siguientes infusiones. El patrocinador determinó que había una posibilidad razonable de que la taliglucerasa hubiera provocado el evento de gastroenteritis.

#### **2.5.5.5. Interrupciones**

En total, 24 sujetos se retiraron del programa clínico de fase 3 con taliglucerasa alfa por diversos motivos. Dos sujetos, ambos del estudio PB-06-001, interrumpieron el tratamiento debido a un AE de reacción de hipersensibilidad. Además, 4 sujetos se retiraron voluntariamente o por otros motivos, pero los detalles disponibles de los sujetos incluyen la mención de eventos asociados con las infusiones en 3 casos y rigidez generalizada en el cuerpo en el caso 1. En 1 sujeto adicional, el investigador recomendó la interrupción para evaluar una posible reacción alérgica después de 38 infusiones. Entre los otros sujetos que interrumpieron el tratamiento, los motivos incluyeron viajes o problemas de programación (7 sujetos), embarazo (1 sujeto) y otros motivos (9 sujetos).

#### **2.5.5.6. Reacciones debidas a sobredosis, posibilidad de dependencia, fenómenos de rebote y adicción**

No existe ninguna experiencia con sobredosis de taliglucerasa alfa; la dosis más alta administrada fue de 73 unidades/kg cada 2 semanas. No se ha identificado ninguna posibilidad de adicción/dependencia de la taliglucerasa alfa, y no se han realizado estudios. Debido a este modo de acción, no se espera que la taliglucerasa alfa tenga efectos de abstinencia o rebote, y no se han realizado estudios.

#### **2.5.5.7. Inmunogenia y seguridad**

Los AE comunes y los perfiles de reacciones adversas al fármaco se compararon en toda la clase de fármacos.

Son pequeñas las cantidades absolutas de eventos adversos generados por el tratamiento en varios subgrupos de pacientes, subdivididos por el estado anterior de la ERT y el estado de los anticuerpos. Esto hace que sea difícil, y posiblemente poco confiable, sacar conclusiones sólidas sobre la importancia de la inmunogenia en el perfil de seguridad. Con esta salvedad en mente, los siguientes análisis evalúan el efecto de los antecedentes del tratamiento con la ERT y el estado de los anticuerpos en los resultados de seguridad con énfasis en los AE mediados por el sistema inmunitario de la hipersensibilidad de tipo I.

Se evaluó el efecto del estado de la inmunogenia en la seguridad clínica de la taliglucerasa alfa con respecto a los eventos adversos por todas las causas generados por el tratamiento y los eventos adversos de hipersensibilidad de tipo I mediados por el sistema inmunitario relacionados con el tratamiento generados por el tratamiento. Estas reacciones se definen en el [Módulo 2.7.4](#) como eventos en las siguientes SMQ de MedDRA: reacción anafiláctica, condiciones de choque anafiláctico/anafilactoide, angioedema, condiciones de choque séptico tóxico, asma/broncoespasmo. Además, se utilizaron términos específicos de preferencia relacionados con los eventos adversos de hipersensibilidad de tipo I mediados por el sistema inmunitario para consultar la base de datos, incluidos: hipersensibilidad en el sitio de aplicación, hipersensibilidad documentada al fármaco administrado, hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad, hipersensibilidad en el sitio de infusión, hipersensibilidad en el sitio de inyección, hipersensibilidad de tipo I y prurito. Es importante observar que no todos los términos informados por el investigador en cuanto a los eventos incluidos en este análisis estuvieron relacionados con el término preferido de MedDRA “hipersensibilidad”.

En todos los TEAE por todas las causas, el estado anterior de la ERT no pareció afectar la incidencia de los AE mediados por el sistema inmunitario de hipersensibilidad de tipo I (como se define en detalle anteriormente), mientras que la presencia de anticuerpos antitaliglucerasa se asoció con un índice mayor de estos eventos. La incidencia general de los AE de hipersensibilidad de tipo I mediados por el sistema inmunitario en la población sin antecedentes de tratamiento (28 %, 9/32) fue muy similar a la incidencia en la población que recibió tratamiento (27 %, 7/26), independientemente del estado de los anticuerpos. Sin embargo, la incidencia general de estos eventos en la población con un estado positivo de anticuerpos fue del 44 % (8/18) y en la población con un estado negativo de anticuerpos fue del 20 % (8/40). Dada la pequeña cantidad de sujetos y la duración diferente del tratamiento de los individuos, que posiblemente afectan la frecuencia de los eventos, estas observaciones deben interpretarse con precaución.

Cuando se realizó un análisis similar de los AE de hipersensibilidad de tipo I mediados por el sistema inmunitario relacionados con el tratamiento asignado por el investigador, el estado anterior de la ERT no pareció afectar la incidencia de dichos eventos, mientras que la presencia de anticuerpos antitaliglucerasa se asoció con un índice mayor de estos eventos. La incidencia general de los signos y síntomas que sugerían AE de hipersensibilidad de tipo I mediados por el sistema inmunitario en la población sin antecedentes de tratamiento (19 %, 6/32) fue muy similar a la incidencia en la población que recibió tratamiento (15 %, 4/26), independientemente del estado de los anticuerpos. La incidencia general de estos eventos en la población con un estado positivo de anticuerpos fue del 28 % (5/18) y en la población con un estado negativo de anticuerpos fue del 13 % (5/40). Sin embargo, se desconoce la importancia clínica de estos resultados, ya sea para los AE por todas las causas o mediados por el sistema inmunitario relacionados con el tratamiento de hipersensibilidad de tipo I en una pequeña cantidad de sujetos. En comparación, el Prospecto para los Estados Unidos (*United States*

*Package Insert*, USPI) de la imiglucerasa indica que aproximadamente el 46 % de los sujetos tratados con anticuerpos igG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes con anticuerpos contra la imiglucerasa tienen un riesgo mayor de sufrir una reacción de hipersensibilidad que aquellos sin dichos anticuerpos.

Cuando se evaluaron los eventos relacionados con las infusiones por todas las causas durante el tratamiento (incluidos los términos preferidos: reacción relacionada con las infusiones, dolor en el sitio de infusión, erupción en el sitio de infusión y eritema en el sitio de infusión) con taliglucerasa alfa, la incidencia general de los eventos en la población sin antecedentes de tratamiento (9 %, 3/32) fue similar a la incidencia en la población que recibió tratamiento (12 %, 3/26), independientemente del estado de los anticuerpos. La incidencia general de los eventos relacionados con las infusiones en la población con un estado positivo de anticuerpos (incluidos los sujetos sin antecedentes de tratamiento y los sujetos que recibieron tratamiento) fue del 11 % (2/18) y en la población con un estado negativo de anticuerpos fue del 10 % (4/40). Por lo tanto, el estado anterior de la ERT y la presencia de anticuerpos antitaliglucerasa parecieron tener un efecto insignificante en los AE relacionados con las infusiones por todas las causas.

Es fundamental poner en un contexto clínico el análisis numérico anterior de cada uno de los informes, ya que muchos eventos, especialmente aquellos dentro del análisis por todas las causas, son de consecuencias clínicas leves. De los 21 informes que contribuyeron al análisis anterior, se informaron los siguientes resultados:

- 13 sujetos continuaron el tratamiento sin intervención.
- 3 sujetos interrumpieron el tratamiento después de eventos de hipersensibilidad, uno de los cuales fue el resultado de no querer recibir medicación previa.
- 2 sujetos continuaron el tratamiento con el uso de antihistamínicos para tratar erupciones o prurito.
- 2 sujetos que presentaron una reacción relacionada con las infusiones continuaron el tratamiento con el uso de medicamentos de venta sin receta para tratar los dolores de cabeza.
- 1 sujeto que sufrió hipersensibilidad continuó el tratamiento con un régimen de tratamiento previo.

Relativamente pocos de los sujetos que contribuyeron a la evaluación del efecto del tratamiento anterior con la ERT o del estado de los anticuerpos en la incidencia de los AE de hipersensibilidad de tipo I mediados por el sistema inmunitario, o los eventos relacionados con las infusiones sufrieron eventos que no se podían tolerar fácilmente con o sin una intervención leve o que no se podían manejar con medicación previa.

No hubo una relación clara entre el estado de los anticuerpos y la incidencia de AE comunes. Los AE comunes después del tratamiento con taliglucerasa alfa, informados en más del 10 % de los sujetos, fueron nasofaringitis, artralgia, dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores, dolor en las extremidades y tos ([2.7.4 Resumen de seguridad clínica](#)). Los eventos que el investigador consideró que estaban relacionados con el tratamiento con taliglucerasa alfa incluyeron dolor de cabeza (5,8 %), prurito (5,8 %), hipersensibilidad (4,1 %), náuseas (2,5 %), reacción relacionada con las infusiones (2,5 %), irritación de la garganta (2,5 %), enrojecimiento de la piel (2,5 %) y eritema (2,5 %). La mayoría de los AE fueron leves o moderados en intensidad; 12 (9,9 %) sujetos sufrieron 15 eventos graves; solo uno de los ellos (gastroenteritis, también informado como un SAE) se consideró que estaba relacionado con el tratamiento. Los eventos determinados por el solicitante como reacciones

adversas al fármaco e informados en el Resumen de características del producto (CMPC) de la taliglucerasa alfa fueron dolor de cabeza, hipersensibilidad, mareos, enrojecimiento de la piel, irritación de la garganta, náuseas, prurito, eritema, erupción, dolor de huesos, dolor de espalda, artralgia, reacción relacionada con las infusiones, dolor en el sitio de infusión, fatiga, edema periférico y aumento de peso.

El perfil de reacciones adversas al fármaco fue comparable en toda la clase de agentes de la ERT. Las categorías predominantes de AE de los tres agentes fueron reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con las infusiones. En el caso de la taliglucerasa alfa en toda la base de datos clínicos (es decir, incluidos aquellos sujetos de los que se desconoce el estado de los anticuerpos), la cantidad de sujetos que sufrieron presuntos eventos mediados por el sistema inmunitario, relacionados con el tratamiento y de importancia clínica fue 11/121, es decir, 9,1 % de los sujetos tratados, de los cuales 5 (4,1 %) tuvieron hipersensibilidad ([2.7.4 Resumen de seguridad clínica](#)). La cantidad de sujetos que presentaron cualquier presunto evento de hipersensibilidad de tipo I mediado por el sistema inmunitario que requirió tratamiento con medicamentos concomitantes, medicación previa o la discontinuación del tratamiento fue 9/121 (7,4 %). Hubo 6/121 (4,9 %) sujetos que requirieron medicación previa persistente o la discontinuación del tratamiento como resultado de la hipersensibilidad. En los pacientes tratados con imiglucerasa, se observaron síntomas que sugirieron hipersensibilidad en aproximadamente el 3 % de los pacientes (SmPC de la imiglucerasa). En los sujetos tratados con velaglucerasa alfa, si bien no se proporcionan cantidades absolutas, el SmPC del producto indica que estos eventos son comunes, es decir, ocurren en el 1 al 10 % de los sujetos.

Se evaluó la asociación temporal de los AE por todas las causas después de la infusión con taliglucerasa alfa para determinar el perfil de las reacciones relacionadas con las infusiones según las siguientes categorías temporales: inicio dentro de las 2 horas después de la infusión, 2 a 24 horas después de la infusión y más de 24 horas después de la infusión ([2.7.4 Resumen de seguridad clínica](#)). Cuarenta y cinco (45/121, 37 %) sujetos sufrieron 168 AE durante o dentro de las 2 horas después del comienzo de la infusión; se consideró que 134 de ellos estaban al menos posiblemente relacionados con la taliglucerasa alfa. Sesenta y cuatro (64/121, 53 %) sujetos sufrieron 192 AE que ocurrieron entre 2 y 24 horas después de las infusiones; se consideró que 64 de ellos estaban al menos posiblemente relacionados con la taliglucerasa alfa. Noventa y un (91/121, 75%) sujetos sufrieron 546 AE 24 horas o más después de las infusiones; se consideró que 32 de ellos estaban al menos posiblemente relacionados con la taliglucerasa alfa. Los eventos que identificó el investigador como asociados con las infusiones de taliglucerasa alfa reflejaron más de cerca los eventos que ocurrieron dentro de las 2 horas después de una infusión según el momento de inicio. Según lo informado del estudio de la velaglucerasa alfa HGT-GCB-039 (EPAR de Vpriv), en sujetos con 0 a 9 meses de exposición, el 51,9 % de los -sujetos tratados con velaglucerasa alfa y el 23,5 % de los sujetos tratados con imiglucerasa sufrieron una reacción relacionada con las infusiones. En resumen, se observaron eventos que se podría considerar que estuvieron relacionados con las infusiones en alrededor del 52 % de los sujetos tratados con velaglucerasa alfa, el 37 % de los sujetos tratados con taliglucerasa alfa y el 24 % de los sujetos tratados con imiglucerasa. En el caso de cada miembro de la clase, las reacciones relacionadas con las infusiones o la hipersensibilidad que sufrieron los sujetos, por lo general, se pudieron manejar de manera satisfactoria al disminuir la velocidad de infusión o brindar un tratamiento con medicamentos adecuados.

### **2.5.6. Conclusiones sobre beneficios y riesgos**

Se demostraron cambios de relevancia clínica en los volúmenes del bazo y el hígado, además de cambios en la hemoglobina, las plaquetas y los biomarcadores en los estudios clínicos, que fueron estadísticamente significativos, sostenidos y coherentes en todos los estudios. Estos cambios son comparables con los datos históricos de la velaglucerasa.

No hubo ningún fallecimiento en los estudios clínicos. No se atribuye ningún SAE al producto administrado por vía IV una vez cada 2 semanas en dosis de hasta 60 mg/kg. Los resultados generales de seguridad indican que la taliglucerasa fue generalmente bien tolerada con AE no graves autolimitados que se resolvieron sin tratamiento. No hubo AE imprevistos, excepto aumentos de ALT en algunos pacientes que mostraron una leve tendencia según la dosis, pero se consideraron sin importancia clínica.

El perfil de seguridad de la taliglucerasa alfa es comparable con el de la ERT estándar, y la incidencia de los AE relacionados con las infusiones parece ser algo inferior.

La incidencia de la inmunogenia fue baja en comparación con la que generalmente se observa en la ERT, y en los pocos pacientes con un estado positivo, no hubo ninguna actividad neutralizante evidente.

Los beneficios clínicos de la taliglucerasa superan los riesgos y, por lo tanto, la razón riesgo:beneficio se considera positiva.

### 2.5.7. Referencias

- <sup>1</sup> Hruska KS, LaMarca ME, et al Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat.* 2008;29(5):567-83.
- <sup>2</sup> Vellodi A, Tylki-Szymanska A, et al Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(5):660-4.
- <sup>3</sup> Pastores GM, Weinreb NF, et al Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol.* 2004;41(4 Suppl 5):4-14.
- <sup>4</sup> Hollak CE, Maas M, et al. Dixon quantitative chemical shift imaging is a sensitive tool for the evaluation of bone marrow responses to individualized doses of enzyme supplementation therapy in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2001;27(6):1005-12.
- <sup>5</sup> Sato Y, Beutler E. Binding, internalization, and degradation of mannose-terminated glucocerebrosidase by macrophages. *J Clin Invest.* 1993;91(5):1909-1917
- <sup>6</sup> Charrow J. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2009;9(1):121-31.
- <sup>7</sup> Sorge J, West C, Westwood B. Molecular cloning and nucleotide sequence of human glucocerebrosidase cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:7289-7293.
- <sup>8</sup> Sturm A. Heterogeneity of the complex N-linked oligosaccharides at specific glycosylation sites of two secreted carrot glycoproteins. *Eur J Biochem.* 1991;199(1):169-79.
- <sup>9</sup> Lerouge P, Cabanes-Macheteau M, et al. N-glycoprotein biosynthesis in plants: recent developments and future trends. *Plant Mol Biol.* 1998;38(1-2):31-48.
- <sup>10</sup> Shaaltiel, Y., D. Bartfeld, et al. Production of glucocerebrosidase with terminal mannose glycans for enzyme replacement therapy of Gaucher's disease using a plant cell system. *Plant Biotechnol J.* 2007;5(5):579-590

- 11 Grabowski GA, Kacena K, et al. Dose-response relationships for enzyme replacement therapy with imiglucerase/algucerase in patients with Gaucher disease type 1. *Genet Med*. 2009;11(2):92-100.
- 12 de Fost M, Hollak CE, Groener JE, et al. Superior effects of high-dose enzyme replacement therapy in type 1 Gaucher disease on bone marrow involvement and chitotriosidase levels: a 2-center retrospective analysis. *Blood*. 2006;108(3):830-835.
- 13 Zimran A, Futerman AH. *Gaucher Disease*. 2006. Boca Raton (FL); Taylor and Francis Group.
- 14 Hollak CE, et al. Low frequency maintenance treatment with imiglucerase in adult type 1 Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica*. 2007;92(2):215-21.
- 15 Sidransky E, et al. Lysosomal storage diseases in newborns. *Pediatr*. 2009;123:1191-1207.
- 16 Bradford, MM. Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976;72:248-254.
- 17 Mistry P K, Wraight EP, et al. Therapeutic delivery of proteins to macrophages: implications for treatment of Gaucher's disease. *Lancet* 1996;348(9041):1555-9.
- 18 Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med*. 2002;113(2):112-9.
- 19 Becker-Cohen R, Elstein D, Abrahamov A, et al. A comprehensive assessment of kidney function in patients with Gaucher Disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:837-844.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 10344-13-9 Reseña Clínica Adultos

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 67 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:53:02 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:53:05 -03'00'



**2.5 DESCRIPCIÓN CLÍNICA GENERAL**  
**TALIGLUCERASA ALFA PARA USO PEDIÁTRICO**

090177e1856bf259\Final\Final On: 13-Jun-2014 15:42

## CONTENIDO

LISTA DE TABLAS .....	3
LISTA DE FIGURAS.....	6
2.5. DESCRIPCIÓN CLÍNICA GENERAL .....	8
2.5.1. Justificación del desarrollo del producto.....	8
2.5.1.1. Clase farmacológica.....	8
2.5.1.2. Indicación objetivo .....	8
2.5.1.3. Antecedentes científicos .....	9
2.5.1.4. Programa de desarrollo clínico de taliglucerasa alfa .....	10
2.5.1.5. Comparadores .....	12
2.5.1.6. Selección de la dosis.....	12
2.5.1.7. Bases para la decisión a presentar .....	13
2.5.1.8. Antecedentes de interacciones reguladoras .....	13
2.5.1.9. Cumplimiento con las buenas prácticas clínicas .....	13
2.5.2. Descripción general de la biofarmacéutica .....	14
2.5.2.1. Formulación.....	14
2.5.2.2. Estudios biofarmacéuticos .....	14
2.5.2.3. Estudios con macrófagos humanos.....	14
2.5.2.4. Métodos bioanalíticos.....	14
2.5.2.5. Cambios en la fabricación .....	15
2.5.3. Descripción general de la farmacología clínica .....	15
2.5.3.1. Conclusiones de la farmacología clínica general en todos los estudios .....	16
2.5.3.2. Resumen de los resultados de estudios de farmacología clínica individuales.....	16
2.5.3.2.1. Estudio P-01-2005.....	16
2.5.3.2.2. Estudio PB-06-001 .....	17
2.5.3.2.3. Estudio PB-06-006 .....	17
2.5.3.3. Comparación de parámetros farmacocinéticos en sujetos adultos y pediátricos con enfermedad de Gaucher .....	18
2.5.3.4. Influencia de factores intrínsecos y extrínsecos en la farmacocinética de la taliglucerasa alfa a través de los estudios .....	19
2.5.3.5. Prueba de anticuerpos antitaliglucerasa alfa.....	19
2.5.4. Descripción general de la eficacia.....	20

2.5.4.1. Programa de desarrollo clínico pediátrico: eficacia.....	20
2.5.4.2. Resultados de eficacia pediátrica.....	21
2.5.4.2.1. Eficacia en sujetos sin tratamiento previo con TRE (Estudio PB-06-005).....	21
2.5.4.2.2. Eficacia en sujetos pediátricos con tratamiento previo con TRE (PB-06-002).....	33
2.5.4.2.3. Eficacia adicional en adultos tratados con taliglucerasa alfa.....	37
2.5.4.3. Conclusiones generales.....	38
2.5.5. Descripción general de seguridad.....	38
2.5.5.1. Descripción de los datos de apoyo de seguridad para la taliglucerasa alfa.....	39
2.5.5.1.1. Grado de exposición.....	39
2.5.5.1.2. Eventos adversos comunes.....	40
2.5.5.1.3. Incidencia de eventos adversos comunes.....	42
2.5.5.1.4. Eventos adversos con respecto a la dosis.....	45
2.5.5.1.5. Eventos adversos asociados a infusiones.....	46
2.5.5.1.6. Muertes.....	51
2.5.5.1.7. Eventos adversos graves en ensayos clínicos.....	52
2.5.5.1.8. Otros eventos adversos importantes.....	55
2.5.5.1.9. Observaciones de signos vitales, hallazgos físicos y otros relacionados con la seguridad.....	63
2.5.5.1.10. Seguridad en grupos especiales y situaciones.....	64
2.5.5.2. Conclusiones de seguridad.....	68
2.5.5.3. Conclusiones sobre riesgos y beneficios.....	68
2.5.6. Referencias.....	70

### LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Resumen de los estudios con información sobre pacientes pediátricos.....	12
Tabla 2.	Resumen de los parámetros de farmacocinética para la taliglucerasa alfa después de repetidas dosis de infusión intravenosa de 30 ó 60 U/kg en sujetos adultos y pediátricos con enfermedad de Gaucher.....	18
Tabla 3.	Estado del anticuerpo antitaliglucerasa alfa y parámetros de farmacocinética normalizada <sup>b</sup> a la dosis en sujetos pediátricos en PB-06- 006.....	20

Tabla 4.	Hemoglobina media (g/dl) en el Estudio PB-06-005 .....	22
Tabla 5.	Cambio del porcentaje desde el momento basal en Hemoglobina en el Estudio PB-06-005.....	23
Tabla 6.	Conteo de plaquetas medio y cambio desde el momento basal en el estudio PB-06-005.....	24
Tabla 7.	Volumen medio del bazo (ml) y cambio desde el momento basal del volumen del bazo (ml) en el Estudio PB-06-005.....	25
Tabla 8.	Múltiplos de la normal*: volumen medio del bazo y cambio desde el momento basal del volumen del bazo en el Estudio PB-06-005 .....	26
Tabla 9.	Volumen hepático medio (ml) y cambio desde el momento basal del volumen hepático (ml) en el Estudio PB-06-005 .....	27
Tabla 10.	Múltiplos de la normal*: volumen hepático medio y cambio desde el momento basal del volumen hepático en el Estudio PB-06-005 .....	28
Tabla 11.	Niveles de actividad de quitotriosidasa media (nmol/ml/h) en el Estudio PB-06-005.....	29
Tabla 12.	Cambio desde el momento basal (día 1) en los niveles de actividad medio de quitotriosidasa (nmol/ml/h) en el Estudio PB-06-005 .....	30
Tabla 13.	Niveles de PARC/CCL18 medios (ng/ml) en el Estudio PB-06-005 .....	31
Tabla 14.	Cambio desde el momento basal (día 1) en los niveles de PARC/CCL18 (ng/ml) en el Estudio PB-06-005.....	31
Tabla 15.	Cambio en la altura, la velocidad de la altura y el peso al final del estudio en el Estudio PB-06-005.....	32
Tabla 16.	Resumen de los resultados de eficacia para PB-06-002 en sujetos pediátricos.....	33
Tabla 17.	Valores medios de hemoglobina (g/dl) en el Estudio PB-06-002 .....	34
Tabla 18.	Cambio del porcentaje desde el momento basal* en hemoglobina (g/dl) en el Estudio PB-06-002.....	34
Tabla 19.	Número (%) de sujetos pediátricos con un evento adverso en los Estudios PB-06-005, PB-06-002 y PB-06-006 (todas las causalidades).....	41
Tabla 20.	Número de eventos adversos informados en sujetos pediátricos PB-06-005, PB-06-002 y PB-06-006 (todas las causalidades). .....	41
Tabla 21.	Número de sujetos pediátricos con EA por clasificación de órganos del sistema MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 (todas las causalidades).....	42
Tabla 22.	Número de sujetos pediátricos con EA relacionados con el tratamiento por clasificación de órganos del sistema MedDRA en los estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 .....	43

Tabla 23.	Número de sujetos pediátricos con EA por todas las causalidades (>25% en cualquier grupo) de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferido (TP) de MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 .....	44
Tabla 24.	Número de sujetos pediátricos con EA relacionados con el tratamiento por clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferido (TP) de MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006.....	44
Tabla 25.	Número de sujetos pediátricos con eventos adversos (>25% en cualquier grupo) por punto temporal de infusión con la terminología de la clasificación de órganos del sistema MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 (todas causalidades).....	48
Tabla 26.	Número de sujetos pediátricos con eventos adversos (>25% en cualquiera de los grupos) de acuerdo con los puntos temporales de la infusión, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA/ Término preferido del MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 (todas las causalidades).....	49
Tabla 27.	Número de sujetos pediátricos con eventos adversos relacionados con el tratamiento según el momento de infusión de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA/Término preferido del MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 .....	50
Tabla 28.	Eventos adversos graves por SOC del MedDRA en sujetos pediátricos en los Estudios PB-06-005, PB-06-002 y PB-06-006 .....	52
Tabla 29.	Lista de eventos adversos graves en sujetos pediátricos en los Estudios PB-06-005, PB-06-002 y PB-06-006.....	52
Tabla 30.	Detalles de los eventos adversos graves pediátricos en el programa de uso compasivo de la taliglucerasa alfa hasta el 31 de mayo de 2013 (todas las causalidades).....	54
Tabla 31.	Eventos adversos de hipersensibilidad tipo 1 para sujetos pediátricos en los Estudios PB-06-005, PB-06-002 y PB-06-006 (todas las causalidades) .....	56
Tabla 32.	Estado ADA IgG y eventos adversos por todas las causalidades en sujetos pediátricos en los Estudios PB-06-005 y PB-06-002 .....	60
Tabla 33.	Estado ADA IgG y eventos adversos relacionados con el tratamiento en sujetos pediátricos en los Estudios PB-06-005 y PB-06-002 .....	61
Tabla 34.	Número de sujetos pediátricos con EA (>25.0% en todos los grupos) por sexo en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 (todas las causalidades).....	65
Tabla 35.	Número de sujetos pediátricos con EA relacionados con el tratamiento por sexo en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 .....	66

### LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Descripción general del Programa de desarrollo clínico de taliglucerasa alfa Fase 3 .....	11
Figura 2.	Hemoglobina media con el transcurso del tiempo en el Estudio PB-06-005* .....	23
Figura 3.	Hemoglobina media con el transcurso del tiempo en el Estudio PB-06-002 .....	34

090177e1856bf259\Final\Final On: 13-Jun-2014 15:42

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

EA	Evento adverso
AUC	Área bajo la curva
Cl	Depuración individual
C <sub>máx</sub>	Concentración máxima observada
CSR	Informe del estudio clínico
DEXA	Absorciometría dual de rayos X
ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a las enzimas
TRE	Tratamiento de reemplazo enzimático
GD	Enfermedad de Gaucher
GlcNAc	N-acetilglucosamina
ICGG	Grupo internacional de colaboración sobre la enfermedad de Gaucher
IgG	Inmunoglobulina G
IV	Intravenosa
Man	Manosa
MedDRA	Diccionario médico para actividades reguladoras
MN	Múltiplos de la normal
IRM	Imagen por resonancia magnética
NC <sub>máx</sub>	C <sub>máx</sub> normalizada
NGD	Enfermedad de Gaucher neuronopática
NNGD	Enfermedad de Gaucher no neuronopática
CCL18/PARC	Quimioquina pulmonar y regulada por la activación
PK	Farmacocinética
PT	Término preferido (MedDRA)
EAG	Evento adverso grave
SOC	Clasificación de órganos y sistemas (MedDRA)
U	Unidad

## 2.5. DESCRIPCIÓN CLÍNICA GENERAL

La presente descripción clínica general respalda el uso de taliglucerasa alfa como terapia de reemplazo enzimático (TRE) en pacientes pediátricos con manifestaciones viscerales o hematológicas de la enfermedad de Gaucher (GD). La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) aprobó la taliglucerasa alfa el 01 de mayo de 2012 para el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de GD tipo 1 (NDA n.º 22-458).

