

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale soggetto a un monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mepsevii 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 2 mg di vestronidasi alfa*. Ogni fiala da 5 mL di concentrato contiene 10 mg di vestronidasi alfa.

*La vestronidasi alfa è una forma ricombinante della beta-glucuronidasi umana (rhGUS), ed è prodotta in una coltura cellulare di ovaio di criceto cinese mediante la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipiente/i con effetti noti

Ogni fiala contiene 17,8 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).
Soluzione da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mepsevii è indicato per la cura di manifestazioni non neurologiche di mucopolisaccaridosi VII (MPS VII; sindrome di Sly).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere supervisionato da un operatore sanitario esperto nella gestione di pazienti affetti da MPS VII o altri disturbi metabolici ereditari. La somministrazione di vestronidasi alfa deve essere eseguita da un operatore sanitario adeguatamente formato ed in grado di gestire emergenze mediche.

Posologia

La dose raccomandata di vestronidasi alfa è di 4 mg per kg di peso corporeo, somministrata per infusione endovenosa ogni due settimane.

Per minimizzare il rischio di reazioni di ipersensibilità, dovrà essere somministrato un antistaminico non sedante con o senza farmaco antipiretico 30-60 minuti prima dell'inizio dell'infusione (vedere paragrafo 4.4). L'infusione deve essere evitata laddove il paziente manifesti una malattia febbrile o respiratoria acuta.

Popolazioni speciali

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di vestronidasi alfa nei pazienti di età superiore ai 65 anni non sono state stabilite. Non è raccomandato un regime posologico diverso per questi pazienti (vedere il paragrafo 5.1).

Insufficienza renale ed epatica

La sicurezza e l'efficacia di vestronidasi alfa nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica non sono state valutate. Non è raccomandato un regime posologico diverso per questi pazienti.

Popolazione pediatrica

La posologia per la popolazione pediatrica è uguale a quella per gli adulti. I dati attualmente disponibili sono descritti ai paragrafi 4.8 e 5.1.

Modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Il volume totale diluito della soluzione per infusione dovrà essere somministrato con un regime di titolazione di circa 4 ore.

La velocità di infusione dovrà essere la seguente: durante la prima ora, sarà infuso il 2,5% del volume totale, con tutta la parte restante che sarà infusa nel corso delle successive tre ore. Eventuale spazio vuoto dovrà essere tenuto in considerazione per garantire che il 2,5% del volume totale dell'infusione sia erogato nel flusso sanguigno del paziente durante la prima ora dell'infusione. La velocità più bassa somministrata ad un paziente nel programma di studio clinico è stata pari a 0,5 mL/ora durante i primi 30 minuti di infusione, seguita da 1 mL/ora nel corso dei successivi 30 minuti, equivalenti a 0,75 mL come volume totale più basso infuso durante la prima ora.

Non eseguire lavaggi del tubicino contenente vestronidasi alfa al fine di evitare un rapido bolo dell'enzima infuso. A causa della bassa velocità di infusione, potrà essere aggiunta ulteriore soluzione di sodio cloruro per infusione da 9 mg/mL (0,9%) attraverso un tubicino separato ("piggyback" o a Y) per mantenere un sufficiente flusso endovenoso. Dopo la prima ora, la velocità potrà essere aumentata per infondere la soluzione per infusione rimanente nel corso delle successive 3 ore, a seconda della tolleranza, conformemente alle linee guida sulla velocità consigliata riportate nella Tabella 2.

La velocità di infusione potrà essere rallentata, interrotta temporaneamente o sospesa in caso di reazioni di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità potenzialmente letale (reazione anafilattica) al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Generali

Gli effetti del trattamento con vestronidasi alfa devono essere valutati periodicamente e l'interruzione del trattamento deve essere tenuta in considerazione nei casi in cui non sono osservati benefici evidenti (inclusa la stabilizzazione delle manifestazioni della malattia). L'interruzione del trattamento potrebbe causare un peggioramento significativo della condizione clinica del paziente.

Poiché il danno agli organi bersaglio progredisce nel tempo, risulta più difficile per il trattamento far regredire il danno o mostrare miglioramenti. Deve essere tenuto in considerazione dal medico curante che la somministrazione di vestronidasi alfa non incide sulle complicazioni irreversibili (ad esempio deformità del sistema scheletrico).

Non si prevede che vestronidasi alfa, all'esposizione osservata negli umani, attraversi la barriera ematoencefalica e, pertanto, è improbabile che abbia effetti sulle manifestazioni neurologiche della patologia.

Reazioni di ipersensibilità inclusa l'anafilassi

Reazioni di ipersensibilità gravi, inclusa l'anafilassi, sono state riportate con vestronidasi alfa, dunque, dovrà essere prontamente disponibile un'adeguata assistenza medica durante la somministrazione di vestronidasi alfa (vedere paragrafo 4.8).

L'infusione deve essere evitata laddove il paziente manifesti una malattia febbrile o respiratoria acuta.

È consigliato somministrare la premedicazione con antistaminici non sedanti con o senza antipiretici 30-60 minuti prima dell'inizio dell'infusione (vedere paragrafo 4.2).

È importante somministrare vestronidasi alfa conformemente al programma della velocità di infusione raccomandata (vedere la Tabella 2 nel paragrafo 6.6).

Se si manifestano gravi reazioni di ipersensibilità, l'infusione di vestronidasi alfa deve essere interrotta immediatamente e deve essere iniziato un trattamento adeguato. Il trattamento delle reazioni di ipersensibilità dovrà basarsi sulla gravità della reazione e potrà includere un'interruzione temporanea o una sospensione dell'infusione e/o la somministrazione di antistaminici aggiuntivi, antipiretici, e/o corticosteroidi per reazioni da lievi a moderate. Valutare un'infusione di soluzione di sodio cloruro rapida da 9 mg/mL (0,9%) per diminuire la pressione sanguigna e di ossigeno in caso di ipossia. I pazienti dovranno essere tenuti sotto osservazione per almeno 60 minuti dopo aver completato l'infusione di vestronidasi alfa.

I pazienti dovranno essere informati dei segni e dei sintomi delle reazioni di ipersensibilità, e dovranno essere istruiti a richiedere immediato soccorso laddove tali segni e sintomi si manifestino. Tenere conto dei rischi e dei benefici nel somministrare nuovamente la vestronidasi alfa in seguito ad una grave reazione di ipersensibilità.

Compressione del midollo spinale/cervicale

La compressione del midollo spinale/cervicale è una grave complicanza nota della MPS VII. Durante la terapia di sostituzione enzimatica, possono verificarsi lesioni del midollo spinale a causa di una maggiore mobilità del collo e della colonna vertebrale. I pazienti affetti da MPS VII che ricevono vestronidasi alfa dovranno essere monitorati per verificare i segni e i sintomi della compressione del midollo spinale o dell'instabilità cranio-cervicale, compresi dolori al collo o alla schiena, debolezza agli arti, modifica nei riflessi o incontinenza urinaria e fecale. Dovrà essere immediatamente richiesto un trattamento clinico adeguato.

Dieta povera di sodio

Questo medicinale contiene 17,8 mg di sodio per fiala ed è somministrato in una soluzione di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%) per infusione (vedere paragrafo 6.6). Per ogni fiala il cui contenuto viene

dosato, includendo il corrispondente volume di diluente, l'assunzione di sodio è pari a 35,5 mg. Tale quantità corrisponde all'1,8% dell'assunzione giornaliera massima di sodio per un adulto raccomandata dall'OMS (Organizzazione Mondiale per la Sanità) che è pari a 2 g. Mepsevii è considerato a elevato contenuto di sodio. Ciò dovrà essere tenuto in considerazione durante la diluizione del medicinale per i pazienti che seguono un regime alimentare povero di sodio o per quei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia che necessitano di limitare la quantità di sodio e l'assunzione totale di acqua.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Essendo una proteina umana ricombinante la cui azione enzimatica si svolge all'interno dei lisosomi, non ci si attende che la vestronidasi alfa interagisca con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono presenti dati sull'uso della vestronidasi alfa su donne in gravidanza. Gli studi su animali della vestronidasi alfa non indicano effetti dannosi diretti o indiretti relativi alla gravidanza, allo sviluppo dell'embrione e del feto o allo sviluppo pre- e post-natale (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Mepsevii durante la gravidanza, a meno che i potenziali benefici alla madre non superino i potenziali rischi teorici al feto.