### 2.5.1. Justificación del desarrollo del producto

#### 2.5.1.1. Clase farmacológica

La taliglucerasa alfa es una forma recombinante activa de la enzima lisosomal humana,  $\beta$ -glucocerebrosidasa que cataliza la hidrólisis del glicolípido glucocerebrócido en glucosa y ceramida.

#### 2.5.1.2. Indicación objetivo

La taliglucerasa alfa se indica para terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes pediátricos con manifestaciones viscerales y hematológicas de GD. La GD es un desorden genético extraño que se caracteriza por la deficiencia funcional de la actividad en la  $\beta$ -glucocerebrosidasa. Esto genera un grupo de mutaciones heterogéneas en el gen *GBA* mapeado en el cromosoma *1 q21-q31*, el gen de la glucocerebrosidasa (Hruska, 2008). Los fenotipos muy variables son productos de las mutaciones, con manifestaciones clínicas que varían significativamente entre los pacientes. La clasificación de la GD está basada en la ausencia (GD no neuronopática [NNGD]) o presencia (GD neuronopática [NGD]) de síntomas neurológicos complejos (Vellodi, 2009). La TRE se centra en la enfermedad periférica. La proteína no puede cruzar la barrera hematoencefálica y, por lo tanto, no puede alterar directamente la enfermedad neuropática.

La  $\beta$ -glucocerebrosidasa está activa naturalmente en los lisosomas y cataliza la hidrólisis del glicolípido glucocerebrócido en glucosa y ceramida; no existen vías de degradación alternativas. La acumulación excesiva de glucocerebrócido en las células monocíticas/macrófagos derivadas genera las células de Gaucher características. La acumulación de estos macrófagos abundantes en lípidos genera la patología. La acumulación de estas células de Gaucher causa agrandamiento del hígado y el bazo, que puede ser masivo. La función hepatocelular se suele preservar bien, aunque las transaminasas pueden estar un poco elevadas. La esplenomegalia está asociada a la trombocitopenia. El involucramiento óseo da como resultado una disminución de la actividad osteoblástica y mineralización ósea con un aumento relativo en la absorción ósea. La osteopenia resultante predispone la compresión vertebral y otras fracturas patológicas. El involucramiento óseo también interfiere con la eritropoyesis que resulta en anemia. Son comunes la remodelación ósea anormal, el infarto óseo, la necrosis avascular y el dolor óseo, entre ellos, episodios de “crisis ósea” insoportable (Pastores, 2004). Aunque la infiltración de la médula ósea con células de Gaucher puede disminuir con el tratamiento, los cambios estructurales toman mucho tiempo en mejorar o pueden ser irreversibles (Hollak, 2001). El involucramiento pulmonar es poco común pero se manifiesta como enfermedad pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar cuando ocurre (Pastores, 2004).



### 2.5.1.3. Antecedentes científicos

Se realizaron intentos, que tuvieron resultados desilusionantes, de tratar la GD con enzimas administradas de manera exógena en la década de 1970 (Sato, 1993). El descubrimiento de los receptores de manosa (receptor manosa/N-acetilglucosamina [Man/GlcNAc]) en macrófagos y su rol en la endocitosis de glucocerebrosidasa sugirió que exponer residuos de manosa o incorporar una señal de manosa en la enzimas naturales podría ser útil para la diana enzimática en la GD (Charrow, 2009). La glucocerebrosidasa humana derivada naturalmente y no modificada no se enfoca en las células fagocíticas en el cuerpo cuando se administra de manera exógena y por lo tanto tienen un valor clínico limitado.

El gen que codifica la glucocerebrosidasa humana se secuenció por primera vez en 1985 y preparó el camino para la aplicación de tecnología recombinante (Sorge, 1985). La taliglucerasa alfa se produce con tecnología recombinante de ADN en células de zanahoria modificadas genéticamente. Como se indica, la glucocerebrosidasa que se utiliza para TRE debe estar expuesta a azúcares de manosa en el macrófago, el sitio de acción. La expresión de la taliglucerasa alfa se enfoca en la célula de la plata a las vacuolas de almacenamiento con una señal de clasificación específica C-terminal de la planta que ordena la formación de la estructura deseada de manosa *in vivo*. Este enfoque a las vacuolas aprovecha los residuos de la terminal en los N-glicanos complejos en glucoproteínas vacuolares que se quitan, lo que resulta en N-glicanos de tipo paucimanosídicos que constituyen un consenso glicano “tipo-vacuola”, con exposición a la manosa en todas las estructuras glicanas (Sturm, 1991; Shaaltiel, 2007; Lerouge, 1998). Este proceso da como resultado una manosa expuesta sin remodelación glicana.

A la taliglucerasa alfa la reciben macrófagos humanos aislados por medio de un mecanismo mediado por el receptor de manosa, y se comprobó que la taliglucerasa alfa era activa enzimáticamente. Se ofrece información adicional en el [Módulo 2, Sección 2.7.1](#).

La GD es una patología genética que se puede detectar desde el nacimiento y, por lo tanto, una enfermedad pediátrica. Aunque muchos individuos con GD tipo 1 no tienen un diagnóstico hasta su adultez, en retrospectiva, es evidente que la enfermedad se manifestó en su juventud. La información que publicó el Grupo internacional de colaboración sobre la enfermedad de Gaucher (ICGG) en el 2000 indicó que de casi 1800 sujetos con la GD, aproximadamente la mitad fueron diagnosticados antes de los 10 años de edad (Charrow, 2000), mientras que la revisión del 2008 determinó que el 43% de los sujetos fueron diagnosticados antes de los 10 años de edad (Weinreb, 2008). Muchas de las manifestaciones de la GD (tipo 1) en niños son iguales a la GD (tipo 1) en adultos.

Los niños y los adultos con la GD (tipo 1) suelen presentar la misma constelación de signos y síntomas, principalmente, esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia y enfermedad ósea (Charrow, 2004 y Kaplan, 2012). De hecho, se ha determinado que la osteoporosis que suele atribuirse a adultos comienza durante la niñez (Kaplan, 2012 y Ciana, 2012). Asimismo, los marcadores bioquímicos de la GD (p.ej., quitotriosidasa, Quimioquina pulmonar y regulada por la activación [PARC/CCL18]) son igual de útiles en niños y adultos.

Evidentemente, algunas manifestaciones de la GD son específicamente pediátricas, entre ellas, el crecimiento anormal y el retraso de la pubertad (Kaplan, 2012), pero, en general, la apariencia de la enfermedad de Gaucher en niños es bastante similar a la de los adultos.

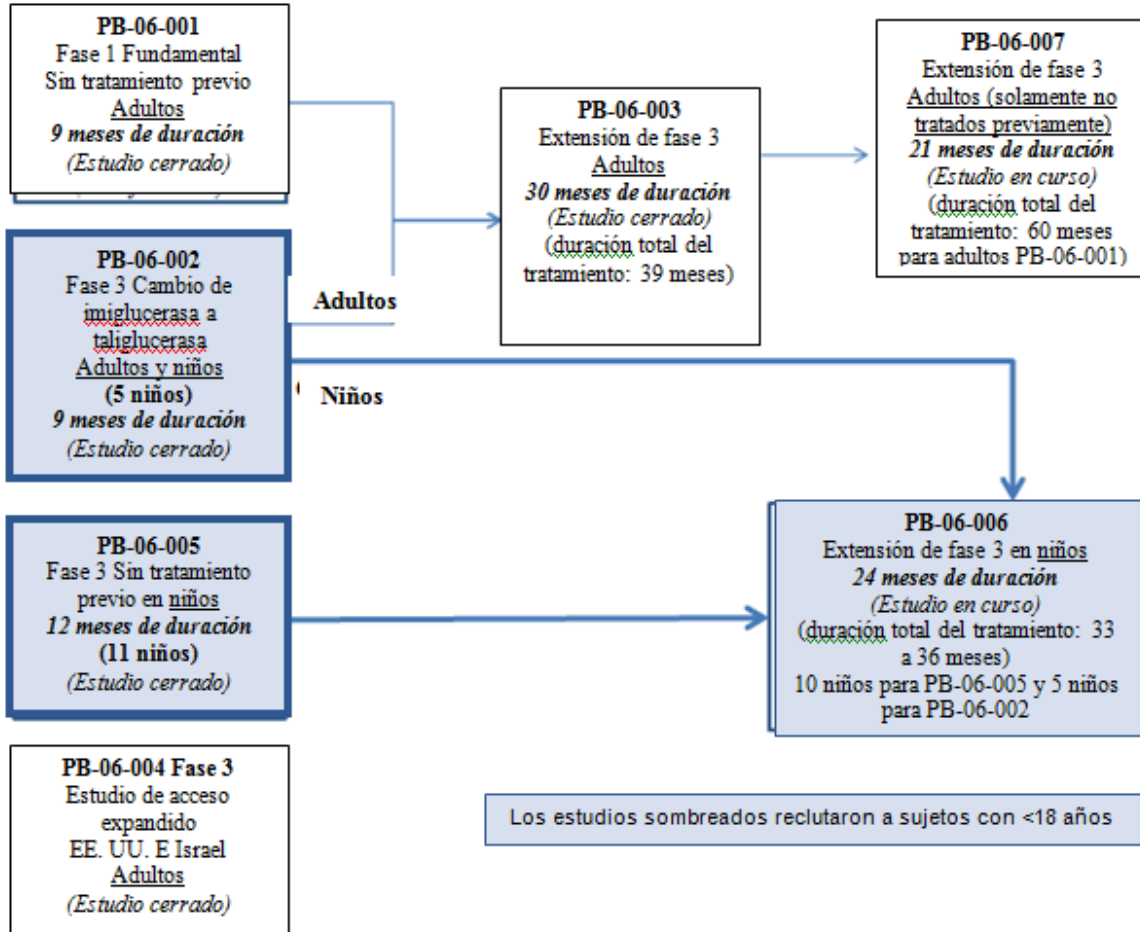
Algunos científicos opinan que la GD en niños representa una enfermedad más grave (Charrow, 2004 y Kaplan, 2012). Debido a la naturaleza innatamente progresiva de la enfermedad, la manifestación fenotípica en una edad más joven indicaría que esto es correcto. Por ejemplo, los sujetos homocigotos para el haplotipo L444P que está presente en individuos mucho más jóvenes que los individuos con N370S homocigotos (Charrow, 2000). Sin embargo, la existencia de enfermedades pediátricas leves, además de enfermedades moderadas y graves, sugiere que sería más exacto ver el “espectro de enfermedades pediátricas” como un análogo del espectro en adultos, pero algo “corrido a la izquierda”. Por estas razones, aunque hay diferencias cuantitativas, la GD tipo 1 en niños es análoga a la GD tipo 1 en adultos.

#### **2.5.1.4. Programa de desarrollo clínico de taliglucerasa alfa**

Se realizó un estudio clínico en fase 1 con voluntarios adultos sanos (P-01-2005) para determinar el perfil de farmacocinética (PK) de taliglucerasa alfa y la seguridad inicial y la tolerabilidad; se presentan los detalles en la Sección 2.5.3. Se inició la primera exposición de taliglucerasa alfa en adultos sanos con una dosis de 15 U/kg, y luego se aumentó mediante 2 dosis adicionales (30 U/kg el día 15 y 60 U/kg el día 22) durante tres semanas.

Se presenta un resumen del programa clínico taliglucerasa alfa en fase 3 en la Figura 1. Así como en el programa de desarrollo adulto, el programa de desarrollo clínico pediátrico evaluó la taliglucerasa alfa en sujetos sin tratamiento previo con TRE y en sujetos con tratamiento previo con TRE (cambio desde imiglucerasa a taliglucerasa alfa) (Tabla 1). Un estudio pediátrico completo de 12 meses (PB-06-005) trató 11 sujetos sin tratamiento previo con TRE con 30 U/kg ó 60 U/kg de taliglucerasa alfa. El estudio completo pediátrico/adulto con tratamiento previo con TRE (PB-06-002) incluyó 5 sujetos pediátricos. El estudio de extensión en curso PB-06-006 incluye 15 sujetos pediátricos hasta la fecha límite de presentación de datos del 31 de marzo de 2013, 10 del PB-06-005 y 5 del PB-06-002. Un sujeto (10-5003) del estudio PB-06-005 no continuó en el estudio clínico de extensión por una patología cardíaca preexistente. Sin embargo, este sujeto continúa en tratamiento con taliglucerasa alfa en un programa de uso compasivo.

**Figura 1. Descripción general del Programa de desarrollo clínico de taliglucerasa alfa en fase 3**



090177e1856bf259\Final\Final On: 13-Jun-2014 15:42

**Tabla 1. Resumen de los estudios con información sobre pacientes pediátricos**

Número del estudio	Objetivo del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Fármaco en estudio	Pauta posológica	Número de sujetos pediátricos (Seguridad)	Duración del tratamiento
<b>Estudio fundamental</b>						
PB-06-005	Seguridad y eficacia de 2 niveles de dosis de taliglucerasa en sujetos pediátricos con la GD sin tratamiento	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.	Taliglucerasa alfa	30 u/kg cada 2 semanas 60 u/kg cada 2 semanas	11	12 meses
<b>Estudios de apoyo</b>						
PB-06-002	Seguridad y eficacia en sujetos que pasaron desde imiglucerasa.	Multicéntrico, etiqueta abierta.	Taliglucerasa alfa	Dosis equivalente a dosis de imiglucerasa anterior cada 2 semanas	5	9 meses
PB-06-006	Seguridad y eficacia extendida de sujetos pediátricos que completan PB-06-005 y PB-06-002	Los sujetos de PB-06-005 siguen con doble ciego durante los primeros 12 meses. Sujetos PB-06-002: etiqueta abierta.	Taliglucerasa alfa	Continúan con la misma dosis del estudio original.	15 (10 de PB-06-005 y 5 de PB-06-002)	hasta 24 meses

Fuente: CSR de [PB-06-005](#) y [PB-06-002](#); Protocolo [PB-06-006](#); SCS [Tabla 1.2](#) y [SCS Tabla 1.3](#)

### 2.5.1.5. Comparadores

Hay un número limitado de pacientes con la GD y se necesitaron todos los pacientes disponibles para ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de la taliglucerasa alfa. Por lo tanto, no hay estudios comparativos directos. Además, los siguientes factores son alternativas para un estudio comparativo apropiado:

- Se basa la eficacia terapéutica en este ambiente con criterios de valoración completamente objetivos
- La actividad de la enfermedad de poblaciones de estudio históricas puede compararse fácilmente
- Las herramientas de medición son similares en todos los estudios
- La GD es una enfermedad genética con un curso predecible que no remite espontáneamente

### 2.5.1.6. Selección de la dosis

Las pautas actuales para el manejo de la GD se basan en el consenso nacional experto. Los resultados de los dos estudios retrospectivos en un gran número de pacientes, uno derivado del Registro ICGG Genzyme ([Grabowski, 2009](#)) y el otro del estudio colaborativo entre los Países Bajos y Alemania ([de Fost, 2006](#)), no pudieron clarificar la conexión entre la dosis y

los resultados de eficacia (Zimran, 2007; Grabowski, 2009, Hollak, 2007; Sidransky, 2009). En este contexto, se basó la estrategia para definir la dosis para el estudio fundamental con taliglucerasa alfa en la extrapolación del experimento de extensión durante los años con TRE imiglucerasa, donde la dosis de 60 U/kg es muy aceptada como una dosis alta para ser efectiva y 30 U/kg es una dosis mucho menor. La base farmacológica para la selección de dosis dependía sobre el principio de que tanto la imiglucerasa y la taliglucerasa alfa son similares mecánicamente y sería para la misma indicación clínica.

#### **2.5.1.7. Bases para la decisión a presentar**

El solicitante provee datos en la población pediátrica que demuestran:

- Que se tolera bien la administración de taliglucerasa alfa cada 2 semanas en pacientes pediátricos sin tratamiento previo con TRE y con tratamiento previo con TRE.
- Que se registra una mejoría clínica significativa y sostenida de parámetros clínicamente relevantes con el tratamiento con taliglucerasa alfa en pacientes sin tratamiento previo con TRE.
- Que se mantiene la estabilidad de parámetros de la enfermedad clínicamente relevantes en pacientes pediátricos con tratamiento previo con TRE.
- Además, que la seguridad, la eficacia y los resultados PK en los pacientes pediátricos son similares a la seguridad, la eficacia y los resultados PK en pacientes adultos, lo cual permite el uso de datos de pacientes adultos como apoyo para esta aplicación.

#### **2.5.1.8. Antecedentes de interacciones reguladoras**

Se recibieron consejos científicos de Infarmed, Portugal (10 de noviembre de 2009), Suecia (21 de octubre de 2009) y Reino Unido (22 de octubre de 2009) sobre el programa de desarrollo clínico para la taliglucerasa alfa, incluido el plan de farmacología clínica, estudio fundamental en fase 3 (PB-06-001), plan de análisis estadístico, base de datos de seguridad y datos de apoyo de estudios adicionales en fase 3. Dentro de lo posible, los planes de desarrollo se revisaron para que concuerden con el consejo científico recibido. Se realizaron reuniones previas a la presentación para respaldar las presentaciones con agencias regulatorias en los Estados Unidos, (21 de mayo de 2009, 02 de octubre de 2012), el Reino Unido (02 de marzo de 2010), Países Bajos (04 de marzo de 2010), Canadá (25 de mayo de 2010) y Australia (02 de febrero de 2011), y una reunión de nueva presentación para Australia (08 de junio de 2012).

#### **2.5.1.9. Cumplimiento de las buenas prácticas clínicas**

Se realizaron estudios sobre el programa de desarrollo clínico de la taliglucerasa alfa según las Pautas para la buenas prácticas clínicas, la Declaración de Helsinki y según las regulaciones de la FDA de los EE.UU. para el consentimiento informado y para la protección de los derechos del paciente como se describe en el 21 Código de Regulaciones Federales 50, 56 y 312 y con la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 04 de abril de 2001 y en asociación con la guía de la Comisión europea sobre los ensayos clínicos (2010/C 82/01). La junta de revisión de la institución y los Comités de ética independientes

aprobaron estos estudios. Todos los estudios se sometieron a un monitoreo regular con el innovador del producto, Protalix Biotherapeutics o con las organizaciones de investigación de contrato establecidas, incluso visitas periódicas a las instalaciones, con revisión de todos los eventos adversos graves (EAG) informados. Todos los informes de estudios clínicos (CSR) se realizaron según el estándar de la ICH Pautas para la estructura y contenido de los informes de estudios clínicos (ICH-E3).

### **2.5.2. Descripción general de la biofarmacéutica**

Se hace referencia al [Módulo 2, Sección 2.7.1](#) de esta presentación.

#### **2.5.2.1. Formulación**

Se suministra la taliglucerasa alfa para inyección como un polvo liofilizado, blanco a blancuzco, estéril, apirógeno. Cada vial contiene 212 unidades de taliglucerasa alfa, 206.7 mg de manitol, 0.56 mg de polisorbato 80 y 30.4 mg de citrato de sodio. El liofilizado se reconstituye al momento de la administración de la infusión intravenosa (IV) con 5.1 ml de agua estéril para inyección según la Farmacopea de los Estados Unidos que da como resultado taliglucerasa alfa con una concentración de 40 U/ml, el volumen final es de 5.3 ml, con un volumen de extracción de 5.0 ml (200 unidades enzimáticas). La presente es una forma farmacéutica estándar para medicamentos de esta clase. No hubo diferencias en la composición de la formulación del medicamento taliglucerasa alfa que se administró durante los estudios clínicos o el que se previó para el uso comercial.

#### **2.5.2.2. Estudios biofarmacéuticos**

La formulación para la venta de taliglucerasa alfa se utilizó en los estudios en fase 1 a fase 3 y, por lo tanto, los estudios de bioequivalencia no fueron relevantes. La taliglucerasa alfa se administra por infusión IV, de modo que el 100% del medicamento administrado aparece inmediatamente en la circulación, por lo tanto los estudios de biodisponibilidad no se aplican para este medicamento. Los estudios de correlación *in vitro-in vivo* son específicos para la evaluación de las formas farmacéuticas orales y, por lo tanto, no se aplican a esta forma farmacéutica de infusión IV.

#### **2.5.2.3. Estudios con macrófagos humanos**

Se realizaron estudios para evaluar la captación de taliglucerasa alfa en concentraciones clínicamente importantes en macrófagos humanos aislados. Estos datos *in vitro* confirman que la taliglucerasa alfa exhibe una interacción muy específica con el receptor de glucosamina N-acetil manosa (Man/GlcNAc) presente en los macrófagos agrandados (células de Gaucher). En estos estudios la captación de taliglucerasa alfa depende de la dosis y ocurre de forma específica en el receptor en concentraciones bajas clínicamente importantes ([Módulo 2, Secciones 2.6.2 y 2.6.3.2](#)).

#### **2.5.2.4. Métodos bioanalíticos**

Se utilizaron métodos bioanalíticos validados según las Buenas prácticas de laboratorio (BPL) para medir la taliglucerasa alfa, los anticuerpos antitaliglucerasa alfa y los neutralizadores de anticuerpos antitaliglucerasa alfa en las muestras de plasma y de suero humano. Los métodos utilizaron ya sea un ensayo inmunoabsorbente ligado a las enzimas

(ELISA) o un procedimiento de fase sólida o electroquimioluminométrico (ECL). Se midieron los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) antitaliglucerasa alfa con un ELISA validado y un ensayo de confirmación de inmunodepleción. Se ofrece información adicional sobre los ensayos y los puntos de corte de los ensayos en 2.7.1.

#### **2.5.2.5. Cambios en la fabricación**

Se han optimizado los procesos de fabricación del principio activo taliglucerasa alfa a través de las fases de desarrollo y los cambios del proceso aparecen en el [Módulo 3, Sección 3.2.S.2.6](#). Los cambios del proceso de fabricación durante el desarrollo del producto provocaron una desviación en la glicosilación de la taliglucerasa alfa hacia un medicamento comercial más uniforme. Se realizó un análisis de riesgo para identificar y describir el impacto potencial sobre la calidad del principio activo y el medicamento de taliglucerasa alfa como resultado de los cambios realizados sobre los procesos de la fabricación de principio activo. Los datos del análisis de lote ([Módulo 3, Sección 3.2.S.4.4](#)) demostraron que los resultados analíticos son comparables a pesar de los cambios realizados.

Mientras que los cambios al proceso de fabricación durante el desarrollo del producto generaron una desviación en la glicosilación de la taliglucerasa alfa, esta desviación se considera un riesgo bajo de impacto en el perfil de riesgo de inmunogenicidad de taliglucerasa alfa, según la similitud de la estructura glicana (sin estructuras nuevas) y contenido general similar de los glicanos específicos a la planta. Además, no hubo impacto en la bioactividad de taliglucerasa alfa (Michaelis-Menten Cinética y captación celular) durante el desarrollo clínico o el proceso comercial.

De acuerdo con los conocimientos actuales sobre el mecanismo de acción de la taliglucerasa alfa y dada la potencia *in vitro* y las características de la captación celular similares, estas modificaciones no deberían tener efecto sobre la eficacia.

La liberación comprensiva del principio activo y del medicamento y los datos de estabilidad, los datos de caracterización con espectrometría de masa sensible y las técnicas de mapeo péptido y los datos generados con métodos recién desarrollados o mejorados para las variantes relacionadas con el producto (que cubren el lapso de los cambios del principio activo más importantes de la fase 3 al proceso comercial) demuestran que el producto de taliglucerasa alfa que se usa en los ensayos fundamentales en fase 3 y los productos comerciales propuestos son muy comparativos.

#### **2.5.3. Descripción general de la farmacología clínica**

Se hace referencia al [Módulo 2, Sección 2.7.2](#) de esta presentación.

La información farmacocinética (PK) para la taliglucerasa alfa se obtuvo de 6 sujetos adultos sanos en el [Estudio P-01-2005](#) en fase 1, de 31 sujetos adultos con GD en el [Estudio PB-06-001](#) fundamental en fase 3 y de 10 sujetos pediátricos analizados para PK con GD en el [Estudio PB-06-006](#).

### **2.5.3.1. Conclusiones de la farmacología clínica general en todos los estudios**

El tamaño de la población no permite un análisis de farmacocinética poblacional robusto (p.ej., edad y sexo) de efecto covariable sobre la farmacocinética (PK) de taliglucerasa alfa. Sin embargo, la evaluación de datos PK disponibles sugiere que no hay diferencias de edad o sexo en la exposición a la taliglucerasa alfa.

En general, los perfiles PK de taliglucerasa alfa en sujetos pediátricos y adultos son similares y respaldan el uso de taliglucerasa alfa tanto en pacientes adultos como pediátricos con GD.

### **2.5.3.2. Resumen de los resultados de estudios de farmacología clínica individuales**

#### **2.5.3.2.1. Estudio P-01-2005**

Los resultados de farmacología para el Estudio [P-01-2005](#) se presentaron en el expediente de los adultos.

El Estudio [P-01-2005](#) fue un estudio de seguridad en fase 1 unicéntrico, no aleatorizado, abierto, con aumento escalonado de una sola dosis para evaluar la seguridad y la PK de la taliglucerasa alfa en sujetos femeninos y masculinos sanos de 18 a 45 años. Después de una dosis única de infusión intravenosa (IV) durante 90 minutos, la taliglucerasa alfa se elimina rápidamente con una semivida de eliminación media de 8 a 17 minutos con una dosis de 30 y de 60 unidades/kg (U/kg), respectivamente. El área media por debajo de la curva ( $AUC_{0-\infty}$ ) fue de 3608 ng•h/ml a 30 U/kg y de 13,474 ng•h/ml a 60 U/kg, y el aumento del AUC parecía más que proporcional a la dosis. La depuración media era de 3.2 ml/min/kg con una dosis de 30 U/kg y 1.9 ml/min/kg con la dosis de 60 U/kg con un volumen de distribución ( $V_{ss}$ ) en estado de equilibrio medio de 67.6 ml/kg para el grupo de 30 U/kg y 71.4 ml/kg para el grupo de 60 U/kg. No se observaron diferencias de género en la exposición.

Se ofrecen detalles adicionales en el [Módulo 2, Sección 2.7.2](#) Resumen de farmacología clínica.