Allattamento

Non sono presenti dati da studi su donne in allattamento. Non è noto se la vestronidasi alfa sia escreta nel latte materno, ma non ci si attende un'esposizione sistemica attraverso lo stesso latte materno. A causa della mancanza di dati sugli esseri umani, la vestronidasi alfa dovrà essere somministrato alle donne che allattano solo se i potenziali benefici di vestronidasi alfa alla madre e quelli dell'allattamento con latte materno al neonato non superino i potenziali rischi teorici al neonato.

Fertilità

Non sono disponibili dati su esseri umani circa gli effetti della vestronidasi alfa sulla fertilità. Studi su animali con vestronidasi alfa non hanno indicato alcun impatto nella fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Mepsevii non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni dai 4 studi clinici su 23 pazienti che hanno ricevuto vestronidasi alfa sono state eruzione cutanea (17,4%), orticaria (17,4%), stravasato in sede di infusione (17,4%), reazioni anafilattoidi (13%), tumefazione in sede di infusione (8,7%), prurito (8,7%) e diarrea (8,7%). La maggior parte delle reazioni avverse era di entità da lieve a moderata.

Elenco tabellare delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse si è basata sull'esposizione di 23 pazienti da 4 studi clinici, di età compresa tra i 5 mesi e i 25 anni, che hanno ricevuto vestronidasi alfa con dosi fino a 4 mg/kg una volta ogni due settimane per un massimo di 187 settimane. Diciannove pazienti avevano meno di 18 anni.

La Tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate in 4 studi clinici su 23 pazienti che hanno ricevuto Mepsevii.

Le reazioni avverse sono presentate secondo la Classificazione per sistemi e organi e classe di frequenza. Le frequenze sono definite come molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e molto rare ($< 1/10.000$).

Tabella 1 Reazioni avverse riportate su pazienti che hanno ricevuto Mepsevii

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Terminologia MedDRA (termine preferito)	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattoide	Molto comune
Disturbi del sistema nervoso	Convulsioni febbrili*	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria Eruzione cutanea** Prurito	Molto comune Molto comune Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stravaso in sede di infusione*** Tumefazione in sede di infusione****	Molto comune Comune

*Fare riferimento alla descrizione delle reazioni avverse selezionate per i dettagli sulla convulsione febbrile riportata in 1 dei 23 pazienti dello studio.

**Il termine eruzione cutanea raggruppa i termini preferiti combinati eruzione cutanea, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa, eruzione cutanea maculo-papulare, papule e macule.

***Il termine stravaso in sede di infusione include un termine preferito di stravaso

****Una reazione avversa di edema periferico è inclusa nella frequenza dei Tumefazione in sede di infusione poiché l'evento è classificato come "problematica del catetere endovenoso".

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Convulsioni febbrili

Un paziente che stava ricevendo una dose di vestronidasi alfa di 4 mg/kg ha manifestato una convulsione febbrile durante il trattamento nella settimana 66, entro 3 giorni dalla vaccinazione contro difterite, tetano e pertosse. L'infusione è stata interrotta, al paziente sono stati somministrati anticonvulsivanti, antipiretici e antibiotici, e la convulsione febbrile è stata curata. Il trattamento del paziente è stato successivamente ripreso, senza ricomparsa dell'evento e ha continuato la cura a base di vestronidasi alfa. Questo evento è stato valutato come possibilmente associabile a vestronidasi alfa a causa dell'associazione temporale con l'infusione.

Immunogenicità

Diciotto dei 23 pazienti (78%) dai 4 studi clinici hanno sviluppato anticorpi (ADA) della beta-glucuronidasi umana anti ricombinanti (rhGUS), dieci dei quali hanno ulteriormente sviluppato anticorpi neutralizzanti (NAb) in almeno un'occasione, ma non costantemente nel corso del tempo. Non è possibile stabilire alcuna correlazione definitiva tra il titolo anticorpale e lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti. Nella maggior parte dei pazienti, è stato indicato un modello di immunogenicità attenuata con esposizione cronica, riducendo i titoli anticorpali nel corso del tempo sulla base di un trattamento continuato. La presenza di ADA (non NAb e NAb) non sembra influenzare la riduzione dei marcatori farmacodinamici, i glicosamminoglicani urinari (uGAG) e lo sviluppo di reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni associate all'infusione.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

È importante segnalare reazioni avverse sospette successive all'autorizzazione del medicinale. Ciò consente un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori

sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta attraverso il sistema di segnalazione nazionale elencato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non si è manifestato alcun caso di sovradosaggio di vestronidasi alfa. Per la gestione delle reazioni avverse, vedere le sezioni 4.4 e 4.8.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri prodotti dell'apparato digerente e del metabolismo, enzimi, codice ATC: A16AB18

Meccanismo d'azione

La mucopolisaccaridosi di tipo VII è una malattia da accumulo lisosomiale caratterizzata dalla mancanza di beta-glucuronidasi (GUS) che provoca un accumulo dei glicosamminoglicani (GAG) nelle cellule in tutto l'organismo, provocando danni ai tessuti multisistemici e agli organi.

La vestronidasi alfa è una forma ricombinante della GUS umana, e mira a fornire enzimi GUS esogeni per l'assorbimento nei lisosomi cellulari e il successivo catabolismo dei GAG accumulati nei tessuti interessati.

Efficacia e sicurezza clinica

Il programma clinico della vestronidasi alfa ha incluso 23 pazienti naïve affetti da MPS VII da 4 studi clinici, di età compresa tra 5 mesi e 25 anni, che hanno ricevuto vestronidasi alfa con dosi fino a 4 mg/kg una volta ogni due settimane per un massimo di 187 settimane. Diciannove pazienti avevano meno di 18 anni.

Studi 301 e 202

In uno studio clinico di fase 3, multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, con inizio in cieco, con disegno di crossover singolo (studio UX003-CL301, indicato come studio 301), 12 pazienti affetti da MPS VII hanno ricevuto 4 mg/kg di vestronidasi alfa ogni due settimane per un periodo tra 24 e 48 settimane. I pazienti sono stati randomizzati in cieco in 4 gruppi: 3 pazienti hanno ricevuto immediatamente la vestronidasi alfa per 48 settimane (Gruppo A), 3 pazienti hanno prima ricevuto il placebo per 8 settimane e successivamente la vestronidasi alfa per 40 settimane (Gruppo B), 3 pazienti hanno prima ricevuto il placebo per 16 settimane e successivamente la vestronidasi alfa per 32 settimane (Gruppo C) e 3 pazienti hanno prima ricevuto il placebo per 24 settimane e successivamente la vestronidasi alfa per altre 24 settimane (Gruppo D). I pazienti arruolati nello studio 301 erano idonei ad essere trasferiti allo studio UX003-CL202 (indicato come studio 202), un prolungamento dello studio in aperto, in cui i pazienti hanno continuato a ricevere nuove dosi di vestronidasi alfa a 4 mg/kg per endovena ogni due settimane per un massimo di 144 settimane. Dieci pazienti sono passati direttamente dalla fine dello studio 301 alla settimana 0 dello studio 202 mentre 2 pazienti (17%) hanno interrotto il trattamento prima di arruolarsi nello studio 202.

Dei 12 pazienti arruolati nello studio CL301, 4 erano maschi e 8 erano femmine, con un'età compresa tra gli 8 ed i 25 anni (mediana 14 anni). Nove pazienti avevano meno di 18 anni. La diagnosi di MPS VII è stata confermata mediante saggio dell'attività dell'enzima GUS per 5 pazienti, mediante genotipizzazione per 3 pazienti e mediante sia saggio enzimatico che genotipizzazione per 4 pazienti. I pazienti affetti da MPS VII sottoposti ad una terapia con trapianto di cellule staminali ematopoietiche sono stati esclusi da questo studio. La popolazione estremamente esigua di pazienti affetti da MPS VII ha necessitato universalmente dell'arruolamento di tutti i pazienti in grado di partecipare a questo

studio clinico, creando un gruppo estremamente eterogeneo. Gli endpoint clinici non sono stati valutabili in alcuni pazienti a causa della loro entità della malattia, età o livello cognitivo (23 delle 72 valutazioni [~32%] in 6 domini per 12 pazienti non sono state valutabili al basale).