### 2.5.3.2.2. Estudio PB-06-001

Los resultados de farmacología para el [Estudio PB-06-001](#) se presentaron en el expediente de los adultos. Los parámetros PK de taliglucerasa alfa en el Estudio [PB-06-001](#) se evaluaron en sujetos adultos con GD. Después de una dosis única de taliglucerasa alfa con infusión IV durante 120 minutos en el día 1, la media de la semivida de eliminación fue de 25.9 minutos (rango: 9.95 a 42.4 minutos) con una dosis de 30 U/kg y de 25.0 minutos (rango: 13.3 a 43.7 minutos) con una dosis de 60 U/kg; después de administraciones repetidas en la semana 38, la media de la semivida de eliminación observada fue de 25.1 minutos (rango: 9.2 a 57.9 minutos) con una dosis de 30 U/kg, y de 34.8 minutos (rango: 11.3 a 104 minutos) con una dosis de 60 U/kg. Los datos de dosis única indican que la exposición fue ampliamente menor en los sujetos adultos con GD en comparación con sujetos sanos. Después de dosis continuas cada dos semanas, no se detectó evidencia clara alguna de acumulación, aunque las mediciones de exposición (AUC) eran mayores para el grupo con 60 U/kg que para el grupo con 30 U/kg, pero esto no se reflejó en la tasa de depuración o semivida de eliminación. En estado de equilibrio, la  $AUC_{0-t}$  media (exposición) era de 2654 ng•h/ml y de 7665 ng•h/ml, tras la dosis de 30 y de 60 U/kg en la semana 38, respectivamente, y sugiere un aumento más que proporcionado a la dosis en  $AUC_{0-t}$ . No había diferencia de sexo en la exposición. Después de una dosis única y un estado de equilibrio, la tasa de depuración media fue de alrededor de 30 l/h con la dosis de 30 U/kg y de 20 l/h con la dosis de 60 U/kg. El volumen de distribución medio durante la fase de eliminación final ( $V_z$ ) estaba entre 11.7 y 17.5 l.

Se ofrecen detalles adicionales en el [Módulo 2, Sección 2.7.2](#) Resumen de farmacología clínica.

### 2.5.3.2.3. Estudio PB-06-006

El Estudio [PB-06-006](#) es un ensayo en curso, multicéntrico que evalúa la seguridad y la eficacia de taliglucerasa alfa en 15 sujetos pediátricos con GD que completaron el Estudio [PB-06-005](#) (que aportó 10 sujetos sin tratamiento previo con asignación aleatoria al tratamiento con 30 U/kg ó 60 U/kg durante 12 meses) o el Estudio [PB-06-002](#) (que aportó 5 sujetos que pasaron de una dosis de mantenimiento de imiglucerasa a un tratamiento con una dosis idéntica de taliglucerasa alfa durante 9 meses). Los parámetros de PK de taliglucerasa alfa en el Estudio [PB-06-006](#) se evaluaron en pacientes pediátricos con GD que habían recibido taliglucerasa alfa cada 2 semanas entre 10 y 27 meses. Mientras que un total de 15 sujetos pediátricos reciben tratamiento con taliglucerasa alfa en la parte de seguridad y eficacia del Estudio [PB-06-006](#), no todos son elegibles para la parte PK porque la enmienda del protocolo para el muestreo de PK no se aprobó en el Consejo de control de medicinas de Sudáfrica (3 sujetos) y los padres de 1 sujeto en Singapur rechazaron el consentimiento informado. Las muestras de sangre para los análisis de PK se obtuvieron de un total de 11 sujetos en el tiempo 0 (antes de comenzar la infusión) y a los 45, 70, 110, 125, 135, 150, 175, 200 y 225 minutos después del comienzo de la infusión. Las muestras de 1 sujeto se excluyeron porque ella tenía 18 años al momento de la recolección de la muestra. Después de la infusión IV de taliglucerasa alfa, la eliminación media de la semivida era de 34.8 minutos (rango: 12.9 a 56.8) con una dosis de 30 U/kg, y de 31.5 minutos (rango: 18.0 a 42.9) para 60 U/kg. Los valores de depuración individual media (CL) eran de 25.5 l/h (rango: 10.9 a 37.8) con 30 U/kg y de 17.0 l/h (rango: 11.7 a 24.9) para 60 U/kg. La  $AUC_{0-t}$  media era de 1336 ng•h/ml (rango: 527 a 1932) con 30 U/kg y de 2947 ng•h/ml (rango: 1593 a 4256) para

60 U/kg. Las mediciones de la exposición normalizada a la dosis ( $AUC_{0-t}$ ) indican una dosis proporcional entre las dosis de 30 y de 60 U/kg.

### 2.5.3.3. Comparación de parámetros farmacocinéticos en sujetos adultos y pediátricos con enfermedad de Gaucher

Se ofrece una comparación de los datos de PK en sujetos adultos y pediátricos con GD en la Tabla 2. Los valores de la semivida de eliminación de taliglucerasa alfa observados después de uso repetido en sujetos pediátricos (30 U/kg, media: 34.8 minutos, rango: 12.9 a 56.8; 60 U/kg, media: 31.5 minutos, rango: 18.0 a 42.9) son similares a los de los adultos (30 U/kg, media: 25 minutos, rango: 9.2 a 57.9 en la semana 38; 60 U/kg, media: 35 minutos, rango: 11.3 a 104 en la semana 38). Los valores de CL medios en estado de equilibrio en sujetos pediátricos (30 U/kg, media: 25.5 l/h, rango: 10.9 a 37.8; 60 U/kg, media 17.0 l/h, rango: 11.7 a 24.9) son similares a los de los adultos (30 U/kg, media: 30.7 l/h, rango: 6.79 a 68.0 en la semana 38; 60 U/kg, media: 19.9 l/h, rango: 6.25 a 37.9 con 60 U/kg en la semana 38). La exposición a la taliglucerasa alfa en sujetos pediátricos parece ser comparable a la exposición en sujetos adultos. Con la dosis de 30 U/kg, la media de  $N_{d2}C_{máx}$  y el rango en sujetos pediátricos (media: 37.0 (ng/ml)/mg, rango: 22.4 a 63.6) son comparables con los de los sujetos adultos (media: 26.8 (ng/ml)/mg, rango: 10.5 a 72.8). Con la dosis de 60 U/kg, la media de  $N_{d2}C_{máx}$  y el rango en sujetos pediátricos (media: 46.6 (ng/ml)/mg, rango: 34.4 a 68.4) son comparables con los de los sujetos adultos (media: 42.4 (ng/ml)/mg, rango: 14.5 a 95.4). De manera similar, la media  $N_{d2}AUC_{0-t}$  y el rango en sujetos pediátricos que reciben 30 U/kg (media: 46.4 (ng•h/ml)/mg, rango: 26.0 a 91.7) son similares a los de los sujetos adultos (media: 42.4 (ng•h/ml)/mg, rango: 14.6 a 139). La media  $N_{d2}AUC_{0-t}$  y el rango en sujetos pediátricos que reciben 60 U/kg (media: 63.9 (ng•h/ml)/mg, rango: 39.8 a 85.1) son también comparables con los de los sujetos adultos (media: 63.4 (ng•h/ml)/mg, rango: 26.3 a 156).

**Tabla 2. Resumen de los parámetros de farmacocinética para la taliglucerasa alfa después de repetidas dosis de infusión intravenosa de 30 ó de 60 U/kg en sujetos adultos y pediátricos con enfermedad de Gaucher**

Parámetro <sup>a</sup>	Sujetos pediátricos con dosis repetidas,		Sujetos adultos en la semana 38,	
	Media (rango) [N.º de Sujetos]		Media (rango) [N.º de Sujetos]	
	30 U/kg	60 U/kg	30 U/kg	60 U/kg
$NC_{máx}$ (ng/ml)/mg	37.0 (de 22.4-63.6) [6]	46.6 (de 34.4-68.4) [4]	26.8 (de 10.5-72.8) [14]	42.4 (de 14.5-95.4) [13]
$NAUC_{0-t}$ (ng•h/ml)/mg	46.4 (de 26.0-91.7) [6]	63.9 (de 39.8-85.1) [4]	42.2 (de 14.6-139) [14]	63.4 (de 26.3-156) [15]
$t_{1/2}$ (min.)	34.8 (de 12.9-56.8) [6]	31.5 (de 18.0-42.9) [4]	25.1 (de 9.2-57.9) [14]	34.8 (de 11.3-104) [15]
CL (l/h)	25.5 (de 10.9-37.8) [6]	17.0 (de 11.7-24.9) [4]	30.7 (de 6.79-68.0) [14]	19.9 (de 6.25-37.9) [15]

$AUC$ =área bajo la curva,  $CL$ =depuración individual,  $C_{máx}$ =concentración máxima,  $N$ =normalizada,  $t_{1/2}$ =semivida.

<sup>a</sup> Se indica la normalización por dosis en mg como  $N_{d2}$  en todo el [Informe final de PK para el estudio PB-06-006](#).

Fuentes: [Informe final de PK para el estudio PB-06-006](#), Tablas de texto 7 y 8; y [Módulo 5, CSR PB-06-001](#), Tablas de texto 11 y 12

En general, los perfiles PK de taliglucerasa alfa en sujetos pediátricos y adultos son similares y apoyan el uso de taliglucerasa alfa tanto en sujetos adultos como pediátricos con GD.

#### **2.5.3.4. Influencia de factores intrínsecos y extrínsecos en la farmacocinética de la taliglucerasa alfa a través de los estudios**

No se realizó la evaluación de los factores intrínsecos y extrínsecos en los parámetros de PK para taliglucerasa alfa; no se estudió específicamente el deterioro renal y hepático. Los sujetos en el análisis de PK tenían una función hepática y renal normal.

No se realizó el análisis de farmacocinética poblacional de efectos covariables (p.ej., sexo y edad) en la farmacocinética de taliglucerasa alfa debido al pequeño tamaño de la muestra. Sin embargo, la evaluación de datos de PK disponibles no identificó ninguna diferencia de edad o sexo en la exposición a la taliglucerasa alfa.

#### **2.5.3.5. Prueba de anticuerpos antitaliglucerasa alfa**

En el [Estudio PB-06-001](#), se analizó el efecto del anticuerpo antitaliglucerasa alfa (ADA) sobre los parámetros de PK como una comparación de los parámetros del día 1 y semana 38 en cada sujeto según el estado de anticuerpo antimedicamento inducido por el tratamiento individual. Los datos sugieren que no hubo impacto del estado del anticuerpo antimedicamento en los parámetros de PK de taliglucerasa alfa.

En el [Estudio PB-06-006](#), las muestras de las pruebas de ADA se recolectaron el mismo día que las muestras de PK ([Informe del estudio PCL-13-002–Resultados de anticuerpos para PB-06-006](#)). Los 10 sujetos pediátricos que estaban incluidos en el análisis de PK de PB-06-006 para el Estudio PB-06-006 tenían resultados de ADA. La exposición PK y el estado de anticuerpos para los 10 sujetos se presentan en la [Tabla 3](#). Un sujeto (91-5009) resultó positivo para el anticuerpo IgG con un valor IgG de dilución de 1395 en la visita PK (31 de enero de 2013) ([Estudio PCL-13-002](#)). Los datos disponibles no sugieren que el estado de anticuerpo tenga impacto sobre la PK de la taliglucerasa alfa.

**Tabla 3. Estado del anticuerpo antitaliglucerasa alfa y parámetros de farmacocinética normalizada<sup>b</sup> a la dosis en sujetos pediátricos en PB-06-006**

Sujeto N. <sup>o</sup> <sup>a</sup>	Estado de anticuerpos antitaliglucerasa alfa	Dosis nominal (U/kg)	Dosis (mg)	N <sub>d2</sub> C <sub>máx</sub> (ng/ml)/ (mg)	N <sub>d2</sub> AUC <sub>0-t</sub> (ng•h/ml)/ (mg)	N <sub>d2</sub> AUC <sub>0-∞</sub> (ng•h/ml)/ (mg)
10-5002	Negativo	30	17.1	63.6	91.7	91.9
14-230	Negativo	30	34.3	26.7	41.1	41.3
30-231	Negativo	30	51.4	22.4	32.7	32.8
91-5008	Negativo	30	34.3	41.5	26.0	26.5
91-5009	Positivo	30	34.3	44.9	56.3	57.4
91-5011	Negativo	30	17.1	22.7	30.8	31.2
10-5001	Negativo	60	51.4	45.5	77.6	78.1
10-5007	Negativo	60	22.9	68.4	85.1	85.3
30-233	Negativo	60	80.0	34.4	53.2	53.4
91-5010	Negativo	60	40.0	38.0	39.8	40.1

AUC=área bajo la curva, C<sub>máx</sub>=concentración máxima, N=normalizada.

<sup>a</sup> Se excluyó al sujeto 14-229 del análisis del resumen de PK porque ella tenía 18 años al momento de la recolección de la muestra de PK.

<sup>b</sup> Se indica la normalización por dosis en mg como N<sub>d2</sub> en todo el Informe final de PK para el Estudio PB-06-006.

Fuentes: Informe final de PK para el Estudio PB-06-006 , lista de Tabla 5; y Estudio PCL-13-002– Resultados de anticuerpos para PB-06-006

Los detalles adicionales de ADA se proporcionan en la Sección 2.5.5.1.8.4.

#### 2.5.4. Descripción general de la eficacia

Se hace referencia al Módulo 2, Sección 2.7.3 de esta presentación.

Se ha presentado evidencia de la eficacia de la taliglucerasa alfa en la población pediátrica prevista (edades de 2 a 17 años). Se ha demostrado la eficacia de 30 U/kg y de 60 U/kg de taliglucerasa alfa en pacientes sin tratamiento previo en el Estudio PB-06-005 y la estabilidad clínica en pacientes con tratamiento previo con TRE que cambiaron de imiglucerasa a la misma dosis de taliglucerasa alfa en el Estudio PB-06-002. La magnitud de ambos efectos de taliglucerasa alfa de 30 U/kg y de 60 U/kg es importante clínicamente para mejorar el estado de la enfermedad. Los resultados de eficacia en niños son comparables con los de los adultos y no hay evidencia de que deba haber un ajuste de dosis en los niños.

##### 2.5.4.1. Programa de desarrollo clínico pediátrico: eficacia

El programa de desarrollo pediátrico de taliglucerasa incluyó a 11 sujetos sin tratamiento previo con TRE en el Estudio PB-06-005. Estos sujetos tenían un diagnóstico de GD con actividad de leucocitos β-glucosidasa ácida ≤30% de la media del rango de referencia para sujetos sanos. Se excluyeron los sujetos con características neuronopáticas complejas que no fueran la parálisis oculomotora de la mirada de larga duración. Dos pacientes tienen GD tipo 3C: el paciente 10-5003 presentó en el examen físico apraxia oculomotora (parálisis de la

mirada horizontal supranuclear) y opistótonos leve; el paciente 10-5002 expresó en el examen físico una parálisis de la mirada horizontal supranuclear y opistótonos leve. Además, se incluyeron 5 sujetos pediátricos con tratamientos previos con TRE en el estudio PB-06-002. Uno de estos pacientes (92-232) tenía homocigosidad L444p pero no se determinó que tuviera signos o síntomas de GD neuronopática en este momento. Estos 16 sujetos pediátricos reflejan la población prevista de tratamiento.

Mientras que el criterio de valoración primario en el estudio fundamental de adultos se cambió en el volumen del bazo, el criterio de valoración primario en el estudio fundamental pediátrico se cambió en la hemoglobina principalmente por las posibles dificultades para obtener imagen por resonancia magnética (IRM) en niños y complicaciones para evaluar los cambios en el volumen de los órganos por el crecimiento normal. Sin embargo, todas las evaluaciones de eficacia principales (volumen del bazo, volumen hepático, hemoglobina y plaquetas) se evaluaron tanto en sujetos adultos como pediátricos. Tanto la duración del estudio pediátrico (1 año) como las dosis examinadas (30 y 60 U/kg) son comparables directamente con estos estudios adultos.

Se realizó el estudio y el análisis de datos como se describe en el protocolo y no hubo desviaciones del protocolo que comprometieran la integridad de los datos. Varios análisis *post-hoc* (que se describen a continuación) respaldan este análisis definido por el protocolo.

#### **2.5.4.2. Resultados de eficacia pediátrica**

##### **2.5.4.2.1. Eficacia en sujetos sin tratamiento previo con TRE (Estudio PB-06-005)**

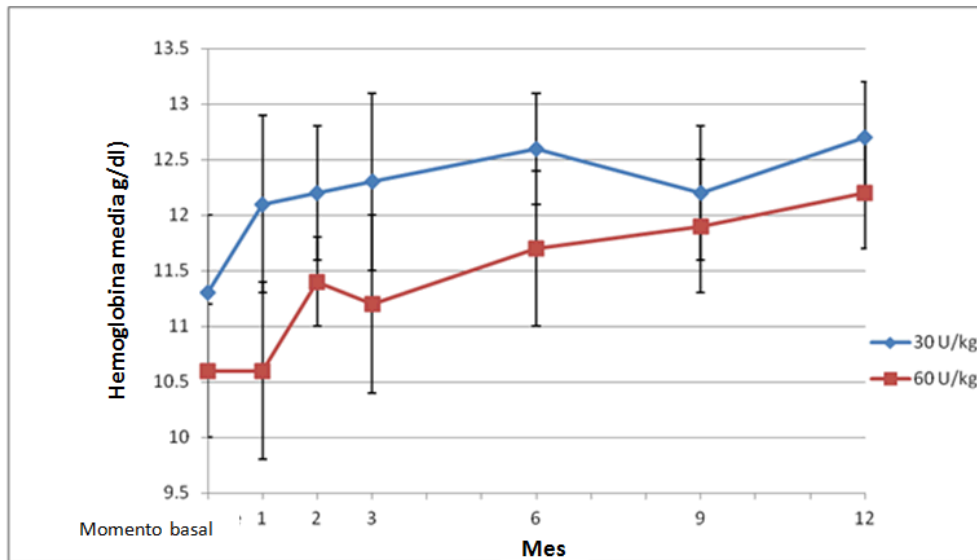
###### **2.5.4.2.1.1. Variable de eficacia primaria: cambio en hemoglobina (Estudio PB-06-005)**

Los valores de hemoglobina media aparecen en la [Tabla 4](#) y los valores medios de hemoglobina durante el curso del estudio aparecen en la [Figura 2](#). Se observó una diferencia entre los grupos de dosis al momento basal. Los cambios de porcentajes desde el momento basal en el rango medio, mediano (variable primaria) e intercuartil (variable primaria), que están detallados en la [Tabla 5](#), muestran una mejoría estable durante el estudio en ambos grupos de dosis. Al final del estudio (mes 12), se observó un aumento desde el momento basal en la hemoglobina tanto para el grupo de 30 unidades/kg (13.8%) como para el de 60 unidades/kg (15.8%).

**Tabla 4. Hemoglobina media (g/dl) en el Estudio PB-06-005**

Estadística	Taliglucerasa alfa 30 unidades/kg	Taliglucerasa alfa 60 unidades/kg	General
<b>Momento basal (día 1)</b>			
N.º de sujetos	6	5	11
Media (EE)	11.3 (0.7)	10.6 (0.6)	11.0 (0.5)
Mediana	11.5	11.1	11.3
Rango	8 a 13	9 a 12	8 a 13
<b>Mes 1</b>			
N.º de sujetos	6	5	11
Media (EE)	12.1 (0.8)	10.6 (0.8)	11.4 (0.6)
Mediana	12.5	10.5	11.7
Rango	9 a 14	8 a 13	8 a 14
<b>Mes 2</b>			
N.º de sujetos	6	4*	10
Media (EE)	12.2 (0.6)	11.4 (0.4)	11.9 (0.4)
Mediana	12.6	11.5	12.0
Rango	10 a 14	10 a 12	10 a 14
<b>Mes 3</b>			
N.º de sujetos	6	5	11
Media (EE)	12.3 (0.8)	11.2 (0.8)	11.8 (0.6)
Mediana	12.1	11.0	11.7
Rango	10 a 15	9 a 14	9 a 15
<b>Mes 6</b>			
N.º de sujetos	6	5	11
Media (EE)	12.6 (0.5)	11.7 (0.7)	12.2 (0.4)
Mediana	12.8	11.1	12.3
Rango	11 a 14	10-14	10 a 14
<b>Mes 9</b>			
N.º de sujetos	6	5	11
Media (EE)	12.2 (0.6)	11.9 (0.6)	12.1 (0.4)
Mediana	12.6	11.3	12.4
Rango	10 a 14	11 a 14	10 a 14
<b>Mes 12</b>			
N.º de sujetos	6	5	11
Media (EE)	12.7 (0.5)	12.2 (0.5)	12.5 (0.3)
Mediana	12.6	11.7	11.9
Rango	11 a 14	11 a 14	11 a 14
Fuente: PB-06-005 CSR lista de Tabla 3			
*El sujeto 10-5007 no se presentó a la visita 5 (mes 2) y no se imputó información faltante para este sujeto.			
EE=error estándar			

**Figura 2. Hemoglobina media con el tiempo en el estudio PB-06-005\***



Fuente: PB-06-005 CSR lista de Tabla 3

\*El sujeto 10-5007 no se presentó a la visita 5 (mes 2) y no se imputó información faltante para este sujeto. Las barras de errores son los errores estándares.

**Tabla 5. Cambio del porcentaje desde el momento basal en Hemoglobina en el Estudio PB-06-005**

Grupo		Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12
30 U/kg	N.º de sujetos	6	6	6	6	6	6
	Media (EE)	7.8 (4.0)	8.5 (3.4)	9.2 (4.3)	13.0 (4.9)	9.3 (4.1)	13.8 (5.9)
	Mediana (Rango)	10.6 (-10 a 18)	10.0 (-6 a 17)	10.5 (-3 a 23)	9.6 (2 a 28)	7.8 (-4 a 23)	12.2 (-2 a 37)
	Rango intercuartil	8.5	12.1	19.5	24.3	13.9	20.6
60 U/kg	N.º de sujetos	5	4*	5	5	5	5
	Media (EE)	-0.1 (4.1)	4.7 (3.3)	5.6 (3.3)	10.5 (4.8)	13.1 (3.5)	15.8 (3.7)
	Mediana (Rango)	3.5 (-13 a 10)	2.2 (0 a 14)	3.5 (-1 a 15)	13.8 (-7 a 21)	14.2 (1 a 23)	14.2 (5 a 26)
	Rango intercuartil	10.3	8.5	12.9	7.6	3.2	10.4
Agrupación	N.º de sujetos	11	10*	11	11	11	11
	Media (EE)	4.2 (3.0)	7.0 (2.4)	7.6 (2.7)	11.9 (3.3)	11.0 (2.7)	14.7 (3.5)
	Mediana (Rango)	4.9 (-13 a 18)	6.8 (-6 a 17)	8.8 (-3 a 23)	13.8 (-7 a 28)	12.2 (-4 a 23)	14.2 (-2 a 37)
	Rango intercuartil	17.6	13.4	15.7	18.4	13.9	16.9

Fuente: PB-06-005 CSR lista de Tabla 3

\*El sujeto 10-5007 no se presentó a la visita 5 (mes 2) y no se imputó información faltante para este sujeto. BL= momento basal; EE= error estándar; U=unidad

### **Respuesta en sujetos anémicos al momento basal**

Ocho sujetos (4 por grupo) cumplieron con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2008) para la anemia en el momento basal. Se observó un aumento medio desde el momento basal en la hemoglobina al final del estudio para sujetos anémicos al momento basal en los grupos de tratamiento de 30 unidades/kg (19.4%) y 60 unidades/kg (16.9%). Al final del estudio, 2 sujetos (10-5003, 91-5011) en el grupo de 30 unidades/kg seguían anémicos, aunque ambos presentaban una mejoría en el nivel de hemoglobina desde el momento basal. Ninguno de los sujetos en el tratamiento con 60 unidades/kg de taliglucerasa alfa estaba anémico al final del estudio (PB-06-005 CSR, Sección 11.4.1.1.1).

Se ofrecen detalles adicionales en PB-06-005 CSR, Sección 11.4.1.1.1.

#### **2.5.4.2.1.2. Cambio en plaquetas (Estudio PB-06-005)**

Los cambios del momento basal en el mes 12 en conteos de plaquetas medios se encuentran en la Tabla 6. Los resultados fueron muy variables entre los sujetos individuales; sin embargo, se observaron aumentos medios importantes clínicamente desde el momento basal en el conteo de plaquetas en el mes 12 tanto para el grupo de 30 unidades/kg (45,500/mm<sup>3</sup>, 30.9%) como para el grupo de 60 unidades/kg (72,600/mm<sup>3</sup>; 73.7%) (PB-06-005 CSR lista de Tabla 8).

**Tabla 6. Conteo de plaquetas medio y cambio desde el momento basal en el Estudio PB-06-005**

Conteo de plaquetas (/mm <sup>3</sup> )/ Punto temporal		Taliglucerasa alfa		General N=11
		30 u/kg N=6	60 u/kg N=5	
Momento basal (día 1)	Media (EE)	162,667 (29,328)	99,600 (19,185)	134,000 (20,003)
	Mediana	158,500	80,000	116,000
	Rango	66,000 a 273,000	76,000 a 176,000	66,000 a 273,000
Mes 12	Media (EE)	208,167 (37,047)	172,200 (39,932)	191,818 (26,388)
	Mediana	214,500	131,000	214,000
	Rango	80,000 a 324,000	88,000 a 308,000	80,000 a 324,000
Cambio desde el momento basal hasta el mes 12	Media (EE)	45,500 (21,590)	72,600 (26,474)	57,818 (16,515)
	Mediana	28,000	51,000	43,000
	Rango	-12,000 a 120,000	1000 a 136,000	-12,000 a 136,000
Porcentaje del cambio desde el momento basal hasta el mes 12	Media (EE)	30.9 (14.3)	73.7 (27.7)	50.3 (15.5)
	Mediana	22.8	63.8	56.6
	Rango	-8 a 85	1 a 172	-8 a 172

Fuente: PB-06-005 CSR lista de Tabla 8

N= número; EE= error estándar; U= unidad



### 2.5.4.2.1.2.1. Respuesta en sujetos trombocitopénicos al momento basal

Dos sujetos en el grupo de 30 unidades/kg y 4 en el grupo de 60 unidades/kg estaban trombocitopénicos al momento basal ( $\leq 120,000/\text{mm}^3$ ). Los aumentos medios en los conteos de plaquetas al final del estudio fueron de  $56,500/\text{mm}^3$  (53.3%) en el grupo de tratamiento de 30 unidades/kg y  $57,750/\text{mm}^3$  (73.4%) en el de 60 unidades/kg para los sujetos trombocitopénicos al momento basal (PB-06-005 CSR Tabla estadística 14.2.2.3.1).

Se ofrece información adicional en PB-06-005 CSR, Sección 11.4.6.

### 2.5.4.2.1.3. Volumen de los órganos (Estudio PB-06-005)

Los volúmenes tanto del bazo como del hígado se determinaron al momento basal y al final del estudio. Para explicar el crecimiento del cuerpo y su efecto en el volumen de los órganos, los resultados se informaron tanto como volumen real y como múltiplos de la normal.

#### 2.5.4.2.1.3.1. Volumen del bazo (Estudio PB-06-005)

El volumen del bazo medio (ml) y el cambio desde el momento basal del volumen del bazo (ml) se muestran en la Tabla 7. Se observó en el mes 12 una reducción en el volumen del bazo desde el momento basal tanto para el grupo de tratamiento de 30 unidades/kg (reducción absoluta media, 407 ml [28.6%]) como para el de 60 unidades/kg (reducción absoluta media, 499 ml [41.1%]) (PB-06-005 CSR lista de Tabla 6).