L'endpoint primario è stata la riduzione percentuale dell'escrezione urinaria dei GAG (Dermatan solfato, DS) prima e dopo 24 settimane di trattamento con vestronidasi alfa. L'endpoint secondario principale è stato il punteggio dell'indice di risposte cliniche di domini multipli (MDRI), che comprendeva 6 domini [test del cammino in 6 minuti (6MWT), capacità vitale forzata (FVC), flessione delle spalle, acuità visiva, test di Bruininks-Oseretsky della funzione motoria (BOT-2), abilità grosso-motorie e fino-motorie] dopo 24 settimane di trattamento ed il punteggio totale di affaticamento misurato in base alla Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale (PedsQL).

Sono state predeterminate differenze minime importanti (MID) per i sei domini MDRI più l'affaticamento, che sono: 6MWT (variazione ≥ 23 metri e $\geq 10\%$ dal basale), FVC (variazione assoluta del 5% o variazione relativa del 10% dal basale nella % prevista di FVC), flessione delle spalle (variazione di 20 gradi del raggio di movimento di entrambe le spalle), acuità visiva (3 righe, corretta, entrambi gli occhi), abilità fino-motorie BOT-2 (precisione fino-motoria: variazione dello 0,72 e destrezza manuale: variazione dell'1,47), abilità grosso-motorie BOT-2 (equilibrio: 0,57, e velocità ed agilità della corsa: 0,59), ed affaticamento (10 punti del punteggio totale).

Endpoint primario: riduzione di uGAG

Dopo 24 settimane di trattamento con vestronidasi alfa, è stata ottenuta una riduzione rapida, sostenuta e altamente significativa dell'escrezione di uGAG (DS) con una variazione percentuale media dei minimi quadrati (\pm SE) pari a -64,82% ($\pm 2,468\%$) ($p < 0,0001$). Tutti i 12 pazienti sono stati classificati come responder, prespecificati come riduzione $\geq 50\%$ di uGAG in almeno una visita durante le prime 24 settimane di trattamento. Inoltre, la risposta uGAG (% della variazione dalla settimana 0 dello studio) mostra una portata simile di riduzione di uGAG in tutti i gruppi dopo il crossover al trattamento con principio attivo. Le riduzioni di uGAG DS che sono state osservate nello studio 301 sono state sostenute quando i pazienti ($n=12$) sono passati allo Studio di estensione 202 e hanno ricevuto vestronidasi alfa fino a 3,6 anni in totale tra i 2 studi. La riduzione dell'escrezione di uGAG DS è stata raggiunta con variazioni percentuali medie dei minimi quadrati (SE) pari a -62% (4,9%) alla settimana 0 dello studio 202 e del -58% (7,2%) alla settimana 48 ($n=10$). Nei pazienti che hanno proseguito oltre la settimana 48 dello studio 202, la riduzione percentuale media di uGAG DS è stata maggiore del 70% a tutte le visite di valutazione successive fino alla settimana 144 dello studio 202 ($n=4$).

Endpoint secondari chiave: Indice di risposte cliniche di domini multipli (MDRI) e test del cammino in 6 minuti (6MWT)

Per gli endpoint clinici (secondari), sono state osservate risposte positive sebbene non in tutti i pazienti. Dopo 24 settimane di trattamento con vestronidasi alfa nello studio 301, i risultati MDRI complessivi, sia nelle analisi pre-specified che post-hoc (domini di 6 MDRI più dominio dell'affaticamento) sono stati positivi, con un aumento rispettivamente di +0,5 domini ($p=0,0527$) e +0,8 domini ($p=0,0433$) incluso l'affaticamento (t-test). Tra i pazienti che hanno proseguito nello studio 202, è stato osservato un miglioramento medio (DS) nell'MDRI alla settimana 24 (+0,7 [1,01] domini) e alla settimana 48 (+0,9 [1,30] domini).

Per il 6MWT, la distanza è aumentata dal basale alla settimana 24 di trattamento nello studio 301 con una media dei minimi quadrati (\pm SE) di 20,8 m (16,75 m) in 9 pazienti che sono stati in grado di sottoporsi alla valutazione del basale e ad almeno una visita post-basale. Sei pazienti hanno riportato risultati del 6MWT alla settimana 24 di trattamento. Tre di questi (50%) hanno raggiunto MID predefinite alla settimana 24 di trattamento e hanno presentato miglioramenti sostenuti di camminata pari a 65 metri, 80 metri e 83 metri. Tra i pazienti che hanno proseguito nello studio 202, 8 pazienti sono stati in grado di eseguire il 6MWT alla settimana 48. Risultati sostenuti nel 6MWT sono stati osservati con una distanza media di 308,4 m (intervallo: 80-556), per un aumento medio (SE) rispetto al basale dello studio 301 di 19,0 m (16,4 m).

Altri studi

Lo studio UX003-CL201 (indicato come studio 201) era una sperimentazione clinica a braccio singolo, in aperto, esplorativa per la valutazione della dose che ha arruolato tre pazienti affetti da MPS VII, di età compresa tra i 5 e i 25 anni. Dopo 120 settimane di esposizione a vestronidasi alfa, un paziente ha mostrato un miglioramento del 21% rispetto al basale nella capacità vitale forzata (previsione percentuale di FVC) sul test di funzionalità polmonare, oltre a un miglioramento di 105 metri nel 6MWT. Gli altri due pazienti affetti da epatosplenomegalia al basale hanno evidenziato una riduzione del volume del fegato (24% e 53%) e del volume della milza (28% e 47%) dopo 36 settimane di trattamento.

Lo studio UX003-CL203 (indicato come studio 203) era uno studio in aperto, a braccio singolo non controllato che ha arruolato otto pazienti di età inferiore ai 5 anni che hanno ricevuto vestronidasi alfa a una dose da 4 mg/kg ogni due settimane per un periodo di trattamento di 48 settimane e fino a 240 settimane aggiuntive durante il periodo opzionale di continuazione. Lo studio ha valutato la riduzione dell'escrezione dei GAG nelle urine, la velocità di crescita e l'epatosplenomegalia.

Riduzione di uGAG

Il trattamento con vestronidasi alfa ha determinato una rapida e sostenuta riduzione significativa ($p < 0,0001$) dell'escrezione di uGAG DS con una variazione percentuale media dei minimi quadrati (SE) di -60% (6,6) alla settimana 4, sostenuta a -61% (6,4) alla settimana 48. I pazienti che sono entrati nel periodo di continuazione fino alla settimana 132 hanno evidenziato un'ulteriore riduzione di uGAG DS.

Crescita

Al basale, tutti gli 8 pazienti presentavano un ritardo della crescita. Il punteggio z medio (SD) dell'altezza misurata in posizione eretta è migliorato rispetto al basale di +0,196 (0,30) la settimana 48. È stata osservata una tendenza non significativa a un aumento della velocità di crescita dopo il trattamento con vestronidasi alfa, da un punteggio z medio (SD) di 2,59 (1,49) al basale a -0,392 (2,10) post-basale ($p=0,27$).

Epatomegalia

Tutti i pazienti con epatomegalia valutata mediante esame ecografico al basale ($n=3/8$) presentavano una riduzione delle dimensioni del fegato a valori che rientravano nell'intervallo normale per età e sesso prima della conclusione dello studio.

Circostanze eccezionali

Questo medicinale è stato autorizzato in "circostanze eccezionali". Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica della vestronidasi alfa è stata valutata su un totale di 23 pazienti affetti da MPS VII, tra cui 19 pazienti in età pediatrica e 4 adulti da 3 studi clinici. Dopo dosi ripetute di 4 mg/kg ogni due settimane, la concentrazione massima del siero (C_{max}) è stata pari a $17,3 \pm 9,6$ mcg/mL (media \pm deviazione standard; intervallo: da 4,7 a 35,7 mcg/mL); e l'area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo zero all'ultima concentrazione misurabile (AUC_{0-t}) è stata pari a $50,9 \pm 32,2$ mcg*h/mL (media \pm deviazione standard; intervallo: da 17,4 a 153 mcg*h/mL). La farmacocinetica della vestronidasi alfa è indipendente dal tempo con dosi ripetute. I pochi dati sulla farmacocinetica allo stadio stazionario suggeriscono un aumento proporzionale della dose nell'esposizione della vestronidasi alfa nell'intervallo di dose pari a 1 - 4 mg/kg ogni due settimane.