**Tabla 7. Volumen medio del bazo (ml) y cambio desde el momento basal del volumen del bazo (ml) en el Estudio PB-06-005**

		30 U/kg Taliglucerasa alfa N=6	60 U/kg Taliglucerasa alfa N=5	General N=11
Momento basal (visita de selección)	Media (EE)	1218.0 (260.6)	1023.0 (336.9)	1130.0 (200.3)
	Mediana	1309	823.7	1086
	Rango	240 a 2062	325 a 1996	240 a 2062
Mes 12	Media (EE)	811.6 (167.2)	524.0 (125.7)	680.9 (112.0)
	Mediana	906.3	569.6	738.0
	Rango	222 a 1194	217 a 798	217 a 1194
Cambio desde el momento basal hasta el mes 12	Media (EE)	-407 (152.2)	-499 (220.6)	-449 (124.0)
	Mediana	-362	-254	-338
	Rango	-874 a -12	-1210 a -106	-1210 a -12
Porcentaje del cambio desde el momento basal hasta el mes 12	Media (EE)	-28.6 (8.8)	-41.1 (6.2)	-34.2 (5.6)
	Mediana	-32.2	-33.3	-33.3
	Rango	-52 a -1	-61 a -30	-61 a -1

Fuente: PB-06-005 CSR lista de Tabla 6

N= número; EE= error estándar; U= unidad

El volumen medio del bazo y el cambio medio desde el momento basal en el volumen del bazo expresado en múltiplos de la normal (MN) aparecen en la Tabla 8. El volumen medio del bazo en sujetos en tratamiento con 30 unidades/kg disminuyó de 22.2 MN al momento

basal a 14.0 MN en el mes 12 (reducción absoluta media, 8.2 MN [34.1%]). El volumen del bazo medio en sujetos en tratamiento con 60 unidades/kg disminuyó de 29.4 MN al momento basal a 12.9 MN en el mes 12 (reducción absoluta media, 16.5 MN [48.5%]) (PB-06-005 CSR lista de Tabla 7). Se ofrece información adicional, como los gráficos de los datos de los sujetos individuales, en PB-06-005 CSR, Sección 11.4.1.2.2.

**Tabla 8. Múltiplos de la normal\*: volumen medio del bazo y cambio desde el momento basal del volumen del bazo en el Estudio PB-06-005**

		30 U/kg Taliglucerasa alfa N=6	60 U/kg Taliglucerasa alfa N=5	General N=11
Momento basal (visita de selección)	Media (EE)	22.2 (5.0)	29.4 (10.8)	25.5 (5.4)
	Mediana	20.5	18.4	18.4
	Rango	9.0 a 41.2	10.0 a 69.3	9.0 a 69.3
Mes 12	Media (EE)	14.0 (3.5)	12.9 (3.2)	13.5 (2.3)
	Mediana	12.9	11.0	12.0
	Rango	6.6 a 30.2	6.2 a 24.6	6.2 a 30.2
Cambio desde el momento basal hasta el mes 12	Media (EE)	-8.2 (2.6)	-16.5 (7.7)	-12.0 (3.8)
	Mediana	-9.2	-7.4	-7.4
	Rango	-16.3 a 0.2	-44.7 a -3.7	-44.7 a 0.2
Porcentaje del cambio desde el momento basal hasta el mes 12	Media (EE)	-34.1 (9.3)	-48.5 (5.5)	-40.6 (5.8)
	Mediana	-37.2	-41.3	-41.3
	Rango	-57.6 a 1.5	-64.5 a -37.5	-64.5 a 1.5

Fuente: PB-06-005 CSR en la Tabla de texto 7

\*El volumen normal del bazo se define como 2 ml/kg × peso corporal en kg.

N= número; EE= error estándar; U= unidad

#### 2.5.4.2.1.3.2. Volumen hepático del Estudio PB-06-005

El volumen hepático medio (ml) y el cambio desde el momento basal del volumen hepático (ml) aparecen en la Tabla 9. Se observó en el mes 12 una reducción en el volumen hepático desde el momento basal tanto para el grupo de tratamiento de 30 unidades/kg de taliglucerasa alfa (reducción absoluta media, 98.7 ml [6.3%]) como para el de 60 unidades/kg (reducción absoluta media, 143 ml [14.0%]) (PB-06-005 CSR lista de Tabla 6).

**Tabla 9. Volumen hepático medio (ml) y cambio desde el momento basal del volumen hepático (ml) en el Estudio PB-06-005**

		<b>30 u/kg Taliglucerasa alfa N=6</b>	<b>60 u/kg Taliglucerasa alfa N=5</b>	<b>General N=11</b>
Momento basal (visita de selección)	Media (EE)	1214.0 (173.4)	991.7 (134.7)	1113.0 (112.8)
	Mediana	1257	1090	1223
	Rango	475 a 1750	612 a 1295	475 a 1750
Mes 12	Media (EE)	1116.0 (149.8)	849.1 (121.6)	994.5 (102.8)
	Mediana	1121	800.7	1026
	Rango	525 a 1642	584 a 1219	525 a 1642
Cambio desde el momento basal hasta el mes 12	Media (EE)	-98.7 (30.6)	-143 (46.0)	-119 (26.2)
	Mediana	-120	-124	-124
	Rango	-150 a 50	-289 a -28	-289 a 50
Porcentaje del cambio desde el momento basal hasta el mes 12	Media (EE)	-6.3 (3.5)	-14.0 (4.0)	-9.8 (2.8)
	Mediana	-10.2	-16.1	-10.2
	Rango	-12 a 11	-27 a -5	-27 a 11

Fuente: PB-06-005 CSR lista de Tabla 6

N= número; EE= error estándar; U= unidad

El volumen hepático medio y el cambio medio desde el momento basal en el volumen hepático expresado en múltiplos de la normal (MN) se muestran en la [Tabla 10](#). El volumen hepático medio en sujetos en tratamiento con 30 unidades/kg disminuyó de 1.8 MN al momento basal a 1.5 MN en el mes 12 (reducción absoluta media, 0.3 MN [14.5%]). El volumen hepático medio en sujetos en tratamiento con 60 unidades/kg disminuyó de 2.2 MN al momento basal a 1.7 MN en el mes 12 (reducción absoluta media, 0.6% MN [25.0%]) ([PB-06-005 CSR lista de Tabla 7](#)). Se ofrece información adicional, como los gráficos de los datos de los sujetos individuales, en [PB-06-005 CSR, Sección 11.4.1.2.2](#).

**Tabla 10. Múltiplos de la normal\*: volumen hepático medio y cambio desde el momento basal del volumen hepático en el Estudio PB-06-005**

		<b>30 u/kg Taliglucerasa alfa N=6</b>	<b>60 u/kg Taliglucerasa alfa N=5</b>	<b>General N=11</b>
Momento basal (visita de selección)	Media (EE)	1.8 (0.2)	2.2 (0.2)	2.0 (0.2)
	Mediana	1.8	2.1	1.9
	Rango	1.1 a 2.7	1.8 a 3.0	1.1 a 3.0
Mes 12	Media (EE)	1.5 (0.2)	1.7 (0.1)	1.6 (0.1)
	Mediana	1.5	1.6	1.5
	Rango	1.0 a 2.3	1.4 a 2.0	1.0 a 2.3
Cambio desde el momento basal hasta el mes 12	Media (EE)	-0.3 (0.1)	-0.6 (0.1)	-0.4 (0.1)
	Mediana	-0.3	-0.4	-0.4
	Rango	-0.5 a -0.1	-1.0 a -0.4	-1.0 a -0.1
Porcentaje del cambio desde el momento basal hasta el mes 12	Media (EE)	-14.5 (2.6)	-25.0 (3.0)	-19.2 (2.5)
	Mediana	-15.7	-22.0	-20.1
	Rango	-21.6 a -5.6	-33.9 a -18.9	-33.9 a -5.6

Fuente: PB-06-005 CSR en la [Tabla de texto 7](#)

\*El volumen hepático normal se define como 25 ml/kg × peso corporal en kg.

N= número; EE= error estándar; U= unidad

#### 2.5.4.2.1.4. Marcadores biológicos (Estudio PB-06-005)

Se monitoreó la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento mediante la medición de la quitotriosidasa y de PARC/CCL18 antes de administrar el medicamento de estudio y en los meses 3, 6, 9 y 12. Las medias de ambas mediciones indican una respuesta estable al tratamiento durante los 12 meses del estudio general.

##### 2.5.4.2.1.4.1. Quitotriosidasa (Estudio PB-06-005)

Los niveles medios de actividad de la quitotriosidasa (nmol/ml/h) se muestran en la [Tabla 11](#). Los cambios desde el momento basal en los niveles de actividad de la quitotriosidasa (nmol/ml/h) se muestran en la [Tabla 12](#). Se observó una reducción en el nivel de actividad medio de la quitotriosidasa en cada medición trimestral hasta el mes 12 tanto para el grupo de taliglucerasa alfa de 30 unidades/kg (reducción media al momento basal hasta el mes 12: 13,210 nmol/ml/h [58.5%]) como para el grupo de 60 unidades/kg (reducción media al momento basal hasta el mes 12: 20,528 nmol/ml/h [66.1%]), lo que indica una respuesta temprana y progresiva al tratamiento durante los 12 meses del estudio ([PB-06-005 CSR en la Tabla de texto 4](#)).

**Tabla 11. Niveles de actividad de quitotriosidasa media (nmol/ml/h) en el estudio PB-06-005**

		<b>30 u/kg Taliglucerasa alfa N=6</b>	<b>60 u/kg Taliglucerasa alfa N=5</b>	<b>General N=11</b>
N.º de sujetos		6	4*	10
Momento basal (día 1)	Media (EE)	24,820 (7308.3)	34,961 (11,040)	28,876 (6066.1)
	Mediana	24,720	30,623	24,720
	Rango	3598 a 49,733	15,420 a 63,179	3598 a 63,179
Mes 3	Media (EE)	19,392 (6532.6)	25,904 (10,635)	21,997 (5517.0)
	Mediana	20,995	20,488	20,995
	Rango	1605 a 44,422	7749 a 54,891	1605 a 54,891
Mes 6	Media (EE)	14,739 (5414.2)	20,586 (9580.6)	17,078 (4787.6)
	Mediana	15,284	16,532	15,284
	Rango	1109 a 37,481	2643 a 46,639	1109 a 46,639
Mes 9	Media (EE)	12,589 (5078.9)	17,301 (8524.7)	14,473 (4345.1)
	Mediana	11,616	13,151	11,616
	Rango	1016 a 35,178	1884 a 41,018	1016 a 41,018
Mes 12	Media (EE)	11,610 (4864.8)	14,433 (7267.1)	12,739 (3891.4)
	Mediana	9187.5	10,991	9187.5
	Rango	1153 a 33,802	1056 a 34,695	1056 a 34,695

Fuente: PB-06-005 CSR lista de Tabla 4

\*El sujeto 91-5010 presenta deficiencia de quitotriosidasa y se excluyó de estos análisis de datos.

N= número; EE= error estándar; U= unidad

**Tabla 12. Cambio desde el momento basal (día 1) en los niveles de actividad medio de quitotriosidasa (nmol/ml/h) en el Estudio PB-06-005**

		<b>30 u/kg Taliglucerasa alfa N=6</b>	<b>60 u/kg Taliglucerasa alfa N=5</b>	<b>General N=11</b>
N.º de sujetos		6	4*	10
Mes 3	Media (EE)	-5428 (1719.4)	-9057 (1410.0)	-6880 (1265.6)
	Mediana	-4885	-7980	-6345
	Rango	-13,354 a -1813	-13,219 a -7051	-13,354 a -1813
Mes 6	Media (EE)	-10,081 (2829.9)	-14,375 (2295.7)	-11,799 (1965.6)
	Mediana	-9436	-14,659	-12,032
	Rango	-21,900 a -2489	-19,375 a -8807	-21,900 a -2489
Mes 9	Media (EE)	-12,231 (3449.5)	-17,660 (3283.6)	-14,403 (2487.9)
	Mediana	-11,994	-17,849	-14,046
	Rango	-26,025 a -2582	-24,256, -10,688	-26,025 a -2582
Mes 12	Media (EE)	-13,210 (4005.6)	-20,528 (4357.7)	-16,137 (3051.0)
	Mediana	-12,828	-20,951	-15,148
	Rango	-29,260 a -2445	-28,484 a -11,727	-29,260 a -2445

Fuente: [PB-06-005 CSR lista de Tabla 4](#)

\*El sujeto 91-5010 presenta deficiencia de quitotriosidasa y se excluyó de estos análisis de datos.

N= número; EE= error estándar; U= unidad

#### **2.5.4.2.1.4.2. Estudio PB-06-005 PARC/CCL18 (Estudio PB-06-005)**

Los niveles medios de PARC/CCL18 (ng/ml) se muestran en la [Tabla 13](#). Los cambios desde el momento basal en los niveles de PARC/CCL18 (ng/ml) aparecen en la [Tabla 14](#). Se observó una reducción en los niveles de PARC/CCL18 hasta el mes 12 tanto para el grupo de taliglucerasa alfa de 30 unidades/kg (reducción media desde el momento basal hasta el mes 12: 498.2 [50.6%]) como para el grupo de 60 unidades/kg (reducción media desde el momento basal hasta el mes 12: 637.0 [52.6%]), lo que indica una respuesta temprana y progresiva durante los 12 meses del estudio ([PB-06-005 CSR en la Tabla de texto 5](#)).

**Tabla 13. Niveles de PARC/CCL18 medios (ng/ml) en el Estudio PB-06-005**

		<b>30 u/kg Taliglucerasa alfa N=6</b>	<b>60 u/kg Taliglucerasa alfa N=5</b>	<b>General N=11</b>
Momento basal (día 1)	Media (EE)	1139.3 (319.0)	1339.4 (276.3)	1230.3 (206.5)
	Mediana	1160.5	1239.0	1239.0
	Rango	283 a 2336	611 a 2230	283 a 2336
Mes 3	Media (EE)	851.8 (285.5)	1120.0 (264.7)	973.7 (191.7)
	Mediana	779.5	941.0	941.0
	Rango	161 a 2012	439 a 1791	161 a 2012
Mes 6	Media (EE)	683.5 (245.9)	912.0 (281.9)	787.4 (179.6)
	Mediana	594.0	734.0	734.0
	Rango	141 a 1752	184 a 1770	141 a 1770
Mes 9	Media (EE)	630.8 (244.8)	784.4 (237.1)	700.6 (164.8)
	Mediana	506.5	604.0	604.0
	Rango	137 a 1752	153 a 1414	137 a 1752
Mes 12	Media (EE)	641.2 (284.9)	702.4 (222.9)	669.0 (176.8)
	Mediana	398.5	538.0	521.0
	Rango	132 a 1978	120 a 1331	120 a 1978

Fuente: PB-06-005 CSR lista de Tabla 5

N= número; EE= error estándar; U= unidad

**Tabla 14. Cambio desde el momento basal (día 1) en los niveles de PARC/CCL18 (ng/ml) en el Estudio PB-06-005**

		<b>30 u/kg Taliglucerasa alfa N=6</b>	<b>60 u/kg Taliglucerasa alfa N=5</b>	<b>General N=11</b>
Mes 3	Media (EE)	-287.5 (66.3)	-219.4 (116.5)	-256.5 (61.5)
	Mediana	-270.0	-252.0	-252.0
	Rango	-570 a -89	-548 a 173	-570 a 173
Mes 6	Media (EE)	-455.8 (98.7)	-427.4 (170.0)	-442.9 (89.0)
	Mediana	-507.0	-444.0	-467.0
	Rango	-785 a -142	-913 a 152	-913 a 152
Mes 9	Media (EE)	-508.5 (118.7)	-555.0 (127.1)	-529.6 (82.6)
	Mediana	-545.5	-498.0	-507.0
	Rango	-920 a -146	-980 a -204	-980 a -146
Mes 12	Media (EE)	-498.2 (133.5)	-637.0 (141.1)	-561.3 (94.6)
	Mediana	-494.5	-573.0	-573.0
	Rango	-1012 a -151	-1133 a -287	-1133 a -151

Fuente: PB-06-005 CSR lista de Tabla 5

N= número; EE= error estándar; U= unidad

#### 2.5.4.2.1.5. Otras medidas de eficacia (Estudio PB-06-005)

Se examinó un número de variables exploratorias como medidas de eficacia, entre ellas el crecimiento (altura y peso), la etapa del desarrollo púber (Tanner), la edad y la densidad ósea y la calidad de vida.

Durante el ensayo con taliglucerasa alfa, se observó una mejoría en las variables de eficacia exploratorias.

- Se observó un aumento en altura y peso al final del estudio en todos los sujetos con muchos niños, lo que demuestra el crecimiento “de alcance”. El aumento medio en la altura, la velocidad de altura y el peso fue mayor en el grupo de tratamiento de 60 unidades/kg que en el de 30 unidades/kg (Tabla 15).

**Tabla 15. Cambio en la altura, la velocidad de la altura y peso al final del estudio en el estudio PB-06-005**

Grupo de dosis	Aumento porcentual medio en la altura	Velocidad de la altura media (cm/año)	Aumento porcentual medio en el peso
30 U/kg	4.2	5.1	9.6
60 U/kg	7.6	8.0	14.7

Fuente: [PB-06-005 CSR Tablas 14.2.2.4 y 14.2.2.4.1](#)

U= unidad

- Los resultados de la etapa de pubertad mostraron que, en general, los sujetos con estado puberal no presentaron cambios durante los 12 meses de tratamiento, lo que es coherente con lo que se espera en esta edad.
- La edad ósea al momento basal estaba retrasada relativamente con la edad cronológica en 10 de los 11 sujetos. De los 9 sujetos con datos evaluables al final del estudio, 4 mostraron aproximadamente 1 año de avance en la edad ósea, 4 mostraron de 1.5 a 1.75 años de avance y 1 mostró 4 años de avance ([PB-06-005 Tabla estadística 14.2.2.6, Sección 14.2](#)). Se presentan los datos de edad ósea para sujetos individuales en [PB-06-005 Lista de datos 18-Apéndice 16.2](#).
- Los puntajes Z de densidad mineral ósea al final del estudio demostraron una pequeña disminución media tanto en la columna lumbar como en el cuello femoral para los grupos de dosis de 30 unidades/kg de taliglucerasa alfa (columna lumbar, -0.20; cuello femoral, -0.30) y un pequeño aumento en los grupos de dosis de 60 unidades/kg de taliglucerasa alfa tanto en la columna lumbar (+0.27) como en el cuello femoral (+0.20) ([PB-06-005 Tabla estadística 14.2.2.7, Sección 14.2](#)).
- En comparación con la evaluación al momento basal, los puntajes del Child Health Questionnaire™ (Cuestionario sobre salud infantil) al final del estudio para la evaluación de la calidad de vida mostraron que la mayoría de los padres/tutores puntuaban la salud general de sus niños como muy buena o excelente; y consideraban que su niño se encontraba más saludable al final del estudio que el año anterior. Además, los padres/tutores tenían menos preocupaciones o malestares emocionales sobre la salud



física de sus niños y tenían menos limitaciones sobre su tiempo debido a la salud física de sus niños en las últimas 4 semanas (PB-06-005 Tabla estadística 14.2.2.8.1, Sección 14.2).

#### 2.5.4.2.2. Eficacia en sujetos pediátricos con tratamiento previo con TRE (PB-06-002)

Se mantuvieron estables la hemoglobina, el conteo de plaquetas, el volumen del bazo, el volumen hepático, la actividad de la quitotriosidasa y el CCL18 en los 5 niños que completaron los 9 meses del tratamiento con taliglucerasa alfa en el Estudio PB-06-002 (Tabla 16).

**Tabla 16. Resumen de los resultados de eficacia para PB-06-002 en sujetos pediátricos**

Parámetro	14-229	14-230	30-231	30-233	92-232
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>					
Momento basal*	14.3	14.4	14.2	13.0	13.8
Mes 9	12.5	14.3	15.2	15.0	12.5
<b>Conteo de plaquetas (mm<sup>3</sup>)*</b>					
Momento basal*	155,000	168,000	161,000	136,000	123,000
Mes 9	200,000	200,000	169,000	203,000	115,000
<b>Volumen del bazo (ml)</b>					
Momento basal (día 1)	152.08	177.31	378.23	533.70	323.57
Mes 9	160.86	202.09	328.97	433.06	256.44
<b>Volumen hepático (ml)</b>					
Momento basal (día 1)	1105.53	1242.50	1642.66	1910.96	826.57
Mes 9	1039.58	1305.13	1828.49	1989.12	804.51
<b>Quitotriosidasa (nmol/ml•h)</b>					
Momento basal (día 1)	111	287	17,148	20,005	2183
Mes 9	254	597	12,895	15,296	1307
<b>PARC/CCL18(ng/ml)</b>					
Momento basal (día 1)	30	31	586	701	184
Mes 9	32	48	444	414	150

\*El valor basal para los parámetros hematológicos se define como la media de la visita de selección y de las evaluaciones de la estabilidad.

Fuente: PB-06-002 CSR: Conteos de hemoglobina y plaquetas-Lista de datos 10; Hígado y bazo-Lista de datos 27; Quitotriosidasa-Lista de datos 11.3; y PARC/CCL18-Lista de datos 11.4

##### 2.5.4.2.2.1. Cambio en hemoglobina (Estudio PB-06-002)

La Tabla 17 y la Figura 3 muestran los valores de hemoglobina medios durante el estudio. La Tabla 18 muestra el cambio porcentual en la hemoglobina desde el momento basal durante el estudio. Los valores de hemoglobina se mantuvieron estables durante los 9 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa (PB-06-002 Tabla estadística 11.1.1). Ningún sujeto cumplía con la definición predefinida de deterioro clínico (PB-06-002 Tabla estadística 11.2.1).

**Tabla 17. Valores medios de hemoglobina (g/dl) en el Estudio PB-06-002**

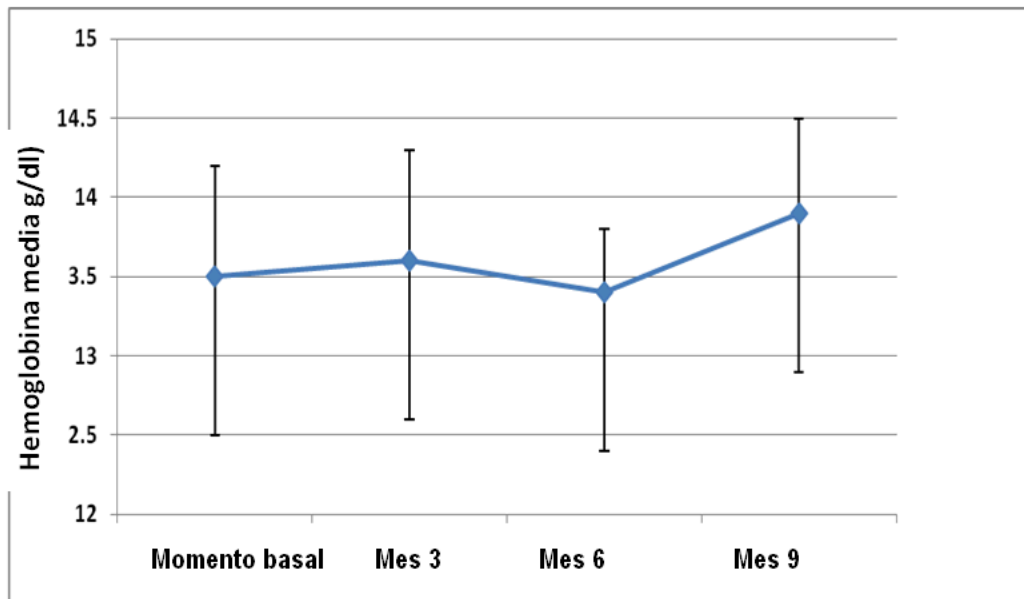
	Momento basal*	Mes 3	Mes 6	Mes 9
N.º de sujetos	5	5	5	5
Media (EE)	13.5 (0.2)	13.6 (0.7)	13.4 (0.4)	13.9 (0.6)
Mediana	13.4	13.8	13.7	14.3
Rango	13 a 14	11 a 16	12 a 14	13 a 15

Fuente: PB-06-002 Tabla estadística 11.1.1

\*El valor basal para los parámetros hematológicos se define como la media de la visita de selección y de las evaluaciones de la estabilidad.

EE=error estándar

**Figura 3. Hemoglobina media con el tiempo en el Estudio PB-06-002**



Fuente: PB-06-002 Tabla estadística 11.1.1

Las barras de errores son los errores estándares.

**Tabla 18. Cambio del porcentaje desde el momento basal\* en hemoglobina (g/dl) en el Estudio PB-06-002**

	Mes 3	Mes 6	Mes 9
N.º de sujetos	5	5	5
Media (EE)	0.8 (3.7)	-0.6 (3.0)	3.3 (4.8)
Mediana	2.9	-2.1	0.7
Rango	-13 a 10	-7 a 7	-9 a 15

Fuente: PB-06-002 Tabla estadística 11.1.1

\*El valor basal para los parámetros hematológicos se define como la media de la visita de selección y de las evaluaciones de la estabilidad.

EE=error estándar

Los niveles de hemoglobina se mantuvieron estables tanto en los sujetos adultos como en los pediátricos después del cambio desde imiglucerasa a taliglucerasa alfa. Para comparar, el cambio porcentual medio en los niveles hematológicos desde el momento basal hasta el mes 9 fue de -1.8% para sujetos adultos y de +3.3% para sujetos pediátricos ([PB-06-002 Tabla estadística 11.1.1](#)).

#### **2.5.4.2.2.2. Cambio en plaquetas (Estudio PB-06-002)**

Los conteos de plaquetas en los sujetos pediátricos y adultos son estables después de 9 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa después del cambio desde imiglucerasa. Para comparar, el cambio porcentual medio en los conteos de plaquetas desde el momento basal hasta el mes 9 era -1.5% para sujetos adultos y de +11.7% para sujetos pediátricos ([PB-06-002 Tabla estadística 10.1.1](#)).

#### **2.5.4.2.2.3. Volumen de los órganos (Estudio PB-06-002)**

Los volúmenes tanto del bazo como del hígado se determinaron al momento basal y al final del estudio. Para considerar el crecimiento del cuerpo y su efecto en el volumen de los órganos, los resultados se informaron tanto como volumen real (ml) y como múltiplos de la normal (MN).

##### **2.5.4.2.2.3.1. Volumen del bazo (Estudio PB-06-002)**

El volumen medio del bazo para los sujetos pediátricos era de 313.0 ml al momento basal y de 276.3 ml en el mes 9 ([PB-06-002 Tabla estadística 12.1.1](#)). Ningún sujeto cumplió con la definición predefinida de deterioro clínico ([PB-06-002 Tabla estadística 12.2.1](#)). El volumen medio del bazo expresado como múltiplos de la normal (MN) disminuyó de 4.1 MN al momento basal a 3.3 MN en el mes 9 con un porcentaje de cambio medio desde el momento basal de -12.4 MN en el mes 9 ([PB-06-002 Tabla estadística 12.3.1](#)).

Aunque 25 sujetos adultos completaron los 9 meses de tratamiento, 5 sujetos se excluyeron de los análisis: 3 sujetos no tenían lecturas de volumen del bazo por una esplenectomía anterior más 2 sujetos que se evaluaron con ultrasonido. Para poder comparar, el volumen del bazo medio para los 20 sujetos adultos en el Estudio PB-06-002 fue de 822.4 ml en el momento basal y de 749.3 ml en el mes 9 (el cambio porcentual medio desde el momento basal hasta el mes 9, -7.6%) ([PB-06-002 en la Tabla de texto 6](#)). En estos sujetos adultos, el volumen medio de bazo expresado como múltiplos de lo normal era de 5.5 MN al momento basal y de 5.1 MN al mes 9 (porcentaje de cambio medio desde el momento basal hasta el mes 9, -7.9%) ([PB-06-002 lista de Tabla 6](#)).

##### **2.5.4.2.2.3.2. Volumen hepático (Estudio PB-06-002)**

El volumen medio hepático para los sujetos pediátricos era de 1346 ml al momento basal y de 1393 ml en el mes 9 ([PB-06-002 Tabla estadística 13.1.1](#)). El volumen medio hepático disminuyó de 1.3 MN al momento basal a 1.2 MN en el mes 9 con un porcentaje de cambio medio desde el momento basal de -4.0 MN en el mes 9 ([PB-06-002 Tabla estadística 13.3.1](#)). Un sujeto pediátrico (30-231) tuvo un aumento del 11.31% en el volumen hepático desde el momento basal.

Se diagnosticó al sujeto 30-231, un hombre de 16 años, con GD en 2003 a los 8 años. Había recibido tratamiento con imiglucerasa desde el 2004, un total de 1800 unidades cada 2 semanas antes de la falta del medicamento. Durante el Estudio PB-06-002, su volumen hepático aumentó 11.31%, de 1642 ml (1.06 MN) al momento basal a 1828 ml (1.09 MN) al mes 9 ([PB-06-002 Tabla estadística 13.2.1](#), [Sección 14](#); [Lista de datos 27](#), [Apéndice 16.2](#)). El cambio desde el momento basal no se consideró como un deterioro importante clínicamente y no hubo deterioro en ningún otro parámetro clínico.

Para poder comparar, el volumen hepático absoluto para los 23 sujetos adultos en el estudio PB-06-002 que tuvieron una medición de volumen hepático con IRM era de 1857 ml al momento basal y de 1786 ml al mes 9 ([PB-06-002 en la Tabla de texto 7](#)). En estos sujetos adultos, el volumen hepático medio (expresado como múltiplos de la normal [MN]) era de 1.0 MN al momento basal y 0.9 MN en el mes 9 con un porcentaje de cambio medio desde el momento basal de -3.7 MN al mes 9 ([PB-06-002 lista de Tabla 7](#)).

#### **2.5.4.2.2.4. Marcadores biológicos (Estudio PB-06-002)**

Se monitoreó la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento mediante la medición de la quitotriosidasa y de PARC/CCL18 antes de administrar el medicamento de estudio y en los meses 3, 6 y 9. Ambas mediciones indican una respuesta estable al tratamiento durante los 9 meses del estudio.

##### **2.5.4.2.2.4.1. Quitotriosidasa (Estudio PB-06-002)**

Los niveles medios de actividad de quitotriosidasa fueron estables durante los 9 meses del estudio.

De los 5 sujetos pediátricos:

- Un sujeto (92-232) presentó una disminución >40% desde el momento basal en el nivel de quitotriosidasa.
- Dos sujetos (30-231 y 30-233) presentaron una disminución >20% desde el momento basal en el nivel de actividad quitotriosidasa.
- Dos sujetos (14-229 y 14-230) presentaron un aumento >100% del nivel de actividad quitotriosidasa basal al final del mes 9 (de 111 a 254 nmol/ml•h y de 287 a 597 nmol/ml•h, respectivamente).

Se ofrecen detalles adicionales en el [Módulo 2](#), [Sección 2.7.3.3.2.7.3](#) y [PB-06-002 CSR](#), [Sección 11.4.1.6](#) marcadores biológicos.

##### **2.5.4.2.2.4.2. PARC/CCL18 (Estudio PB-06-002)**

Los niveles medios de PARC/CCL18 fueron estables durante los 9 meses del estudio. Tres niños presentaron una disminución en el nivel de CCL18 basal en el mes 9.

- Un sujeto (30-233) presentó una disminución >40% del nivel de CCL18 basal después de 9 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa.

Los 2 sujetos (14-229 y 14-230) que presentaron un aumento >100% en el nivel de actividad de la quitotriosidasa en el mes 9, también presentaron un aumento en el nivel de CCL18.

- Desde el momento basal hasta el mes 9, el nivel de actividad de CCL18 aumentó 6.7% (de 30 ng/ml a 32 ng/ml) en el sujeto 14-229.
- Desde el momento basal hasta el mes 9, el nivel de actividad de CCL18 aumentó 54.8% (de 31 ng/ml a 48 ng/ml) en el sujeto 14-230.

Los aumentos en los niveles de biomarcadores no se asociaron con el cambio en ningún otro parámetro de deterioro en estos 2 sujetos. Se ofrecen detalles adicionales en [Módulo 2, Sección 2.7.3.3.2.7.3](#) y [PB-06-002 CSR, Sección 11.4.1.6](#) marcadores biológicos.

#### **2.5.4.2.3. Eficacia adicional en adultos tratados con taliglucerasa alfa**

Se presentaron, con carácter de referencia, los resultados de eficacia para adultos tratados durante hasta 12 meses con taliglucerasa alfa en la solicitud de NDA para adultos n.º 22-458. Los resultados adicionales de eficacia para sujetos sin tratamiento previo a los 9 meses (Estudio [PB-06-001](#) completado) y hasta 24 meses (del Estudio de extensión [PB-06-003](#): punto límite de los datos del 01 de mayo de 2012) así como también los datos de los 9 meses de los sujetos con tratamiento previo con TRE (Estudio completado [PB-06-002](#)) y los datos de los 12 meses (del Estudio de extensión [PB-06-003](#): el punto límite de datos del 01 de mayo de 2012) están disponible en el correspondiente informe del estudio clínico. De los 29 sujetos que completaron el Estudio [PB-06-001](#), 26 ingresaron en el Estudio [PB-06-003](#) y de los 25 adultos que completaron el Estudio [PB-06-002](#), 18 ingresaron en el Estudio [PB-06-003](#). En general, no se anticipa que las conclusiones finales de eficacia del estudio [PB-06-003](#) se vean afectadas por la omisión de estos 10 sujetos.

Se determinó el conteo de hemoglobina y de plaquetas cada 3 meses en el Estudio de extensión [PB-06-003](#). Los datos indican que la hemoglobina y las plaquetas continuaron mejorando o al menos se mantuvieron con el tratamiento continuo de taliglucerasa.

Se midió el volumen del bazo en el día 1 del Estudio de extensión [PB-06-003](#), el cual corresponde con la visita final (mes 9) de cada uno de los estudios anteriores ([PB-06-001](#) y [PB-06-002](#)). La medición del volumen del bazo se programó para los meses 3, 15 y 27 del estudio de extensión, lo cual representa un total de 12, 24 y 36 meses de tratamiento.

En el caso de los 26 adultos del Estudio [PB-06-001](#) que continuaron el tratamiento en el Estudio [PB-06-003](#), los cambios medios desde el momento basal en el volumen del bazo mostraron una mejora continua en los sujetos en ambos grupos de dosis. En el caso de los 18 sujetos del Estudio [PB-06-002](#) que continuaron el tratamiento en el Estudio [PB-06-003](#), los cambios medios desde el momento basal mostraron estabilidad continua en el volumen del bazo.

Se midió el volumen hepático en el día 1 del Estudio de extensión [PB-06-003](#), el cual corresponde con la visita final (mes 9) de cada uno de los estudios anteriores (PB-06-001 y PB06-002). Las mediciones del volumen hepático se programaron para los meses 3, 15 y 27 del estudio de extensión, lo cual representa un total de 12, 24 y 36 meses de tratamiento.

En el caso de los 26 adultos del Estudio PB-06-001 que continuaron el tratamiento en el Estudio [PB-06-003](#), los cambios medios desde el momento basal en el volumen hepático mostraron una eficacia continua en los sujetos en ambos grupos de dosis. En el caso de los 18 adultos del Estudio PB-06-002 que continuaron el tratamiento en el Estudio PB-06-003, los cambios medios desde el momento basal en el volumen hepático mostraron una estabilidad continua.

Se determinó la quitotriosidasa en los meses 3, 6, 9, 12, 15, 21, 27 y 30 del Estudio de extensión PB-06-003. Las disminuciones en la quitotriosidasa (las cuales reflejan una mejora en el estado de la enfermedad) se mantuvieron con tratamiento continuo con taliglucerasa.

Los datos presentados demuestran una continua estabilidad de la enfermedad con taliglucerasa alfa. Los resultados continúan mejorando con el tiempo en el volumen del bazo, el volumen hepático, el recuento de la hemoglobina y de las plaquetas. Las disminuciones en la quitotriosidasa (las cuales reflejan una mejora en el estado de la enfermedad) se mantuvieron con tratamiento continuo con taliglucerasa.

#### **2.5.4.3. Conclusiones generales**

- Los datos de eficacia pediátrica presentados a partir de los 2 ensayos en fase 3 completados (PB-06-005 y PB-06-002) respaldan el uso de taliglucerasa alfa para tratar las manifestaciones viscerales y hematológicas de la GD en sujetos pediátricos sin tratamiento previo con TRE o con tratamiento previo con TRE.
- A final de los 12 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa en el Estudio PB-06-005, se demostró la eficacia terapéutica de la taliglucerasa alfa en sujetos pediátricos con GD sin tratamiento previo con TRE. Los sujetos presentaron un aumento en el nivel medio de hemoglobina desde el momento basal, una disminución de los niveles de quitotriosidasa y de PARC/CCL18, una reducción media en los volúmenes del bazo y hepáticos y un aumento medio en el conteo de plaquetas, altura, peso y edad ósea.
- Al final de los nueve meses de tratamiento con taliglucerasa alfa en el Estudio PB-06-002, los volúmenes medios de los órganos y los valores hematológicos permanecieron estables tanto en sujetos pediátricos con tratamiento previo con TRE como en adultos.
- De acuerdo con los análisis de los datos de los Estudios PB-06-005 y PB-06-002, la taliglucerasa alfa parece tener una eficacia comparable en los parámetros viscerales y hematológicos de GD tanto en sujetos adultos como en sujetos pediátricos que recibieron el medicamento.

#### **2.5.5. Descripción general de seguridad**

Se hace referencia al [Módulo 2, Sección 2.7.4](#) de esta presentación.

### 2.5.5.1 Descripción de los datos de apoyo de seguridad para la taliglucerasa alfa

Los datos de seguridad que respaldan esta presentación para taliglucerasa alfa para el tratamiento de GD se basan en 16 sujetos pediátricos que participaron en estudios clínicos. Los estudios analizados en esta presentación incluyeron un estudio fundamental en fase 3 (PB-06-005) completado en 11 sujetos pediátricos sin tratamiento previo con terapia de reemplazo de enzimático (TRE), un estudio de respaldo completado (PB-06-002) que incluyó a 5 sujetos pediátricos con experiencia con TRE y un estudio de extensión en curso (PB-06-006) que incluye a 15 sujetos pediátricos de los Estudios PB-06-005 y PB-06-002. El 31 de marzo de 2013 se consideró como fecha límite de los datos para el Estudio pediátrico en curso PB-06-006. El 31 de mayo de 2013 se consideró como fecha límite de los datos para EAG en estudio clínico, programa de uso compasivo para EA y EAG, y EA y EAG posterior a la comercialización.

Cuando corresponda, se presentan análisis comparativos de los Estudios completados PB-06-001, PB-06-002 y el Estudio PB-06-003 (en curso a la fecha límite de datos del 01 de mayo de 2012).

Los EA de la base de datos del proyecto se codificaron mediante el uso del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedRA), versión 15.0. Las tablas de resumen de los eventos adversos graves (EAG) y las listas derivaron de la base de datos central de seguridad de Pfizer con MedDRA, versión 16.0 e incluyen casos de estudios clínicos, el programa de uso compasivo y datos espontáneos ingresados a la base de datos hasta el 31 de mayo de 2013, la fecha límite de los datos.

Además del programa de desarrollo clínico, se ha administrado taliglucerasa alfa a través de programas de uso compasivo/acceso anterior a la aprobación en el Reino Unido, Países Bajos, Alemania, Suiza, Francia, Brasil, Israel, Australia, México y los Estados Unidos. Un país realizó la distribución de la taliglucerasa alfa a través de su programa de acceso durante el almacenamiento de imiglucerasa; el patrocinador no recibió el número exacto de pacientes en tratamiento con taliglucerasa alfa y por lo tanto solamente se cuenta con un estimado. Aproximadamente 260 sujetos estuvieron expuestos a la taliglucerasa alfa en este programa de uso compasivo hasta el 31 de mayo de 2013. De estos 260 sujetos, aproximadamente 13 sujetos eran niños (inscriptos en Brasil y en Israel).

La Administración de alimentos y medicamentos de los EE. UU. (FDA) aprobó la taliglucerasa alfa el 01 de mayo de 2012 para el tratamiento de pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de GD tipo 1 (NDA n.º 22-458). Por la tanto, también se presentan los datos de seguridad posteriores a la comercialización.

#### 2.5.5.1.1. Grado de exposición

En total, 16 sujetos pediátricos acumularon 367.4 meses de tiempo-persona de exposición a la taliglucerasa alfa. Catorce sujetos que recibieron  $\geq 12$  meses de tratamiento con taliglucerasa alfa acumularon 343.4 meses de tiempo-persona y 8 sujetos que recibieron  $\geq 24$  meses de tratamiento con taliglucerasa alfa acumularon 225.6 meses de tiempo-persona ([SCS Tabla 3.1](#)).

La dosis promedio para estos 16 sujetos pediátricos variaron desde 22.0 U/kg hasta 63.9 U/kg. Los 11 sujetos pediátricos que ingresaron al Estudio PB-06-005 sin tratamiento previo con TRE completaron los 12 meses del tratamiento con taliglucerasa alfa y recibieron las 27 infusiones programadas completas excepto por el sujeto 10-5002 que recibió una dosis parcial en la visita 3 (EA por extravasación) y el sujeto 10-5007 que omitió 1 infusión (visita 18) por un viaje. Diez de los 11 sujetos que completaron el Estudio PB-06-005 se inscribieron en el estudio de extensión PB-06-006 ([SCS Tabla 1.3](#)). El sujeto 10-5003 (PB-06-005) no continuó en el estudio clínico de extensión debido a una patología cardíaca preexistente y continúa en tratamiento con taliglucerasa alfa en un programa de uso compasivo. Cinco sujetos pediátricos en el Estudio PB-06-002 con experiencia con TRE completaron 9 meses de tratamiento (20 infusiones cada uno) y se inscribieron en el Estudio de extensión PB-06-006.

A fin de optimizar el uso de los viales del medicamento, se redondeó el número de viales. Por ejemplo, un sujeto de 65 kg asignado a una dosis de 30 U/kg recibe 2000 unidades (10 viales) si bien la dosis calculada era de 1950 unidades (9.75 viales). Este documento presenta los datos de eventos adversos (EA) en relación con la dosis. La agrupación nominal de dosis en los estudios clínicos fue de 30 U/kg y de 60 U/kg con una dosis real del sujeto que reflejaba la optimización del uso del medicamento como se describe. Los sujetos PB-06-002 que recibían una dosis promedio  $\leq 45$  U/kg fueron asignados al grupo de dosis de 30 U/kg y los sujetos PB-06-002 que recibían una dosis promedio  $> 45$  U/kg fueron asignados al grupo de dosis de 60 U/kg. Las comparaciones de las dosis se realizaron de acuerdo con estos 2 grupos nominales de dosis (30 U/kg y 60 U/kg).

De los 16 sujetos pediátricos, 9 sujetos en el grupo nominal de taliglucerasa alfa 30 U/kg acumularon 208.7 meses de tiempo-persona y 7 sujetos en el grupo nominal taliglucerasa alfa 60 U/kg acumularon 158.7 meses de tiempo-persona ([SCS Tabla 3.2](#)).

#### 2.5.5.1.2. Eventos adversos comunes

En total, 15 (93.8%) de los 16 sujetos pediátricos tratados presentaron al menos un EA. Se informó un total de 148 EA; 8 eventos informados por 2 (12.5%) sujetos fueron considerados por el investigador como al menos posiblemente relacionados con el tratamiento del Estudio PB-06-005 ([SCS Tabla 4.1](#) y [SCS Tabla 5.1](#)). El sujeto 11-5005 presentó inflamación gastrointestinal (grave) y 3 episodios de vómitos (leves a moderados) que se resolvieron. El sujeto completó el estudio y continuó el tratamiento en el Estudio de extensión PB-06-006 sin recurrencia del evento (los detalles se presentan en el [Módulo 2, Sección 2.7.4.2.1.3.1](#)); el sujeto 11-5004 presentó molestias en el pecho (leve) y 3 episodios de irritación de garganta (leves) que se resolvieron y el sujeto continuó en el estudio ([SCS Tabla 4.1.1](#)).

El número de sujetos pediátricos con EA categorizados por gravedad se presenta en la [SCS Tabla 7.1](#). La mayoría de los EA fueron de intensidad leve a moderada; 2 (12.5%) sujetos pediátricos presentaron 2 EA que fueron de graves a muy graves. El sujeto 10-5003, quien no continuó en el estudio PB-06-006 debido a una condición cardíaca, presentó hipertensión pulmonar grave (resultado desconocido) que no fue considerada relacionada con el tratamiento; y el sujeto 11-5005 presentó una inflamación gastrointestinal grave relacionada con el tratamiento que se resolvió ([SCS Tabla 4.1.1](#)). Consulte el [Módulo 2, Sección 2.7.4.2.1.3.1](#) para más detalles.



**Tabla 19. Número (%) de sujetos pediátricos con un evento adverso en los Estudios PB-06-005, PB-06-002 y PB-06-006 (todas las causalidades)**

Parámetro	PB-06-002 N=5	PB-06-005		Todos los sujetos pediátricos N=16
		30 U/kg N=6	60 U/kg N=5	
Con al menos 1 EA	4 (80.0%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)	15 (93.8%)
Con al menos 1 EA leve/moderado	4 (80.0%)	5 (83.3%)	5 (100.0%)	14 (87.5%)
Con al menos 1 EA grave/muy grave	0 (0.0%)	1 (16.7%)	1 (20.0%)	2 (12.5%)
Con al menos 1 EAG	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	2 (12.5%)
Con al menos 1 EA probablemente o definitivamente no relacionado	4 (80.0%)	6 (100.0%)	5 (100.0%)	15 (93.8%)
Con al menos 1 EA posiblemente, probablemente, definitivamente no relacionado	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	2 (12.5%)

Fuente: SCS Tabla 4.1

EA= evento adverso, EAG = evento adverso grave

Nota: los eventos adversos que ocurrieron durante el tratamiento en el Estudio de extensión (PB-06-006) se informan en el protocolo original de cada sujeto y en el grupo de tratamiento.

Cuando ocurren múltiples eventos con el mismo término preferido en una clasificación por órganos y sistemas para un sujeto, se utiliza el evento más grave. Los eventos múltiples en la misma clasificación por órganos y sistemas para un sujeto solamente se cuentan una vez en las estadísticas de esa clasificación por órganos y sistemas. El porcentaje representa la incidencia de un evento de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas o el término preferido como un porcentaje del número total de sujetos en el grupo de tratamiento.

**Tabla 20. Número de eventos adversos informados en sujetos pediátricos PB-06-005, PB-06-002 y PB-06-006 (todas las causalidades).**

Parámetro	PB-06-002	PB-06-005		Todos los sujetos pediátricos N=16
		30 U/kg N=6	60 U/kg N=5	
	N=5	N=6	N=5	N=16
EA	12	56	80	148
EA leves/moderados	12	55	79	146
EA graves/muy graves	0	1	1	2
EAG	0	0	2	2
EA probablemente o definitivamente no relacionados al tratamiento	12	56	72	140
EA posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados al tratamiento	0	0	8	8

Fuente: SCS Tabla 5.1

Nota: los eventos adversos que ocurrieron durante el tratamiento en el Estudio de extensión (PB-06-006) se informan en el protocolo original de los sujetos y en el grupo de tratamiento.

Los eventos múltiples con el mismo término preferido en una clasificación por órganos y sistemas se cuentan por separado para cada instancia sin importar la gravedad del EA.

Pareciera que se presentaron menos EA en el grupo con tratamiento con TRE (PB-06-002) en comparación con el grupo sin tratamiento previo con TRE (PB-06-005). Sin embargo, debido a que el número de sujetos pediátricos en cada estudio era relativamente pequeño, resultó difícil determinar la relevancia de las diferencias ente los sujetos sin tratamiento previo con TRE (N=11) y los sujetos con experiencia con TRE (N=5) (SCS Tabla 5.1).

De manera similar a los sujetos pediátricos, la mayoría de los EA en sujetos adultos fueron leves o moderados. A diferencia de los sujetos pediátricos, ocurrieron menos EA en sujetos adultos sin tratamiento previo con TRE (PB-06-001) en comparación con los sujetos adultos con tratamiento con TRE (PB-06-002).

Se presentan más detalles sobre EA comunes en el [Módulo 2, Sección 2.7.4.2.1.1](#).

### 2.5.5.1.3. Incidencia de eventos adversos comunes

#### 2.5.5.1.3.1. Incidencia de eventos adversos comunes en sujetos pediátricos

Las clasificaciones por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA (>25% en todo el grupo) por toda causalidad más comunes fueron los trastornos gastrointestinales (56.3%), infecciones e infestaciones (56.3%) y trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales (56.3%), trastornos de la piel y tejidos subcutáneos (31.3%), lesión, complicaciones por envenenamiento y procedimiento (25.0%) y trastornos del sistema nervioso (25.0%). Los datos se presentan en la Tabla 21.

Las SOC del MedDRA más comunes relacionadas con el tratamiento fueron trastornos gastrointestinales (6.3%), trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración, y trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino (6.3%). Los datos se presentan en la [Tabla 22](#).

**Tabla 21. Número de sujetos pediátricos con EA por clasificación de órganos del sistema MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 (todas las causalidades)**

Clasificación por órganos y sistemas	PB-06-002	PB-06-005		General
	N=5	30 U/kg N=6	60 U/kg N=5	N=16
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)	3 (18.8%)
Trastornos congénitos, hereditarios y genéticos	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Trastornos del oído y laberinto	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)	2 (12.5%)
Trastornos oculares	1 (20.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	2 (12.5%)
Trastornos gastrointestinales	1 (20.0%)	4 (66.7%)	4 (80.0%)	9 (56.3%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	0 (0.0%)	1 (16.7%)	2 (40.0%)	3 (18.8%)
Infecciones e infestaciones	2 (40.0%)	4 (66.7%)	3 (60.0%)	9 (56.3%)
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales	0 (0.0%)	3 (50.0%)	1 (20.0%)	4 (25.0%)
Investigaciones	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (6.3%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición	1 (20.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	1 (20.0%)	2 (33.3%)	3 (60.0%)	6 (37.5%)
Trastornos del sistema nervioso	1 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (40.0%)	4 (25.0%)
Trastornos psiquiátricos	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios	2 (40.0%)	2 (33.3%)	5 (100.0%)	9 (56.3%)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	1 (20.0%)	3 (50.0%)	1 (20.0%)	5 (31.3%)
Procedimientos quirúrgicos y médicos	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)
Trastornos vasculares	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (6.3%)

Fuente: [SCS Tabla 6.1.1](#)

Nota: la información demográfica de los sujetos inscritos en el Estudio de extensión PO-06-006 se informa en el protocolo original de cada sujeto y en el grupo de tratamiento.

**Tabla 22. Número de sujetos pediátricos con EA relacionados con el tratamiento por clasificación de órganos del sistema MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006**

Clasificación por órganos y sistemas	PB-06-002	PB-06-005		General
	N=5	30 u/kg N=6	60 u/kg N=5	N=16
Trastornos gastrointestinales	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (6.3%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (6.3%)
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (6.3%)

Fuente: [SCS Tabla 8.1.1](#)

Nota: la información demográfica de los sujetos inscritos en el Estudio de extensión PO-06-006 se informa en el protocolo original de cada sujeto y en el grupo de tratamiento.

De acuerdo con la información de la [Tabla 23](#), los EA informados por todas las causalidades más comunes fueron dolor abdominal (31.3%), vómitos (31.3%), infección en el tracto respiratorio superior (31.3%), dolor en las extremidades (31.3%), diarrea (25.0%), dolor de cabeza (25.0%), tos (25.0%), nasofaringitis (18.8%), linfadenopatía (18.8%), fiebre del Dengue (18.8%), rinitis alérgica (18.8%) y extracción de dientes (12.5%) ([SCS Tabla 6.1](#)). De acuerdo con la información de la [Tabla 24](#), los EA relacionados con el tratamiento fueron inflamación gastrointestinal (6.3%), vómitos (6.3%), malestar en el pecho (6.3%) e irritación de garganta (6.3%). Las [SCS Tablas 8.1.2](#) presentan una lista de los EA que el investigador consideró como posiblemente relacionados con el tratamiento en sujetos pediátricos con taliglucerasa alfa de acuerdo con las SOC MedDRA y TP (término preferido). Conforme a lo anteriormente descrito, de los 16 sujetos pediátricos, 2 sujetos pediátricos presentaron EA relacionados con el tratamiento. El sujeto 11-5005 presentó inflamación gastrointestinal (grave) y 3 episodios de vómitos (leves a moderados) que se resolvieron (consulte los detalles en el [Módulo 2 Sección 2.7.4.2.1.3.1](#)); y el sujeto 11-5004 presentó molestias en el pecho (leve) y 3 episodios de irritación en la garganta (leves) que se resolvieron ([SCS Tabla 4.1.1](#) y [SCS Tabla 8.1.2](#)).

**Tabla 23. Número de sujetos pediátricos con EA por todas las causalidades (>25% en cualquier grupo) de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferido (TP) de MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006**

Clasificación por órganos y sistemas/Término preferido	PB-06-002	PB-06-005		General
	N=5	30 U/kg N=6	60 U/kg N=5	N=16
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>				
Linfadenopatía	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)	3 (18.8%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	0 (0.0%)	2 (33.3%)	3 (60.0%)	5 (31.3%)
Diarrea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (80%)	4 (25.0%)
Vómitos	1 (20.0%)	2 (33.3%)	2 (40.0%)	5 (31.3%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Fiebre del Dengue	0 (0.0%)	2 (33.3%)	1 (20.0%)	3 (18.8%)
Nasofaringitis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (60.0%)	3 (18.8%)
Infección del tracto respiratorio superior	1 (20.0%)	2 (33.3%)	2 (40.0%)	5 (31.3%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor en extremidades	0 (0.0%)	2 (33.3%)	3 (60.0%)	5 (31.3%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	1 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (40.0%)	4 (25.0%)
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>				
Tos	1 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (40.0%)	4 (25.0%)
Rinitis alérgica	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (60.0%)	3 (18.8%)
<b>Procedimientos quirúrgicos y médicos</b>				
Extracción de dientes	0 (0.0%)	2 (33.3%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)

Fuente: [SCS Tabla 6.1](#)

Nota: la información demográfica de los sujetos inscritos en el Estudio de extensión PO-06-006 se informa en el protocolo original de cada sujeto y en el grupo de tratamiento.

**Tabla 24. Número de sujetos pediátricos con EA relacionados con el tratamiento por clasificación de órganos del sistema MedDRA y término preferido (TP) de MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006**

Clasificación por órganos y sistemas/Término preferido	PB-06-002	PB-06-005		General
	N=5	30 u/kg N=6	60 u/kg N=5	N=16
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Inflamación gastrointestinal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (6.3%)
Vómitos	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (6.3%)
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>				
Molestias en el pecho	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (6.3%)
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>				
Irritación de la garganta	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (20.0%)	1 (6.3%)

Fuente: [SCS Tabla 8.1](#)

Nota: la información demográfica de los sujetos inscritos en el Estudio de extensión PO-06-006 se informa en el protocolo original de cada sujeto y en el grupo de tratamiento.

Debido a que el número de sujetos en cada estudio era relativamente pequeño, es difícil determinar si las diferencias en la frecuencia de EA observadas entre los sujetos sin tratamiento previo con TRE (N=11) y los sujetos con tratamiento con TRE (N=5) tuvieron relevancia alguna sobre el perfil de seguridad ([SCS Tabla 6.7.2](#) y [SCS Tabla 8.7.2](#)). El grupo de dosis de 60 U/kg dentro del Estudio sin tratamiento previo (PB-06-005) presentó todos los EA relacionados con el tratamiento ([SCS Tabla 8.1](#)).

#### **2.5.5.1.3.2. Incidencia de eventos adversos comunes en sujetos adultos**

En general, los EA más comunes por todas las causalidades en sujetos adultos fueron nasofaringitis (29.3%), artralgia (25.9%), infección en el tracto respiratorio superior (22.4%), dolor de cabeza (22.4%), dolor en extremidades (19.0%), diarrea (13.8%), influenza (13.8%), faringitis (13.8%), fatiga (12.1%), reacción relacionada con la infusión (12.1%), dolor de espalda (12.1%), tos (12.1%), hipertensión (12.1%), vómitos (10.3%), dolor (10.3%), gastroenteritis (10.3%) y prurito (10.3%). Los EA más comunes por todas las causalidades en sujetos adultos (>10%) fueron similares a los EA más comunes por todas las causalidades observados en sujetos pediátricos (>25%), con excepción de que aproximadamente el 30% de los sujetos pediátricos presentaron dolor abdominal o vómitos. En los sujetos adultos, los EA más comunes (>10%) por todas las causalidades que no se observaron en sujetos pediátricos (>25%) fueron artralgia (25.9%), influenza (13.8%), faringitis (13.8%), fatiga (12.1%), reacción relacionada con la infusión (12.1%), dolor de espalda (12.1%), hipertensión (12.1%), dolor (10.3%), gastroenteritis (10.3%) y prurito (10.3%).

Los EA más comunes relacionados con el tratamiento en sujetos adultos fueron hipersensibilidad (6.9%), reacción relacionada con la infusión (6.9%), dolor de cabeza (6.9%) y prurito (6.9%). En general, la incidencia de EA relacionados con el tratamiento en sujetos pediátricos y adultos fue baja. Debido a la baja cantidad de EA relacionados con el tratamiento en sujetos pediátricos, la comparación con sujetos adultos presenta un desafío.

Se presentan más detalles sobre la incidencia de EA comunes en el [Módulo 2, Sección 2.7.4.2.1.1.1](#).

#### **2.5.5.1.4. Eventos adversos con respecto a la dosis**

##### **2.5.5.1.4.1. Eventos adversos con respecto a la dosis en sujetos pediátricos**

La agrupación nominal por dosis en los estudios clínicos fue de 30 U/kg y de 60 U/kg con la dosis real del sujeto que refleja los intentos de optimizar el uso del medicamento de acuerdo con su peso al momento de la administración y el número de viales abiertos. Los sujetos PB-06-002 que recibían una dosis promedio  $\leq 45$  U/kg fueron asignados al grupo de dosis de 30 U/kg y los sujetos PB-06-002 que recibían una dosis promedio  $>45$  U/kg fueron asignados al grupo de dosis de 60 U/kg (Sección 0). Las comparaciones de las dosis se realizaron de acuerdo con estos 2 grupos nominales de dosis (30 U/kg y 60 U/kg).

En el grupo de dosis de 30 U/kg, 8 de los 9 sujetos pediátricos tratados presentaron 61 EA. Un sujeto pediátrico (10-5003) presentó un EA de hipertensión pulmonar que fue considerado grave. Ninguno de los sujetos presentó eventos considerados como graves o relacionados con el tratamiento.

En el grupo de dosis de 60 U/kg, los 7 sujetos pediátricos presentaron un total de 87 EA. Un sujeto (11-5005) presentó un EA de inflamación gastrointestinal que fue considerado grave e intenso. Un sujeto (11-5004) presentó un evento adverso grave (EAG) no relacionado causado por la fiebre del Dengue. Ambos EAG se resolvieron. Dos sujetos presentaron 4 EA cada uno relacionados al tratamiento (11-5004-molestias en el pecho y 3 episodios de irritación en la garganta y 11-5005-inflamación gastrointestinal y 3 episodios de vómitos) ([SCS Tabla 4.1.1](#), [SCS Tabla 4.2](#) y [SCS Tabla 5.2](#)).

La cantidad de sujetos con EA con todas las causalidades de acuerdo con las SOC del MedDRA y también de acuerdo con el término preferido (TP) pareciera ser mayor en el grupo de dosis de 60 U/kg; sin embargo, la poca cantidad de sujetos en los 2 grupos de tratamiento hace que la comparación sea un desafío.

El número de sujetos pediátricos con EA relacionados con el tratamiento de acuerdo con el SOC del MedDRA se presenta en la [SCS Tabla 8.2.1](#) y el número de pacientes pediátricos con EA relacionados con el tratamiento de acuerdo con las SOC del MedDRA y el TP se presenta en la [SCS Tabla 8.2](#). Se detectaron 2 sujetos pediátricos con EA relacionados con el tratamiento. Por lo tanto, no se puede realizar una evaluación del rol del nivel de la dosis con respecto a la incidencia de los EA relacionados con el tratamiento.

#### **2.5.5.1.4.2. Eventos adversos con respecto a la dosis en sujetos adultos**

En general, los perfiles de EA por todas las causalidades observados en los 2 grupos de dosis en adultos fueron similares. Debido a la pequeña cantidad de sujetos pediátricos en cada grupo de dosis y al bajo número de EA pediátricos, la comparación de los rangos de EA por dosis entre sujetos pediátricos y adultos presenta un desafío ([SCS Tabla 6.2.2](#)).

El número de sujetos adultos con EA relacionados con el tratamiento por SOC y TP de MedDRA se presentan en la [SCS Tabla 8.2.2](#). El número de sujetos con EA relacionados con el tratamiento fue comparable entre cada grupo de dosis. Debido a la escasa cantidad de EA pediátricos o adultos relacionados con el tratamiento, resulta difícil determinar si existen diferencias entre los EA relacionados con el tratamiento por dosis entre sujetos pediátricos y adultos.

Se presentan más detalles sobre los EA en relación a la dosis en el [Módulo 2, Sección 2.7.4.2.1.1.2](#).

#### **2.5.5.1.5. Eventos adversos asociados con infusiones**

La taliglucerasa alfa es un producto proteico que se administra cada dos semanas por infusión intravenosa. Por lo tanto, los EA asociados con las infusiones son de particular interés.

##### **2.5.5.1.5.1. Eventos adversos relacionados con la infusión dentro de los períodos de tiempo específicos en sujetos pediátricos**

La [SCS Tabla 4.7](#) presenta el número total sujetos pediátricos con EA ocurridos en el plazo de los 3 períodos de tiempo especificados (aparición dentro de las 2 horas luego de la infusión, de 2 a 24 horas después de la infusión y más de 24 horas después de la infusión).

La SCS Tabla 5.7 presenta el número total de EA ocurridos durante los 3 períodos de tiempo especificados.

Seis sujetos presentaron 16 EA durante o dentro de las 2 horas de infusión. Dos de estos 6 sujetos presentaron 8 EA durante o dentro de las 2 horas después de la infusión que fueron considerados al menos posiblemente relacionados con la taliglucerasa alfa. El sujeto 11-5005 presentó inflamación gastrointestinal (grave) y 3 episodios de vómitos (leves a moderados) que se resolvieron (consulte los detalles en el [Módulo 2 Sección 2.7.4.2.1.3.1](#)); y el sujeto 11-5004 presentó molestias en el pecho (leve) y 3 episodios de irritación en la garganta (leves) que se resolvieron ([SCS Tabla 4.1.1](#)).

Diez sujetos presentaron 19 EA durante o dentro de las 2 y 24 horas después de las infusiones. Ninguno de los EA ocurridos entre las 2 y 24 horas después de las infusiones fue considerado como relacionado con el tratamiento de taliglucerasa alfa.

Trece sujetos presentaron 113 EA ocurridos al menos 24 horas después de la finalización de las infusiones. Ninguno de los EA ocurridos en las 24 horas siguientes a la finalización de las infusiones fue considerado como relacionado con el tratamiento de taliglucerasa alfa.

El número total sujetos pediátricos con EA ocurridos en el plazo de los 3 períodos de tiempo especificados (aparición dentro de las 2 horas luego de la infusión, de 2 a 24 horas después de la infusión y más de 24 horas después de la infusión) se presentan de acuerdo con las SOC del MedDRA en la [SCS Tabla 6.7.1](#) y de acuerdo con las SOC y TP de MedDRA en la [SCS Tabla 6.7](#). La [Tabla 25](#) presenta los EA más comunes ( $\geq 25\%$  en cualquier grupo) por SOC. La mayoría de los sujetos (81.3%) presentaron EA que ocurrieron al menos 24 horas después de la finalización de la infusión en las SOC de infecciones e infestaciones (50.0%) y las SOC de trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios (50.0%).

**Tabla 25. Número de sujetos pediátricos con eventos adversos (>25% en cualquier grupo) por punto temporal de infusión con la terminología de la clasificación de órganos del sistema MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 (todas causalidades)**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Número de sujetos con EA (%)		
	Ocurridos durante la infusión o en la plazo de 2 horas después de la finalización de la infusión	Ocurridos entre las 2 horas y 24 horas después de la finalización de la infusión	Ocurridos al menos 24 horas después de la finalización de la infusión
	N=16	N=16	N=16
<b>Cantidad de sujetos</b>	6 (37.5%)	10 (62.5%)	13 (81.3%)
Trastornos gastrointestinales	4 (25.0%)	3 (18.8%)	6 (37.5%)
Infecciones e infestaciones	0 (0.0%)	3 (18.8%)	8 (50.0%)
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (25.0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	0 (0.0%)	3 (18.8%)	5 (31.3%)
Trastornos del sistema nervioso	1 (6.3%)	1 (6.3%)	4 (25.0%)
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios	1 (6.3%)	2 (12.5%)	8 (50.0%)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	0 (0.0%)	1 (6.3%)	4 (25.0%)

Fuente: SCS Tabla 6.7.1

Cuando ocurren múltiples eventos con el mismo término preferido en una clasificación por órganos y sistemas para un sujeto, se utiliza el evento más grave. Los eventos múltiples en la misma clasificación por órganos y sistemas para un sujeto solamente se cuentan una vez en las estadísticas de esa clasificación por órganos y sistemas. El porcentaje representa la incidencia de un evento de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas o el término preferido como un porcentaje del número total de sujetos en el grupo de tratamiento.

Nota: se excluyen 3 eventos adversos (de 3 sujetos) dado que la aparición del EA se produjo entre la aleatorización y la infusión inicial.

Los sujetos pueden haber experimentado EA en más de un período.

Los EA más comunes ( $\geq 25\%$  en cualquiera de los grupos) según las SOC y PT del MedDRA se presentan en la Tabla 26. Los vómitos (25.0%) fueron los EA más comunes ocurridos durante la infusión o dentro de las 2 horas después de la finalización de la infusión. Los EA que ocurrieron al menos 24 horas después de la finalización de la infusión incluyeron infección del tracto respiratorio superior (31.3%), dolor de extremidad (31.3%), diarrea (25.0%), dolor de cabeza (25.0%), tos (25.0%) y vómitos (6.3%).



**Tabla 26. Número de sujetos pediátricos con eventos adversos (>25% en cualquiera de los grupos) de acuerdo con los puntos temporales de la infusión, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA/ Término preferido del MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 (todas las causalidades)**

SOC/Término preferido de MedDRA	Número de sujetos con EA (%)		
	Ocurridos durante la infusión o en la plazo de 2 horas después de la finalización de la infusión	Ocurridos entre las 2 horas y 24 horas después de la finalización de la infusión	Ocurridos al menos 24 horas después de la finalización de la infusión
	N=16	N=16	N=16
<b>Cantidad de sujetos</b>	6 (37.5%)	10 (62.5%)	13 (81.3%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (25.0)
Vómitos	4 (25.0)	1 (6.3%)	1 (6.3%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección del tracto respiratorio superior	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (31.3%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>			
Dolor en extremidades	0 (0.0%)	1 (6.3%)	5 (31.3%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza	0 (0.0%)	1 (6.3%)	4 (25.0)
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>			
Tos	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (25.0)

Fuente: [SCS Tabla 6.7](#)

Cuando ocurren múltiples eventos con el mismo término preferido en una clasificación por órganos y sistemas para un sujeto, se utiliza el evento más grave. Los eventos múltiples en la misma clasificación por órganos y sistemas para un sujeto solamente se cuentan una vez en las estadísticas de esa clasificación por órganos y sistemas. El porcentaje representa la incidencia de un evento de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas o el término preferido como un porcentaje del número total de sujetos en el grupo de tratamiento.

Nota: se excluyen 3 eventos adversos (de 3 sujetos) dado que la aparición del EA se produjo entre la aleatorización y la infusión inicial.

Los sujetos pueden haber experimentado EA en más de un período.

El número total sujetos pediátricos con EA relacionados con el tratamiento ocurridos en el plazo de los 3 períodos de tiempo especificados (aparición dentro de las 2 horas siguientes a la infusión, de 2 a 24 horas después de la infusión y más de 24 horas después de la infusión) se presenta de acuerdo con las SOC MedDRA en la [SCS Tabla 8.7.1](#) y de acuerdo con las SOC y TP de MedDRA en la [SCS Tabla 8.7](#). La [Tabla 27](#) presenta los EA más comunes relacionados con el tratamiento por SOC MedDRA y TP. 2 sujetos pediátricos (12.5%) presentaron EA relacionados con el tratamiento durante la infusión o dentro de las 2 horas siguientes a la finalización de la infusión. El sujeto 11-5005 presentó inflamación gastrointestinal (grave) y 3 episodios de vómitos (leves a moderados) que se resolvieron (consulte los detalles en el [Módulo 2, Sección 2.7.4.2.1.3.1](#)); y el sujeto 11-5004 presentó molestias en el pecho (leve) y 3 episodios de irritación en la garganta (leves) ([SCS Tabla 4.1.1](#) y [SCS Tabla 8.1.2](#)). No se registraron EA relacionados con el tratamiento en los otros 2 períodos. Debido al reducido número de sujetos pediátricos en cada estudio, resulta difícil determinar si existen diferencias entre el tipo y la tasa de episodios de EA durante los 3 momentos de infusión.

**Tabla 27. Número de sujetos pediátricos con eventos adversos relacionados con el tratamiento según el momento de infusión de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA/Término preferido del MedDRA en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006**

SOC del MedDRA/ Término preferido	Número de sujetos con EA (%)		
	Ocurridos durante la infusión o en la plazo de 2 horas después de la finalización de la infusión	Ocurridos entre las 2 horas y 24 horas después de la finalización de la infusión	Ocurridos al menos 24 horas después de la finalización de la infusión
	N=16	N=16	N=16
<b>Cantidad de sujetos</b>	<b>2 (12.5%)</b>	<b>0 (0.0%)</b>	<b>0 (0.0%)</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Inflamación gastrointestinal	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Vómitos	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>			
Molestias en el pecho	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>			
Irritación de la garganta	1 (6.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Fuente: SCS Tabla 8.7

Cuando ocurren múltiples eventos con el mismo término preferido en una clasificación por órganos y sistemas para un sujeto, se utiliza el evento más grave. Los eventos múltiples en la misma clasificación por órganos y sistemas para un sujeto solamente se cuentan una vez en las estadísticas de esa clasificación por órganos y sistemas. El porcentaje representa la incidencia de un evento de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas o el término preferido como un porcentaje del número total de sujetos en el grupo de tratamiento. Nota: se excluyen 3 eventos adversos (de 3 sujetos) dado que la aparición del EA se produjo entre la aleatorización y la infusión inicial.

Los sujetos pueden haber experimentado EA en más de un período.

La SCS Tabla 7.7 presenta el número total de sujetos con EA ocurridos durante los 3 períodos de tiempo especificados por gravedad. En general, los EA más informados fueron leves o moderados en los distintos períodos.

#### 2.5.5.1.5.2. Eventos adversos relacionados con la infusión dentro de los períodos de tiempo especificados en sujetos adultos

La SCS Tabla 6.7.2 presenta el número de sujetos adultos con EA ocurridos en el plazo de los 3 períodos de tiempo especificados (aparición dentro de las 2 horas siguientes a la infusión, de 2 a 24 horas después de la infusión y más de 24 horas después de la infusión) hasta el 1 de mayo de 2012. De manera similar a los sujetos pediátricos (81.3%), la mayoría de los sujetos adultos (89.7%) presentaron EA ocurridos al menos 24 horas después de la finalización de la infusión. Los EA más comunes ocurridos al menos dentro de las 24 horas siguientes a la finalización de la infusión en sujetos adultos incluyeron nasofaringitis (27.6%), infección en el tracto respiratorio superior (20.7%), dolor de cabeza (20.7%), artralgia (15.5%), dolor en extremidades (15.5%), dolor de espalda (12.1%), influenza (12.1%), faringitis (12.1%), tos (12.1%), diarrea (10.3%).

De manera similar a los sujetos pediátricos (12.5%), los sujetos adultos (29.3%) presentaron EA ocurridos durante la infusión o dentro de las 2 horas siguientes a la finalización de la infusión. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurridos durante la infusión o dentro de las 2 horas siguientes a la finalización de la infusión en sujetos adultos incluyeron

hipersensibilidad (6.9%), dolor de cabeza (5.2%), reacción relacionada a la infusión (3.4%), prurito (3.4%), rubefacción (3.4%), malestar (1.7%), sensación de calor (1.7%), dolor en el sitio de infusión (1.7%), inflamación localizada (1.7%), aumento de la presión arterial (1.7%), artralgia (1.7%), espasmos musculares (1.7%), mareos (1.7%), disnea (1.7%), erupción medicamentosa (1.7%), hiperhidrosis (1.7%) y rigidez en la piel (1.7%).

#### **2.5.5.1.5.3. Eventos relacionados con la infusión informados durante y luego de la infusión (designado por el investigador) en sujetos pediátricos**

Seis sujetos pediátricos presentaron 16 EA designados por el investigador durante o dentro de las 2 horas siguientes a la finalización de la infusión. Dos de estos 6 sujetos (11-5004 y 11-5005) presentaron 8 EA durante o dentro de las 2 horas siguientes a la infusión que fueron considerados como relacionados con el tratamiento con taliglucerasa alfa.

Ningún sujeto pediátrico presentó EA designados por el investigador ocurridos entre las 2 horas y <24 horas siguientes a la finalización de las infusiones.

En el caso de los sujetos pediátricos, el 37.5% presentó EA ocurridos durante la infusión o dentro de las 2 horas siguientes a la finalización de la infusión y no ocurrieron EA entre las 2 horas y <24 horas después de la finalización de la infusión.

#### **2.5.5.1.5.4. Eventos relacionados con la infusión informados durante y luego de la infusión (designado por el investigador) en sujetos adultos**

De manera similar a los sujetos pediátricos (37.5%), la mayoría de los sujetos adultos (46.6%) presentaron EA ocurridos durante la infusión o dentro de las 2 horas siguientes a la finalización de la infusión. Los EA más comunes por todas las causalidades según el TP de MedDRA ocurridos durante la infusión o dentro de las 2 siguientes a la finalización de la infusión en sujetos adultos incluyeron dolor de cabeza (8.6%), hipersensibilidad (6.9%), reacción relacionada con la infusión (5.2%) y rubefacción (5.2%).

La [SCS Tabla 8.8.2](#) presenta el número de sujetos adultos con EA relacionados con el tratamiento ocurridos en el plazo de los 2 “períodos de tiempo de infusión” especificados (ocurridos durante la infusión o dentro de las 2 horas siguientes a la finalización de la infusión y de 2 a 24 horas después de la finalización de la infusión) hasta el 01 de mayo de 2012. De manera similar a los sujetos pediátricos (12.5%), la mayoría de los sujetos adultos (29.3%) presentaron EA ocurridos durante la infusión o dentro de las 2 horas siguientes a la finalización de la infusión. Los EA más comunes relacionados con el tratamiento según el TP de MedDRA ocurridos durante la infusión o dentro de las 2 siguientes a la finalización de la infusión en sujetos adultos incluyeron hipersensibilidad (6.9%), dolor de cabeza (5.2%), reacción relacionada a la infusión (3.4%), prurito (3.4%) y rubefacción (3.4%).

Se presentan más detalles sobre los EA asociados con la infusión en el [Módulo 2, Sección 2.7.4.2.1.1.3](#).

#### **2.5.5.1.6. Muertes**

Hasta el 31 de mayo de 2013 no se han informado muertes entre los sujetos pediátricos y adultos de los ensayos clínicos ([SCS Tabla 13.1.2](#) y [SCS Tabla 16.1.2](#)). Tampoco se han informado muertes posteriores a la comercialización en la base de datos de seguridad del patrocinador hasta el 31 de mayo de 2013.

En el programa de uso compasivo, en el cual 260 sujetos (aproximadamente 13 sujetos pediátricos) fueron expuestos a la taliglucerasa alfa, se informaron un total de 2 muertes en la base de datos del patrocinador hasta el 31 de mayo de 2013; se determinó que ninguno de los dos casos estuvo relacionado con la taliglucerasa alfa. Un sujeto de edad desconocida (monitoreo de evento adverso [AEM] n.º 2010174337) murió a causa de infección pulmonar, trastorno pulmonar y tuberculosis. El segundo sujeto tenía 65 años (AEM n.º 2013030370) y murió debido a mieloma de las células plasmáticas, fractura vertebral lumbar y progresión de la enfermedad (SCS Tabla 17.2.1 y SCS Tabla 17.2.2).

### 2.5.5.1.7. Eventos adversos graves en ensayos clínicos

#### 2.5.5.1.7.1. Eventos adversos graves en ensayos clínicos-Sujetos pediátricos

Hasta el 31 de mayo de 2013, se informaron 2 EAG en ensayos clínicos en 2 sujetos pediátricos que recibían taliglucerasa alfa. El sujeto 11-5005 presentó inflamación gastrointestinal durante el estudio PB-06-005, y el sujeto 11-5004 presentó fiebre del Dengue en el estudio PB-06-006.

La SCS Tabla 13.1.1 presenta un resumen de todos los EAG en ensayos clínicos con sujetos pediátricos y la SCS Tabla 13.1.2 proporciona una lista por sujeto para sujetos pediátricos con EAG en ensayos clínicos. La Tabla 28 muestra los eventos por SOC del MedDRA. La Tabla 29 proporciona una lista de EAG por sujeto. A continuación de las siguientes tablas, se presenta un resumen descriptivo del evento relacionado con tratamiento de inflamación gastrointestinal.

**Tabla 28. Eventos adversos graves por SOC del MedDRA en sujetos pediátricos en los Estudios PB-06-005, PB-06-002 y PB-06-006**

Clasificación por órganos y sistemas	Cant. de sujetos N = 16
Trastornos gastrointestinales	1
Infecciones e infestaciones	1
<b>Cantidad total de eventos</b>	<b>2</b>

Fuente: SCS Tabla 13.1.1  
MedDRA versión 16.0

**Tabla 29. Lista de eventos adversos graves en sujetos pediátricos en los Estudios PB-06-005, PB-06-002 y PB-06-006**

Número de IEA/Número de sujeto	Sexo/Edad en años	Término preferido del MedDRA	Fecha de inicio del tratamiento/ Fecha de finalización del tratamiento	Fecha de aparición/ Días de latencia	Resultado clínico/ Causalidad Investigador/Patrocinador
2011007031 11-5005	M 8	Inflamación gastrointestinal	08 dic 2010	08 dic 2010 0	Recuperado/resuelto Relacionado
2012328085 11-5004	F 7	Fiebre del Dengue	10 dic 2010	20 dic 2012 742	Recuperado/resuelto No relacionado

Fuente: SCS Tabla 13.1.2  
F=Femenino; M=Masculino  
MedDRA versión 16.0

### **Descripción sujeto 11-5005**

El sujeto 11-5005 del estudio PB-06-005 presentó EAG relacionado con el tratamiento de inflamación gastrointestinal. El sujeto era un varón sudafricano no judío de 8 años diagnosticado con GD en el 2006; con la aparición de hepatomegalia y esplenomegalia en el 2006 y 2007, respectivamente. Los antecedentes médicos también incluyeron anemia, trombocitopenia, pitiriasis versicolor, disminución del apetito, cansancio y deficiencia de la vitamina B12 relacionados con la enfermedad.

El sujeto recibió el primer tratamiento con taliglucerasa alfa el 08 de diciembre de 2010. Luego de recibir 35 ml del medicamento del estudio, el sujeto presentó inflamación gastrointestinal y el tratamiento se interrumpió. Se le administró ondansetrón antiemético (2 mg) por vía sublingual y se reinició y finalizó la infusión. El investigador ingresó al sujeto a la guardia pediátrica para observación y rehidratación durante la noche. El sujeto se estabilizó, los síntomas se resolvieron y el sujeto fue dado de alta la mañana siguiente.

La segunda infusión de taliglucerasa alfa tomó lugar el 23 de diciembre de 2010. Una hora después de iniciada la infusión, el sujeto comenzó a sudar y dijo no sentirse bien. El sujeto comenzó a vomitar. Se interrumpió la infusión durante 10 minutos y el sujeto recibió 5 ml (5 mg) de loratadina por vía oral con buen efecto. Se reinició y se finalizó la infusión. El sujeto se estabilizó y los síntomas se resolvieron. Se decidió administrar al sujeto con 5 ml de loratadina 12 horas y luego 2 horas antes de la siguiente infusión.

Se le administró loratadina preventiva (5 ml) antes del tercer tratamiento. El tercer tratamiento se realizó el 04 de enero de 2011 y 90 minutos luego del inicio de la infusión, el sujeto comenzó a sudar y dijo no sentirse bien. Comenzó a vomitar y se interrumpió la infusión. El sujeto recibió 2.5 ml de loratadina vía oral con buen efecto. Luego de 10 minutos se reinició la infusión, el sujeto se estabilizó y los síntomas se resolvieron. Se decidió aumentar la dosis preventiva de loratadina a 7.5 ml 12 horas y luego 2 horas antes de la siguiente infusión. El sujeto completó el estudio y continuó el tratamiento en el Estudio de extensión PB-06-006 sin recurrencia del evento.

#### **2.5.5.1.7.2. Eventos adversos graves en ensayos clínicos-Sujetos adultos**

Hasta el 31 de mayo de 2013, se informaron 20 EAG en ensayos clínicos en 13 sujetos adultos que recibían taliglucerasa alfa. La [SCS Tabla 16.1.1](#) presenta un resumen de todos los EAG en ensayos clínicos con sujetos adultos y la [SCS Tabla 16.1.2](#) proporciona una lista por sujeto para sujetos adultos con EAG en ensayos clínicos. Ninguno de los EAG se consideró relacionado con el tratamiento.

### 2.5.5.1.7.3. Eventos adversos graves y eventos adversos en el programa de uso compasivo

Además de los sujetos que participan de los ensayos clínicos, se administró taliglucerasa alfa a aproximadamente 13 sujetos pediátricos en varios programas de uso compasivo en Brasil e Israel.

#### 2.5.5.1.7.3.1. Eventos adversos graves y eventos adversos en los sujetos pediátricos del programa de uso compasivo

Hasta el 31 de mayo de 2013, se informaron en el programa de uso compasivo (aproximadamente 13 sujetos pediátricos) 1 caso de EA no grave (SCS Tabla 15.2.1 y SCS Tabla 15.2.2) y 2 casos de EAG (SCS Tabla 15.1.1 y SCS Tabla 15.1.2) en sujetos pediátricos que recibían taliglucerasa alfa. Los dos casos pediátricos graves incluyeron eventos de hipersensibilidad, un sujeto de 17 años presentó taquicardia y disnea (AEM n.º 2012259108), lo que concluyó en interrupción, y un sujeto de 10 años presentó amigdalitis, odinofagia, pirexia y varios eventos de hipersensibilidad no graves (AEM n.º 2011237734), tratamiento del que no se recibieron los resultados. La Tabla 30 resume los 2 EAG por todas las causalidades en el programa de uso compasivo de taliglucerasa alfa. Además, un sujeto de 8 años presentó dolor de espalda no grave durante las infusiones e interrumpió el tratamiento (AEM n.º 2012191632).

**Tabla 30. Detalles de los eventos adversos graves pediátricos en el programa de uso compasivo de la taliglucerasa alfa hasta el 31 de mayo de 2013 (todas las causalidades)**

AEM n.º Edad/sexo/país donde se produjo el evento	EA (término preferido)	Gravedad del evento	Relación	TRE previas	Premedicación, Acción tomada y resultado del sujeto
2012259108  17/F/Brasil	Taquicardia Disnea	Grave Grave	Relacionado Relacionado	Sí	Interrumpido El paciente se recuperó
2011237734  10/F/Brasil	Amigdalitis Odinofagia Pirexia Urticaria Tos Prurito Prurito en el oído	Grave Grave Grave No grave No grave No grave No grave	Relacionado Relacionado Relacionado Relacionado Relacionado Relacionado Relacionado	Desconocido	Premedicación con corticoide, histaminas y ranitidina. Se desconoce la acción y los resultados

Fuente: SCS Tabla 15.1.2

F = femenino

MedDRA versión 16.0

#### 2.5.5.1.7.3.2. Eventos adversos graves y eventos adversos en los sujetos adultos del programa de uso compasivo

Hasta el 31 de mayo de 2013, se informaron en el programa de uso compasivo (aproximadamente 247 sujetos adultos) 100 EAG en 40 sujetos adultos que recibían taliglucerasa alfa (SCS Tabla 17.1.1 y SCS Tabla 17.1.2). De los 100 EAG, 46 EAG

informados en 15 sujetos adultos fueron considerados como relacionados con el tratamiento. Se registraron cuarenta y cuatro (44) EA no graves en 28 sujetos adultos que recibían taliglucerasa alfa (SCS Tabla 17.3.1 y SCS Tabla 17.3.2). De los 44 EAG, 15 EA no graves informados en 8 sujetos adultos fueron considerados como relacionados con el tratamiento.

Debido al reducido número de EAG pediátricos en el programa de uso compasivo, la comparación de EAG entre los sujetos pediátricos y adultos presenta un desafío.

#### **2.5.5.1.8. Otros eventos adversos importantes**

##### **2.5.5.1.8.1. Interrupciones debido a EA en los sujetos pediátricos de los ensayos clínicos**

No se registraron interrupciones debido a EA en sujetos pediátricos inscritos en el estudio PB-06-005, el estudio PB-06-002 o el estudio PB-06-006 hasta el 31 de mayo de 2013 (SCS Tabla 12). El investigador determinó que el sujeto 10-5003, quien completó el estudio PB-06-005, no podía continuar en un estudio clínico debido a problemas cardíacos subyacentes y continúa con la administración de taliglucerasa alfa en un programa de uso compasivo.

##### **2.5.5.1.8.2. Interrupciones debido a EA en los sujetos adultos de los ensayos clínicos**

En total, se los suspendió de forma permanente a 2 sujetos adultos de los estudios clínicos de taliglucerasa alfa (PB-06-001) debido a reacciones de hipersensibilidad (PB-06-001 CSR Sección 12.3.1).

##### **2.5.5.1.8.3. Eventos adversos de hipersensibilidad**

Los EA de hipersensibilidad tipo 1 (agudos) y de hipersensibilidad tipos II, III y IV (crónicos) con frecuencia se asocian con productos proteicos transportados por infusión intravenosa en general y son conocidos en la terapia de reemplazo de enzimático para GD (Starzk, 2007).

###### **2.5.5.1.8.3.1. Hipersensibilidad tipo 1 (eventos agudos) en sujetos pediátricos**

La Tabla 31 resume los EA de hipersensibilidad tipo 1 informados por sujetos pediátricos (SCS Tabla 4.4 y SCS Tabla 5.4). El sujeto 91-5009 inscrito en el PB-06-005 (taliglucerasa alfa 30 U/kg) presentó un EA relacionado con la hipersensibilidad tipo 1 (angioedema). El angioedema (según la determinación del investigador) fue el resultado de quemadura de sol y no se consideró una reacción de hipersensibilidad a la taliglucerasa alfa (ver la descripción abajo). Se determinó que el evento fue leve (SCS Tabla 7.4) y no se relacionó con el tratamiento de estudio (SCS Tabla 4.4.1, SCS Tabla 8.4.1 y SCS Tabla 8.4).

El sujeto 91-5009 (estudio PB-06-005, 30 U/kg), un varón de 13 años, presentó el 25 de febrero de 2012 (2 días antes de la infusión 21) un evento adverso de “quemadura de sol” y “angioedema facial” causado por exposición prolongada al sol. El sujeto recibió 100 mg de hidrocortisona IV una vez, loratadina 10 mg vía oral durante 3 días y alfa amilasa 3 veces al día por vía oral durante 3 días. El sujeto se recuperó por completo luego de 3 días de tratamiento y el evento se registró como no relacionado con el tratamiento.

**Tabla 31. Eventos adversos de hipersensibilidad tipo 1 para sujetos pediátricos en los Estudios PB-06-005, PB-06-002 y PB-06-006 (todas las causalidades)**

Parámetro N.º de eventos N.º de sujetos	PB-06-002  N=5	PB-06-005		General  N=16
		30 U/kg N=6	60 U/kg N=5	
EA	0	1	0	1
Sujetos con EA	0	1 (16.7%)	0	1 (6.3%)
EA leves/moderados	0	1	0	1
Sujetos con EA leves/moderados	0	1 (16.7%)	0	1 (6.3%)
EA posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados al tratamiento	0	0	0	0
Sujetos con EA posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados al tratamiento.	0	0	0	0

Fuente: SCS Tabla 4.4 y SCS Tabla 5.4.

Cuando ocurren múltiples eventos con el mismo término preferido en una clasificación por órganos y sistemas para un sujeto, se utiliza el evento más grave. Los eventos múltiples en la misma clasificación por órganos y sistemas para un sujeto solamente se cuentan una vez en las estadísticas de esa clasificación por órganos y sistemas. El porcentaje representa la incidencia de un evento de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas o el término preferido como un porcentaje del número total de sujetos en el grupo de tratamiento.

Nota: los EA que se producen durante el tratamiento en el Estudio de extensión (PB-06-006) se informan dentro del protocolo original para los sujetos y el grupo de tratamiento.

Aunque no está alcanzado por la definición de hipersensibilidad, el sujeto 11-5005 (Estudio PB-06-005, 60 U/kg) presentó un anticuerpo IgG positivo con un valor IgG de dilución de 189.18 en la visita 7 (semana 12). Este sujeto presentó 13 EA en varias visitas (inflamación gastrointestinal, 3 episodios de vómitos y dolor abdominal) durante el estudio. El patrocinador determinó que la inflamación gastrointestinal durante la primera infusión y los vómitos durante las 3 visitas de infusión siguientes eran reacciones de hipersensibilidad y se informaron como relacionadas con el tratamiento del estudio. La descripción del sujeto se incluye en el [Módulo 2, Sección 2.7.4.2.1.3.1](#).

#### 2.5.5.1.8.3.2. Hipersensibilidad tipo 1 (eventos agudos) en sujetos adultos

**PB-06-001:** 2 sujetos adultos sin tratamiento con TRE presentaron reacciones de hipersensibilidad.

El sujeto 10-002, que recibía 60 U/kg de taliglucerasa alfa, presentó síntomas que incluyeron sensación de calor, palpitación, opresión en el pecho, náusea y rubefacción facial (visita 11, semana 20). Este sujeto presentó reacciones de hipersensibilidad (visita 12, semana 22) que incluyeron rubefacción facial, náuseas, opresión en el pecho, urticaria, sibilancia inspiratoria y espiratoria y sensación de cosquilleo en las manos. Se ofrece información adicional en [PB-06-001 CSR, Sección 12.5.1](#).

El sujeto 10-003, que recibía 30 U/kg de taliglucerasa alfa, presentó una reacción de hipersensibilidad inmediata con síntomas que incluyeron erupción con picazón, enrojecimiento, urticaria, escalofríos en todo el cuerpo y temblor, e hinchazón del



párpado derecho. Se ofrece información adicional en [PB-06-001 CSR, Sección 12.5.1](#).

**PB-06-002**: Un sujeto con tratamiento en TRE presentó una reacción de hipersensibilidad.

El sujeto 13-228 (60 U/kg) presentó una reacción de hipersensibilidad durante la primera infusión. El sujeto se retiró de forma voluntaria después de experimentar hipersensibilidad (reacción alérgica) durante la primera infusión de taliglucerasa alfa y después de rechazar continuar con las infusiones bajo el pretratamiento. Se ofrece información adicional en [PB-06-002 CSR, Sección 12.5.3](#).

**PB 06-003**: Un sujeto adulto presentó una reacción de hipersensibilidad.

El sujeto 30-009 (60 U/kg) presentó mareos, náuseas, vómitos, urticaria e hipotensión en la visita 23. Toleró bien las posteriores infusiones y el sujeto completó el estudio. Se ofrece información adicional en [PB-06-003 CSR Sección 12.5](#).

En general, se observaron pocos eventos de hipersensibilidad en los sujetos pediátricos y adultos en los estudios clínicos de taliglucerasa alfa.

#### **2.5.5.1.8.3.3. Hipersensibilidad tipo II, III y IV (sujetos adultos y pediátricos)**

Los sujetos pediátricos no presentaron reacciones de hipersensibilidad crónica del tipo II, III y IV. ([SCS Tabla 4.5](#), [SCS Tabla 4.5.1](#), [SCS Tabla 5.5](#), [SCS Tabla 6.5](#), [SCS Tabla 6.5.1](#), [SCS Tabla 7.5](#), [SCS Tabla 8.5](#) y [SCS Tabla 8.5.1](#)).

**PB 06-003**: Un sujeto adulto presentó un evento de hipersensibilidad tipo II, III o IV.

El sujeto 10-001 (30 U/kg) presentó una erupción del medicamento fija en la mejilla izquierda debajo del ojo (visita 12; semana 24). Cuatro meses después, apareció una induración similar en la mejilla izquierda durante la infusión. El sujeto presenta induraciones similares en diferentes infusiones durante el estudio. La última aparición de esta erupción del medicamento fija se describió en la infusión n.º 41 y no volvió a ocurrir. El sujeto resultó positivo para anticuerpos IgG anti taliglucerasa alfa en el Estudio PB-06-001, aunque esto probablemente no esté relacionado con el desarrollo de esta reacción fija al medicamento, la cual es una reacción de hipersensibilidad retrasada mediada por las células T. El sujeto resultó negativo para anticuerpos neutralizantes. El sujeto finalizó el estudio el 15 de febrero de 2011 luego de la infusión n.º 65 y continuó con el tratamiento en el programa de uso compasivo. Se ofrece información adicional en [PB-06-003 CSR Sección 12.5](#).

#### **2.5.5.1.8.4. Resultados de anticuerpo anti taliglucerasa alfa**

Se evaluó la incidencia de eventos adversos de acuerdo con la presencia o ausencia de anticuerpos anti medicamento (ADA) inducidos por el tratamiento. Se determinaron los ADA inducidos por el tratamiento de la siguiente manera.

- a. **ADA negativo**: sujeto con estado de anticuerpos negativos en todas las muestras recolectadas durante el estudio incluido el momento basal (pre tratamiento).

- b. **ADA positivo:** sujeto con al menos 1 muestra de anticuerpo positiva recolectada en cualquier momento del estudio incluido el momento basal (pretratamiento).
- c. **ADA negativo inducido por el tratamiento:**
1. Sujeto con estado de anticuerpos negativos en todas las muestras recolectadas durante el estudio incluido el momento basal (pretratamiento).
  2. El sujeto es positivo en el momento basal pero no presenta muestras posteriores a la infusión que sean consideradas impulsadas por el tratamiento. Se considera que una muestra está incrementada por el tratamiento si el valor es  $\geq 6$  veces el valor del período inicial.
- d. **ADA positivo inducido por el tratamiento** (“ADA desarrollado”, “ADA surgido en el tratamiento”):
1. El sujeto es negativo al momento basal pero presenta al menos 1 muestra positiva recolectada en cualquier momento después de la primera infusión.
  2. El sujeto es positivo al momento basal y presenta al menos 1 muestra impulsada por el tratamiento recolectada después de la primera infusión. Se considera que una muestra está incrementada por el tratamiento si el valor es  $\geq 6$  veces el valor del período inicial.
  3. El sujeto sin muestra anterior al tratamiento que presenta al menos 1 muestra positiva recolectada en cualquier momento después de la primera infusión. Ningún sujeto cumplió con este criterio en este conjunto de datos.
  4. El sujeto es positivo para pretratamiento y postratamiento pero no presenta resultados de titulación en uno o ambos períodos (se pueden utilizar evaluaciones adicionales para una mayor categorización de estos sujetos, p.ej., evaluación de la diferencias en la señal de ensayo). Ningún sujeto cumplió con este criterio en este conjunto de datos.

#### **2.5.5.1.8.4.1. Resultados del anticuerpo antitaliglucerasa alfa en sujetos pediátricos**

Se hizo una medición del anticuerpo IgG antitaliglucerasa alfa en los sujetos pediátricos en los Estudios PB-06-005, PB-06-002 y en la visita farmacocinética (PK) en el PB-06-006. Los resultados de los anticuerpos están disponibles en la [SCS Tabla 11.1.1](#), [la SCS Tabla 11.1.2](#) (con EA de todas las causalidades) y [la SCS Tabla 11.1.3](#) (con EA relacionados con el tratamiento). Las [Tabla 32](#) y [Tabla 33](#) a continuación son tablas correspondientes que presentan resultados de anticuerpos determinados como todas las causalidades y relacionados con el tratamiento por el investigador, respectivamente.

El análisis del anticuerpo IgG anti taliglucerasa alfa en los Estudios PB-06-005 y PB-06-002 se realizó con muestras de 16 sujetos pediátricos, de los cuales 2 (12.5%) tenían anticuerpos inducidos por el tratamiento.

Se evaluaron las muestras de 11 sujetos pediátricos sin tratamiento con TRE (Estudio PB-06-005) al momento basal. Dos sujetos (18.2%) sin tratamiento previo (11-5005 y 91-5009) presentaban ADA IgG inducidos por el tratamiento.

El sujeto 11-5005 tuvo una respuesta de anticuerpo IgG positiva con un valor IgG de dilución 189.18 en la visita 7 (semana 12). Este sujeto presentó 13 EA (inflamación gastrointestinal [visita 1], 3 episodios de vómitos [visita 2, 3 y 4] y dolor abdominal [visita 25]) durante el estudio. El patrocinador determinó que la inflamación gastrointestinal durante la primera infusión y los vómitos durante las 3 visitas de infusión subsiguientes eran reacciones de hipersensibilidad y se informaron como relacionadas con el tratamiento del estudio.

El sujeto 91-5009 tuvo una respuesta positiva del anticuerpo IgG con un valor IgG de dilución de 368.74 en la visita 14, un valor IgG de dilución de 523.59 en la visita 20 y un valor IgG de dilución de 165.70 en la visita 27 (final del estudio). El sujeto presentó vómitos en la visita 2 que se informaron como no relacionados con el medicamento del estudio. El sujeto también presentó un evento adverso por “quemadura de sol” y “angioedema facial” el 25 de febrero de 2012 (2 días antes de la infusión 21) causados por exposición prolongada al sol. No se lo consideró al angioedema facial como una reacción de hipersensibilidad. El sujeto recibió 100 mg de hidrocortisona IV una vez, 10 mg vía oral de loratadina durante 3 días y alfa amilasa vía oral 3 veces al día durante 3 días, el sujeto tuvo una recuperación completa después de 3 días de tratamiento y el evento se registró como no relacionado con el tratamiento y no se lo consideró como una reacción de hipersensibilidad.

El sujeto sin tratamiento previo con TRE (11-5004) en el Estudio PB-06-005 presentó el anticuerpo IgG a la taliglucerasa alfa al momento basal (antes de la exposición) que no cambió de forma significativa durante el tratamiento con taliglucerasa alfa y, por lo tanto, no se consideró un anticuerpo positivo inducido por el tratamiento en los siguientes análisis.

Se evaluó el estado del anticuerpo IgG anti taliglucerasa alfa en 5 sujetos pediátricos con tratamiento previo con TRE del Estudio PO-06-002. Dos sujetos pediátricos (sujeto 14-230 y 92-232) presentaron el anticuerpo IgG a la taliglucerasa alfa al momento basal (antes de la exposición a la taliglucerasa alfa) que disminuyó en ambos casos y, por lo tanto, no se consideraron anticuerpo positivo inducido por el tratamiento en los siguientes análisis.

**Tabla 32. Estado ADA IgG y eventos adversos por todas las causalidades en sujetos pediátricos en los Estudios PB-06-005 y PB-06-002**

ID del sujeto	Estado ADA IgG	Evaluación del estado de ADA IgG*		Eventos adversos por todas las causalidades (TP de MedDRA)
	En el período inicial	ADA positivo en cualquier visita	ADA positivo inducido por el tratamiento	
<b>Estudio PB-06 005</b>				
10-5001	No	No	No	Ninguno
10-5002	No	No	No	Dolor en el lugar de la infusión
10-5003	No	No	No	Ninguno
10-5007	No	No	No	Ninguno
11-5004†	Sí	Sí	No	Molestias en el pecho Irritación de la garganta
11-5005†	No	Sí	Sí	Inflamación gastrointestinal Vómitos Dolor abdominal
11-5006†	No	No	No	Vómitos Síncopa vasovagal
91-5008	No	No	No	Ninguno
91-5009*	No	Sí	Sí	Vómitos
91-5010	No	No	No	Ninguno
91-5011	No	No	No	Ninguno
<b>Estudio PB-06-002</b>				
14-229	No	No	No	Ninguno
14-230	Sí	Sí	No	Vómitos
30-231	No	No	No	Ninguno
30-233	No	No	No	Ninguno
92-232‡	Sí	Sí	No	Ninguno

Fuente: SCS Tabla 11.1.1, SCS Tabla 11.1.2

ID=Identificación

\*91-5009 –Positivo en la visita PK en el PB-06-006 (fuente: Estudio PCL-13-002)

† No se recolectó muestra de ADA de los sujetos de Sudáfrica 11-5004, 11-5005 y 11-5006 en la visita PK del PB-06-006 debido a que el Concejo de control de medicamentos de Sudáfrica no lo autorizó.

‡ No se recolectó muestra de ADA del sujeto 92-232 de Singapur en la visita PK del PB-06-006 debido a que los padres se rehusaron a dar el consentimiento informado.

\*La evaluación del estado de ADA IgG se basó en las definiciones (2.5.5.1.8.4) para la evaluación de la presencia o ausencia de ADA inducido por el tratamiento.

**Tabla 33. Estado ADA IgG y eventos adversos relacionados con el tratamiento en sujetos pediátricos en los Estudios PB-06-005 y PB-06-002**

ID del sujeto	Estado ADA IgG	Evaluación del estado de ADA IgG*		Eventos adversos relacionados con el tratamiento designados por el investigador (TP de MedDRA)
	En el período inicial	ADA positivo en cualquier visita	ADA positivo inducido por el tratamiento	
<b>Estudio PB-06 005</b>				
10-5001	No	No	No	Ninguno
10-5002	No	No	No	Ninguno
10-5003	No	No	No	Ninguno
10-5007	No	No	No	Ninguno
11-5004†	Sí	Sí	No	Molestias en el pecho Irritación de la garganta
11-5005†	No	Sí	Sí	Inflamación gastrointestinal Vómitos
11-5006†	No	No	No	Ninguno
91-5008	No	No	No	Ninguno
91-5009*	No	Sí	Sí	Ninguno
91-5010	No	No	No	Ninguno
91-5011	No	No	No	Ninguno
<b>Estudio PB-06-002</b>				
14-229	No	No	No	Ninguno
14-230	Sí	Sí	No	Ninguno
30-231	No	No	No	Ninguno
30-233	No	No	No	Ninguno
92-232‡	Sí	Sí	No	Ninguno

Fuente: SCS Tabla 11.1.1, SCS Tabla 11.1.3

ID=Identificación

\*91-5009 –Positivo en la visita PK en el PB-06-006 (fuente: Estudio PCL-13-002)

† No se recolectó muestra de ADA de los sujetos de Sudáfrica 11-5004, 11-5005 y 11-5006 en la visita PK del PB-06-006 debido a que el Consejo de control de medicamentos de Sudáfrica no autorizó la enmienda del protocolo para el muestreo PK.

‡ No se recolectó muestra de ADA del sujeto 92-232 de Singapur en la visita PK del PB-06-006 debido a que los padres se rehusaron a firmar el consentimiento informado.

\*La evaluación del estado de ADA IgG se basó en las definiciones (2.5.5.1.8.4) para la evaluación de la presencia o ausencia de ADA inducido por el tratamiento.

También se tomaron muestras para las pruebas del anticuerpo de la antitaliglucerasa alfa antes de la administración de la dosis de la visita PK en el Estudio PB-06-006. Se recolectaron muestras de sangre para analizar 11 de los 15 sujetos pediátricos (luego del tratamiento con taliglucerasa alfa durante al menos 10 meses). Tres sujetos pediátricos de Sudáfrica (sujetos 11-5004, 11-5005 y 11-5006) no fueron incluidos debido a que la enmienda del protocolo para el muestreo de PK no fue aprobada por el Consejo de control de medicamentos. Además, los padres de un sujeto (92-232) en Singapur se rehusaron a firmar el consentimiento informado. De los 11 sujetos pediátricos a los que se les hizo una medición del anticuerpo antitaliglucerasa alfa en la visita PK, un niño (sujeto 91-5009 del estudio original PB-06-005) presentó un IgG positivo con un valor IgG de dilución de 1395 en la visita PK (31 de enero de 2013) (Estudio PCL-13-002).

Mientras que el número de sujetos pediátricos que desarrollaron ADA fue limitado, no se identificó una relación clara entre el desarrollo de ADA y la aparición de EA en estos sujetos.

#### **2.5.5.1.8.4.2. Resultados del anticuerpo antitaliglucerasa alfa en sujetos adultos**

Si bien no se ha preparado otro análisis de sujeto adulto adicional para este documento, existe la posibilidad de una asociación entre el ADA antitaliglucerasa alfa inducido por el tratamiento y la ocurrencia de eventos de hipersensibilidad de tipo 1 en sujetos adultos como se informó anteriormente en la presentación original de adultos ([NDA N.º 22-458, Módulo 2, Resumen de seguridad clínica 2.7.4, Sección 2.7.4.2.1.8](#)). No se ha establecido una asociación entre el estado del anticuerpo y el riesgo de una reacción de hipersensibilidad.

En general, la taliglucerasa alfa indujo a la formación de ADA IgG en los estudios clínicos en una minoría de sujetos pediátricos y adultos.

#### **2.5.5.1.8.5. Eventos óseos**

##### **2.5.5.1.8.5.1. Eventos óseos en sujetos pediátricos**

Se analizan los eventos óseos porque la comorbilidad ósea es común en sujetos con GD. El análisis de eventos óseos específicos relacionados con la GD incluyó osteonecrosis, infarto óseo, fractura patológica y dolor de huesos. La cantidad de sujetos pediátricos con eventos óseos y la cantidad de eventos óseos se presentan en la [SCS Tabla 4.6](#) y la [SCS Tabla 5.6](#) respectivamente. Un sujeto pediátrico (10-5002; Estudio PB-06-005, 30 U/kg) presentó 2 eventos óseos (dolores de hueso ocasionales en la planta de los pies y dolores ocasionales en las rodillas) considerados de gravedad leve y que ocurrieron 24 horas después de la finalización de la infusión ([SCS Tabla 4.6.1](#) y [SCS Tabla 7.6](#)). Estos eventos óseos no fueron considerados como relacionados con el tratamiento.

##### **2.5.5.1.8.5.2. Eventos óseos en sujetos adultos**

Siete sujetos adultos en los Estudios PB-06-001 (0), PB-06-002 (1) y PB-06-003 (6) presentaron eventos óseos relacionados con la GD. El sujeto 15-225 (PB-06-002), que recibió la dosis de aproximadamente 15 U/kg, presentó un evento óseo relacionado con la GD (dolor de huesos) que el investigador consideró como definitivamente no relacionado con el tratamiento. De los sujetos adultos PB-06-003 con eventos óseos, 11-014 (crisis ósea tibia izquierda y dolor óseo tibia izquierda), 14-027 (infarto óseo de la tibia bilateral), 15-016 (empeoramiento del dolor óseo en la columna vertebral), 15-225 (dolor óseo en las costillas derechas) y 30-011 (dolor de cadera y espinal), ninguno mostró empeoramiento de la densidad ósea mineral determinada mediante absorciometría dual de rayos X (DEXA). El sujeto 41-020 con antecedentes de necrosis avascular de la cabeza del fémur y necrosis acetabular mostró deterioro en la densidad ósea mineral del cuello femoral en los puntajes T y Z desde el mes 12 hasta el 24 y tuvo un reemplazo total de cadera.

Si bien el número de eventos óseos en los sujetos pediátricos y adultos que recibieron taliglucerasa alfa fue relativamente pequeño, es difícil determinar si existen diferencias entre los sujetos pediátricos y los adultos.

#### **2.5.5.1.8.6. Evaluaciones de laboratorio clínico**

##### **2.5.5.1.8.6.1. Evaluaciones clínicas de laboratorio en sujetos pediátricos**

No se observó evidencia de un efecto adverso de la taliglucerasa alfa en los parámetros de prueba de laboratorio. La mayoría de los parámetros de laboratorio de hematología,

bioquímica y de análisis de orina permanecieron en niveles normales desde la selección o mejoraron a niveles normales hacia el final del estudio.

Se sabe que las enzimas hepáticas pueden elevarse de forma intermitente en sujetos con GD sin morbilidades coexistentes. No se detectaron elevaciones en ALT, AST o GGT  $>3.0$  x por encima del límite superior normal (LSN). Un sujeto pediátrico (sujeto 30-233 en PB-06-002) tuvo una medición de bilirrubina total de  $>1.5$  x LSN.

#### **2.5.5.1.8.6.2. Evaluaciones clínicas de laboratorio en sujetos adultos**

De manera similar a los sujetos pediátricos, la mayoría de los parámetros de laboratorio de hematología, bioquímica y de análisis de orina permanecieron en niveles normales desde la selección o mejoraron a niveles normales hacia el final de los estudios (PB-06-001, PB-06-002 y PB-06-003) en la población adulta.

#### **2.5.5.1.9. Observaciones de signos vitales, hallazgos físicos y otros relacionados con la seguridad**

##### **2.5.5.1.9.1. Signos vitales**

##### **2.5.5.1.9.1.1. Signos vitales en sujetos pediátricos**

Se revisaron los signos vitales y no se observaron hallazgos clínicos importantes en los sujetos pediátricos. No se informaron eventos adversos asociados con los signos vitales de los sujetos excepto por un sujeto tratado con taliglucerasa alfa 30 U/kg (sujeto 10-5002) que tuvo fiebre (39 °C) 5 días después de la infusión de la visita 16 y se recuperó en dos días; este evento fue considerado como no relacionado con el tratamiento.

##### **2.5.5.1.9.1.2. Signos vitales en sujetos adultos**

De manera similar a los sujetos pediátricos, no se observaron hallazgos clínicos importantes en los signos vitales de los sujetos adultos (Estudios PB-06-001, PB-06-002 y PB-06-003).

##### **2.5.5.1.9.2. Ecocardiograma**

##### **2.5.5.1.9.2.1. Ecocardiograma en sujetos pediátricos**

2 sujetos pediátricos del Estudio PB-06-005 presentaron un ecocardiograma anormal.

El sujeto 10-5001 del grupo de tratamiento taliglucerasa alfa 60 U/kg tuvo un gradiente de incompetencia tricúspide (12 mm Hg) en el momento basal que se elevó a 20 mm Hg; la patología mostró regurgitación tricúspide leve en la semana 52 (mes 12).

En el sujeto 10-5003 del grupo de tratamiento taliglucerasa alfa 30 U/kg diagnosticado con GD tipo 3c con un característico involucramiento de la válvula cardíaca, y cuyo ecocardiograma al momento basal se identificó como demostración anormal de válvulas VA, la patología en el mes 12 mostró empeoramiento del gradiente de incompetencia tricúspide (hipertensión pulmonar) con un gradiente de incompetencia tricúspide anormal de 74 mmHg, que se consideró como un deterioro clínico importante, si bien no estaba relacionado con el tratamiento con taliglucerasa alfa.

#### **2.5.5.1.9.2.2. Ecocardiograma en sujetos adultos**

De forma similar a la mayoría de los sujetos pediátricos, no se observó deterioro clínico importante en los ecocardiogramas de los sujetos adultos en los Estudios PB-06-001, PB-06-002 y PB-06-003.

#### **2.5.5.1.10. Seguridad en grupos especiales y situaciones**

##### **2.5.5.1.10.1. Factores intrínsecos**

###### **2.5.5.1.10.1.1. Factores intrínsecos-Edad**

Debido al reducido número de sujetos, no se realizaron análisis en relación con la edad entre los sujetos pediátricos.

En general, se inscribieron 16 sujetos pediátricos (2 a <18 años) en el programa clínico. Si bien el tamaño de la muestra es pequeño, no parece que exista una diferencia importante en la frecuencia o gravedad de los eventos en estos sujetos ([SCS Tabla 7.1](#)) en comparación con los sujetos adultos de entre 18 y <65 años de edad ([PB-06-001 Tabla estadística 6.4](#); [PB-06-002 Tabla estadística 2.4.1](#); [PB-06-003 Tabla estadística 1.4](#)).

###### **2.5.5.1.10.1.2. Factores intrínsecos-Raza**

La mayoría de los sujetos pediátricos eran caucásicos (87.5%) ([SCS Tabla 1.1](#)). De los 14 sujetos pediátricos caucásicos, se acumularon 327.4 meses de años-persona de taliglucerasa alfa ([SCS Tabla 3.4](#)). No se puede llegar a una conclusión en relación con la raza.

###### **2.5.5.1.10.1.3. Factores intrínsecos-Religión**

De los sujetos pediátricos, 2 declararon ser judíos (ambos asquenazi). No se realizaron análisis comparativos de los resultados de seguridad de este grupo con los no judíos o judíos no asquenazi.

###### **2.5.5.1.10.1.4. Factores intrínsecos-Sexo**

En total, 10 (90.9%) de los 11 sujetos pediátricos varones tratados presentaron un total de 106 EA. Cinco (100.0%) de los sujetos pediátricos mujeres tratados presentaron un total de 42 EA. Un sujeto hombre (11-5005) y un sujeto mujer (11-5004) presentaron 4 EA cada uno que el investigador consideró como al menos posiblemente relacionado con el tratamiento de estudio en el Estudio PB-06-005. Un sujeto de sexo masculino y 1 sujeto de sexo femenino presentaron 1 EAG cada uno ([SCS Tabla 4.3](#) y [SCS Tabla 5.3](#)).

No parece existir diferencia en todas las causalidades ([Tabla 34](#)) o EA relacionados con el tratamiento ([Tabla 35](#)) por SOC del MedDRA o por término preferido de MedDRA entre los sujetos hombres y mujeres ([SCS Tabla 6.3](#), [SCS Tabla 6.3.1](#), [SCS 8.3](#) y [SCS Tabla 8.3.1](#)). Además, no parece haber diferencia en la gravedad de los EA ente los sujetos hombres y mujeres. La mayoría de los EA de los sujetos de sexo masculino y femenino fueron leves ([SCS Tabla 7.3](#)).



**Tabla 34. Número de sujetos pediátricos con EA (>25.0% en el grupo general) por sexo en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006 (todas las causalidades)**

Sexo/clasif. por órganos y sistemas/Término preferido	PB-06-002	PB-06-005		General
		30 U/kg	60 U/kg	
<b>Sujetos de sexo masculino</b>	N=3	N=4	N=4	N=11
<b>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</b>				
Linfadenopatía	0 (0.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	3 (27.3%)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Dolor abdominal	0 (0.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	4 (36.4%)
Diarrea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (75.0%)	3 (27.3%)
Vómitos	1 (33.3%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	4 (36.4%)
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección del tracto respiratorio superior	1 (33.3%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	4 (36.4%)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor en extremidades	0 (0.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	4 (36.4%)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	3 (27.3%)
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>				
Tos	1 (33.3%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	4 (36.4%)
<b>Sujetos de sexo femenino</b>				
	N=2	N=2	N=1	N=5
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Fiebre del Dengue	0 (0.0%)	1 (50.0%)	1 (100.0%)	2 (40.0%)
<b>Procedimientos quirúrgicos y médicos</b>				
Extracción de dientes	0 (0.0%)	2 (100.0%)	0 (0.0%)	2 (40.0%)

Fuente: [SCS Tabla 6.3](#)

Cuando ocurren múltiples eventos con el mismo término preferido en una clasificación por órganos y sistemas para un sujeto, se utiliza el evento más grave. Los eventos múltiples en la misma clasificación por órganos y sistemas para un sujeto solamente se cuentan una vez en las estadísticas de esa clasificación por órganos y sistemas. El porcentaje representa la incidencia de un evento de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas o el término preferido como un porcentaje del número total de sujetos en el grupo de tratamiento.

**Tabla 35. Número de sujetos pediátricos con EA relacionados con el tratamiento por sexo en los Estudios PB-06-002, PB-06-005 y PB-06-006**

Sexo/clasif. por órganos y sistemas/Término preferido	PB-06-002	PB-06-005		General
		30 U/kg	60 U/kg	
<b>Sujetos de sexo masculino</b>	N=3	N=4	N=4	N=11
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Inflamación gastrointestinal	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (9.1%)
Vómitos	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (9.1%)
<b>Sujetos de sexo femenino</b>	N=2	N=2	N=1	N=5
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>				
Molestias en el pecho	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (20.0%)
<b>Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios</b>				
Iritación de la garganta	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100.0%)	1 (20.0%)

Fuente: [SCS Tabla 8.3](#)

Cuando ocurren múltiples eventos con el mismo término preferido en una clasificación por órganos y sistemas para un sujeto, se utiliza el evento más grave. Los eventos múltiples en la misma clasificación por órganos y sistemas para un sujeto solamente se cuentan una vez en las estadísticas de esa clasificación por órganos y sistemas. El porcentaje representa la incidencia de un evento de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas o el término preferido como un porcentaje del número total de sujetos en el grupo de tratamiento.

#### 2.5.5.1.10.2. Factores extrínsecos

Debido al reducido número de sujetos, no se realizaron análisis por subgrupo.

#### 2.5.5.1.10.3. Interacciones medicamentosas

No se esperan interacciones medicamentosas con la taliglucerasa alfa y no se realizaron estudios formales.

#### 2.5.5.1.10.4. Uso durante embarazo y lactancia

No se informaron casos de embarazo en la población pediátrica.

Los estudios de reproducción con taliglucerasa alfa se realizaron en ratas y conejas preñadas con dosis intravenosas con exposiciones aproximadamente 5 veces la dosis humana recomendada de 60 U/kg de acuerdo con el área de superficie corporal. Los estudios no revelaron evidencia alguna de fertilidad afectada o daño al feto a causa de la taliglucerasa alfa. Sin embargo, no existen estudios adecuados y correctamente controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios reproductivos con animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, se recomienda el uso de taliglucerasa alfa durante el embarazo solamente si es claramente necesario. No se dispone de datos de estudios en mujeres lactantes y se desconoce si la taliglucerasa alfa se excreta en la leche humana.

#### 2.5.5.1.10.5. Sobredosis

No se cuenta con experiencia por sobredosis de taliglucerasa alfa. Con base en los datos disponibles, la dosis media más elevada administrada a un sujeto pediátrico es de 63.9 U/kg ([SCS Tabla 2.2](#)).

#### **2.5.5.1.10.6. Abuso del medicamento**

No se ha identificado abuso/dependencia potencial a la taliglucerasa alfa; no se han realizado estudios.

#### **2.5.5.1.10.7. Abstinencia y rebote**

Debido a su modo de acción, no se espera que la taliglucerasa alfa presente efectos de abstinencia o rebote; no se han realizado estudios sobre abstinencia o rebote.

#### **2.5.5.1.10.8. Efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinaria o disminución de la capacidad mental**

Ya que se han informado mareos en los ensayos clínicos con taliglucerasa alfa, los sujetos deben conocer la forma en que reaccionan a la taliglucerasa alfa antes de conducir u operar maquinaria.

#### **2.5.5.1.10.9. Datos posteriores a la comercialización**

Todos los informes solicitados o espontáneos de EA graves o no graves se recopilan en la base de datos del patrocinador y se presentan en este documento con un período de comunicación desde el 01 de mayo de 2012 hasta el 31 de mayo de 2013.

##### **2.5.5.1.10.9.1. Datos posteriores a la comercialización en pacientes pediátricos**

En el período de comunicación del 01 de mayo de 2012 hasta el 31 de mayo de 2013 se registró 1 evento adverso grave ([SCS Tabla 14.1.1](#) y [SCS Tabla 14.1.2](#)) y 2 casos no graves de uso extraoficial ([SCS Tabla 14.2.1](#) y [SCS Tabla 14.2.2](#)) que se informaron a la base de datos de seguridad.

Un sujeto de sexo masculino de 14 años de Brasil que recibió taliglucerasa alfa presentó eventos adversos graves, que incluyeron erupción, pápulas, vómitos, dolor de cabeza y dolor abdominal superior (AEM n.º 2011286750) para los cuales no se especificó la causalidad. El paciente se recuperó y todos los síntomas se resolvieron por completo según el tratamiento.

Se informaron dos casos (AEM n.º 2013128290 y AEM n.º 2013138640) de uso extraoficial potenciales de taliglucerasa alfa en un varón de 16 años y en un varón de 7 años, ambos en los Estados Unidos. Estos pacientes no recibieron taliglucerasa alfa y estos casos no fueron asociados con ningún evento adverso. Se recibió información de seguimiento para AEM n.º 2013138640 después de la fecha límite de datos del 31 de mayo de 2013 que confirmó que nunca se le había prescrito taliglucerasa alfa al paciente. Por lo tanto, AEM n.º 2013138640 fue degradado como caso inválido dentro de la base de datos de seguridad del patrocinador.

##### **2.5.5.1.10.9.2. Datos posteriores a la comercialización en pacientes adultos**

Se registraron cien (100) EAG en 40 sujetos adultos que recibían taliglucerasa alfa ([SCS Tabla 17.1.1](#) y [SCS Tabla 17.1.2](#)).

Durante el período de comunicación del 01 de mayo de 2012 al 31 de mayo de 2013, se informaron 17 EAG espontáneos en la base de datos de seguridad del patrocinador en 5 pacientes adultos ([SCS Tabla 18.1.1](#) y [SCS Tabla 18.1.2](#)) y 73 AE no graves espontáneos en

26 pacientes adultos ([SCS Tabla 18.3.1](#) y [SCS Tabla 18.3.2](#)). No se comunicaron informes espontáneos de muertes en la base de datos del patrocinador ([SCS Tabla 18.2.1](#) y [SCS Tabla 18.2.2](#)).

Debido al reducido número de pacientes pediátricos y al reducido número de EAG y EA espontáneos adultos y pediátricos, no es posible llegar a conclusiones definitivas en relación con la comparación de EAG y EA espontáneos entre pacientes adultos y pediátricos.

#### **2.5.5.2. Conclusiones de seguridad**

- La administración de taliglucerasa alfa ya sea de 30 U/kg ó de 60 U/kg cada 2 semanas fue segura y bien tolerada en los sujetos pediátricos con experiencia previa con TRE y sin experiencia previa con TRE.
- El perfil de los EA más comunes por todas las causalidades en sujetos pediátricos (>25%) fue similar al de los EA más comunes por todas las causalidades observados en sujetos adultos (>10%), con excepción de que aproximadamente el 30% de los sujetos pediátricos presentaron dolor abdominal o vómitos. Por el contrario, en los sujetos adultos, los EA más comunes (>10%) por todas las causalidades que no fueron observados en sujetos pediátricos (>25%) fueron artralgia, influenza, faringitis, fatiga, reacción relacionada con la infusión, dolor de espalda, hipertensión, dolor, gastroenteritis y prurito.
- 2 de los 16 sujetos pediátricos presentaron EA relacionados con el tratamiento. El sujeto 11-5005 presentó inflamación gastrointestinal (severa) y 3 episodios de vómitos (leves a moderados) y el sujeto 11-5004, quien presentó molestias en el pecho (leve) y 3 episodios de irritación en la garganta (leves). La inflamación gastrointestinal presentada en el sujeto 11-5005 fue considerada como EAG relacionado con el tratamiento.
- En general, se observaron pocos EAG en el programa de ensayos clínicos de la taliglucerasa alfa de sujetos pediátricos y adultos sin una tendencia que surja de la naturaleza de los eventos.
- Si bien las comparaciones entre los sujetos pediátricos y adultos presentaron un desafío, los perfiles de EA por dosis y la aparición del punto temporal fueron similares.
- En general, se observaron pocos eventos de hipersensibilidad en los sujetos pediátricos y adultos en los estudios clínicos de taliglucerasa alfa.
- La administración de taliglucerasa alfa indujo a la formación de ADA IgG en una minoría tanto de sujetos pediátricos como adultos en el programa de estudios clínicos. El número de sujetos pediátricos que desarrollaron ADA fue reducido y no se identificó una relación clara entre el desarrollo de ADA y la aparición de EA en estos sujetos.

#### **2.5.5.3. Conclusiones sobre riesgos y beneficios**

A final de los 12 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa en el Estudio PB-06-005 sin tratamiento previo, se demostró la eficacia terapéutica de la taliglucerasa alfa en sujetos

pediátricos con GD. Los sujetos registraron un aumento desde el momento basal en el nivel de hemoglobina, disminución del volumen hepático y del bazo, un aumento del recuento de plaquetas, una disminución de los niveles de quitotriosidasa y de PARC/CCL18, y un aumento de altura, de velocidad de altura, de peso y de edad ósea.

Al final de los nueve meses de tratamiento con taliglucerasa alfa en el Estudio PB-06-002 con tratamiento previo, los volúmenes medios de los órganos y los valores hematológicos permanecieron estables tanto en sujetos pediátricos como en adultos.

Estos valores fueron sostenidos, de forma similar a los efectos observados en pacientes adultos y fueron coherentes con la información publicada con velaglucerasa.

De acuerdo con los análisis de los datos de los Estudios PB-06-005 y PB-06-002, la taliglucerasa alfa parece tener una eficacia comparable en los parámetros clínicos de GD tanto en pacientes adultos como pediátricos. Los resultados de seguridad fueron los previstos para este tratamiento biológico. El perfil general de seguridad observado en los sujetos pediátricos fue similar al observado en los sujetos adultos. No ocurrieron muertes dentro de los estudios clínicos asociados con el tratamiento con taliglucerasa. El riesgo clínico más importante en el tratamiento con taliglucerasa alfa es la reacción de hipersensibilidad. La taliglucerasa alfa ha inducido a la formación de ADA IgG en los estudios clínicos en una minoría de sujetos pediátricos y adultos. No se ha observado una relación clara entre el desarrollo de ADA y la aparición de EA.

En general, los beneficios clínicos del tratamiento en pacientes pediátricos con taliglucerasa GD superan los riesgos potenciales.

### 2.5.6. Referencias

1. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et ál. El registro Gaucher: demografía y características de la enfermedad en 1698 pacientes con la enfermedad de Gaucher. *Arch Intern Med* 2000; 160:2835-2843.
2. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, et ál. Terapia de reemplazo de enzimas y monitoreo para niños con la enfermedad de Gaucher tipo 1: recomendaciones consensuadas. *Publicación de Pediatría*. 2004; 144:112-120.
3. Charrow J. Terapia de reemplazo enzimática para la enfermedad de Gaucher. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(1):121-31.
4. Nota explicativa de CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano) sobre las consideraciones generales para los ensayos clínicos (CPMP/ICH/291/95) (ICH E8).
5. Ciana G, Deroma L, Franzil A, et ál. Respuesta de la densidad mineral ósea a largo plazo a la terapia de reemplazo enzimático en un cohorte retrospectivo pediátrico en pacientes con Gaucher. *Publicación de enfermedad metabólica hereditaria*. 2012; 1-6.
6. de Fost M, Hollak CE, Groener JE, et ál. Efectos superiores de la terapia de reemplazo de enzimas en dosis altas en enfermedad de Gaucher tipo 1 con involucramiento en la médula ósea y niveles de quitotriosidasa: un análisis retrospectivo con dos centros. *Blood*. 2006;108(3):830-835.
7. Grabowski GA, Kacena K, et ál. Relaciones de respuesta a la dosis para la terapia de reemplazo de enzima con imiglucerasa/aglucerasa en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. *Genet Med*. 2009;11(2):92-100.
8. Hollak CE, et ál. Tratamiento de mantenimiento de baja frecuencia con imiglucerasa en adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1: un ensayo prospectivo aleatorizado controlado. *Haematologica*. 2007;92(2):215-21.
9. Hruska KS, La Marca ME, et ál. Enfermedad de Gaucher: mutación y espectro de polimorfismo en el gen glucocerebrosidasa (GBA). *Hum Mutat*. 2008;29(5):567-83.
10. Kaplan P, Baris H, De Meirleir L, et ál. Recomendaciones revisadas para el manejo de la enfermedad de Gaucher en niños. *Publicación europea de Pediatría* 2012;1-12.
11. Lerouge P, Cabanes-Macheteau M, et ál. Biosíntesis de N-glicoproteínas en plantas: desarrollo reciente y tendencias futuras. *Plant Mol Biol*. 1998;38(1-2):31-48.
12. Sato Y, Beutler E. Aglutinación, internalización y degradación de glucocerebrosidasa terminada por manosa en los macrófagos. *J Clin Invest*. 1993;91(5):1909-1917
13. Shaaltiel, Y., D. Bartfeld, et ál. Producción de glucocerebrosidasa con glicanos terminales de manosa para la terapia de reemplazo enzimática de la enfermedad de Gaucher con un sistema de células de planta. *Plant Biotechnol J*. 2007;5(5):579-590.

14. Sidransky E, et ál. Enfermedades de almacenamiento lisosomal en recién nacidos. *Pediatr.* 2009;123:1191-1207.
15. Starzyk K, Richards S, Yee J. La experiencia internacional sobre seguridad a largo plazo de la terapia de imiglucerasa para GD. *Mol Genet Metab.* Febrero, 2007; 90:157-63.
16. Sturm A. Heterogeneidad de los enlaces unidos con N-oligosacáridos complejos en sitios de glicosilación específicos de dos glicoproteínas de zanahoria secretadas. *Eur J Biochem.* 1991;199(1):169-79.
17. Vellodi A, Tylki-Szymanska A, et ál. Manejo de la enfermedad de Gaucher neuronopática: recomendaciones revisadas. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(5):660-4.
18. Weinreb N, Registro vom Dahl S Gaucher. Informe anual, 2008.
19. Organización mundial de la salud (OMS). Prevalencia mundial de la anemia 1993-2005. Base de datos mundial de la OMS. En: de Benoist B, McLean E, Egli I, editores. Prensa OMS, Organización mundial de la salud, Ginebra, Suiza, 2008: 51 páginas
20. Zimran A, Futerman AH. Enfermedad de Gaucher. 2006. Boca Raton (FL); Grupo Taylor y Francis.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 10344-13-9 Reseña Clínica Pediátrica

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 71 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:52:26 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.11 20:52:30 -0300'



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

### **UPLYSO Taliglucerasa Alfa Polvo liofilizado para infusión intravenosa**

La enfermedad de Gaucher es un desorden genético causado por una deficiencia en una enzima llamada glucocerebrosidasa o por la falta de dicha enzima. Cuando falta esta enzima o la misma no funciona adecuadamente, una sustancia llamada glucocerebrósido se acumula dentro de las células del organismo. La acumulación de esta sustancia causa los signos y síntomas de la enfermedad de Gaucher. Este medicamento ha sido diseñado para reemplazar la enzima glucocerebrosidasa deficiente o faltante, en pacientes con enfermedad de Gaucher Tipo 1. Se trata de una terapia “de reemplazo enzimático”.

Uplyso ha sido aprobado por la autoridad sanitaria, pero por estar dirigido a una enfermedad poco frecuente y seria se requiere generar más datos de seguridad y eficacia. Para ello el laboratorio debe implementar un Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad durante la comercialización del producto para continuar evaluando la relación beneficio/riesgo del tratamiento. Este Plan ha sido aprobado por la A.N.M.A.T.

Mediante la firma del consentimiento el paciente autoriza a compartir su información médica obtenida por su médico con el laboratorio y la A.N.M.A.T. el manejo de la información médica se realizará de acuerdo a la legislación argentina sobre protección de Datos Personales (Ley 25.326) y conforme a lo establecido en la Ley de Derechos del paciente, historia clínica y consentimiento informado (Ley 26.529).

El paciente acepta su participación voluntaria en el Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad de Uplyso que tiene por finalidad permitir la utilización, en condiciones seguras, de dicho medicamento.

El paciente ha leído y comprendido la información sobre Uplyso explicada en el consentimiento y ha tenido la oportunidad de efectuar preguntas y las mismas han sido respondidas.

Fecha, DNI y Firma Paciente: \_\_\_\_\_

Fecha, DNI y Firma Médico tratante: \_\_\_\_\_



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** 10344-13-9 Consentimiento Informado

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.12 14:34:57 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2019.07.12 14:34:58 -0300'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL  
REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES  
CERTIFICADO N°**

**59048**

Expediente N°: 1-0047-0000-10344-13-9

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por la firma por PFIZER SRL, se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: UPLYSO

Nombre/s genérico/s: TALIGLUCERASA ALFA.

Nombre o razón social: PFIZER SRL.

Lugar/es de elaborador/es: PROTALIX LTD, 2 SNUNIT STREET, SCIENCE PARK, CARMIEL, ISRAEL (FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO); PHARMACIA & UPJOHN CO, 7000 PORTAGE ROAD, KALAMAZOO, MICHIGAN, ESTADOS UNIDOS (FABRICANTE DEL PRODUCTO TERMINADO: ETAPAS DE FORMULACIÓN, LLENADO Y ACONDICIONAMIENTO); PFIZER SRL, CARLOS BERG 3669, CABA, ARGENTINA (IMPORTADOR Y CONTROL DE CALIDAD EN ARGENTINA).

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé



Secretaría de  
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social  
Presidencia de la Nación

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: PFIZER SRL, CARLOS BERG 3669, CABA, ARGENTINA.

País de Origen: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo: ESTADOS UNIDOS.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION INTRAVENOSA

Nombre comercial: UPLYSO

Indicación/es autorizada/s: UPLYSO/TALIGLUCERASA ALFA ESTÁ INDICADA PARA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICA (TRE) A LARGO PLAZO PARA PACIENTES ADULTOS Y PEDIÁTRICOS CON UN DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1.

Concentración: 200 UNIDADES/ FRASCO AMPOLLA

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: TALIGLUCERASA ALFA

Excipientes: MANITOL 206,7 MG; POLISORBATO 80 0,56 MG; CITRATO DE SODIO (COMO TRIBÁSICO DIHIDRATADO) 30,4 MG; ACIDO CÍTRICO, ANHIDRO C.S.P. PARA AJUSTAR PH.

Origen del producto: BIOTECNOLÓGICO.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central  
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME  
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL  
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos  
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

Deleg. Santa Fé  
Eva Perón 2456,  
Santa FÉ  
Prov. de Santa Fé

Vía/s de administración: INFUSIÓN INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA TIPO I.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO PARA USO ÚNICO.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO AMPOLLA CON 200 UNIDADES.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR DE 2°C A 8°C. NO CONGELAR. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMATICA (TRE) A LARGO PLAZO PARA PACIENTES ADULTOS Y PEDIATRICOS CON UN DIAGNOSTICO CONFIRMADO DE ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1.


Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Se extiende a la firma PFIZER SRL el presente Certificado con vigencia de un (1) año a partir de la fecha de la Disposición autorizante.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-10344-13-9

DISPOSICIÓN: **7 1 7 9**

03 SEP 2019

  
**Dr. CARLOS CHIALE**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

Tel: (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869, CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671, CABA

**Sede INAME**  
Av. Caseros 2161, CABA

**Sede INAL**  
Estados Unidos 25, CABA

**Sede Prod. Médicos**  
Av. Belgrano 1480, CABA

**Deleg. Mendoza**  
Remedios de Escalada de  
San Martín 1909, Mendoza  
Prov. de Mendoza

**Deleg. Córdoba**  
Obispo Trejo 635,  
Córdoba,  
Prov. de Córdoba

**Deleg. Paso de los Libres**  
Ruta Nacional 117, km.10,  
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,  
Prov. de Corrientes

**Deleg. Posadas**  
Roque González 1137,  
Posadas, Prov. de  
Misiones

**Deleg. Santa Fé**  
Eva Perón 2456,  
Santa Fé,  
Prov. de Santa Fé