Distribuzione

Dopo dosi ripetute di 4 mg/kg ogni due settimane su pazienti affetti da MPS VII, la deviazione media \pm la deviazione standard del volume totale di distribuzione (V_{ss}) è stata pari a $0,26 \pm 0,13$ L/kg (intervallo: da 0,10 a 0,60 L/kg).

Biotrasformazione

La vestronidasi alfa è un enzima umano ricombinante e viene dunque eliminata mediante proteolisi in piccoli peptidi e amminoacidi.

Eliminazione

Dopo dosi ripetute di 4 mg/kg ogni due settimane su pazienti affetti da MPS VII, la deviazione media \pm la deviazione standard della clearance totale (CL) è stata pari a $0,079 \pm 0,045$ L/h/kg (intervallo: da 0,038 a 0,20 L/h/kg); la deviazione media \pm la deviazione standard dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è stata pari a $2,6 \pm 0,6$ ore (intervallo: da 0,9 a 3,6 ore).

Escrezione

Non sono stati condotti studi di escrezione su esseri umani. Non ci si attende che la vestronidasi alfa sia smaltita attraverso escrezioni renali o fecali.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola su ratti, tossicità a dosi ripetute su topi e giovani scimmie affetti da MPS VII, fertilità e sviluppo dell'embrione e del feto su ratti e conigli e sviluppo pre e post natale nei ratti.

Non sono stati condotti studi di genotossicità e di cancerogenicità sulla vestronidasi alfa. Sulla base del meccanismo d'azione, rhGUS non si ritiene essere cancerogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Sodio cloruro
Istidina
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, fatta eccezione per quelli elencati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso del medicinale diluito è stata dimostrata fino a 36 ore se conservato in frigorifero a $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguite da 6 ore a temperatura ambiente fino ad un massimo di $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Da un punto di vista di sicurezza microbiologica, il prodotto diluito deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, le tempistiche di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore, ma di norma non devono superare le 36 ore a 2 °C – 8 °C, seguite da 6 ore a temperatura ambiente fino ad un massimo di 25 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala in vetro trasparente (Tipo I) con un tappo in gomma con un rivestimento in fluororesina, ed un sovrasigillo in alluminio con un cappuccio in plastica a strappo.

Dimensioni della confezione: 1 fiala contenente 5 mL di concentrato per soluzione per infusione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni fiala di Mepsevii è esclusivamente monouso. Mepsevii deve essere diluito con una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%) mediante una tecnica asettica secondo le fasi qui di seguito riportate. La soluzione per infusione diluita deve essere somministrata ai pazienti usando una sacca e un kit per infusioni a basso legame proteico (può essere utilizzata una sacca non di (2-etilesil)ftalato [DEHP]) ed è consigliata l'applicazione di un kit per infusione dotato di un filtro in linea da 0,2 µm a basso legame proteico.

1. Determinare il numero di fiale da diluire in base al peso effettivo del paziente e alla dose raccomandata di 4 mg/kg, mediante i seguenti calcoli (a-b):
 - a. Dose totale (mg) = Peso del paziente (kg) x 4 mg/kg (dose raccomandata)
 - b. Numero totale di fiale = Dose totale (mg) diviso per 10 mg/fiala
2. Arrotondare alla fiala intera successiva e prelevare il numero necessario di fiale (fare riferimento alla Tabella 2) dal frigorifero per consentire loro di raggiungere la temperatura ambiente fino a un massimo di 25 °C. Non riscaldare, riscaldare a microonde o agitare le fiale.
 - a. Volume (mL) della dose calcolata = Dose totale (mg) diviso per la concentrazione di 2 mg/mL
3. Diluire la dose calcolata 1:1 usando un volume equivalente di soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%) per infusioni endovenose. Il volume totale dell'infusione si basa sulla dose e sul volume totali di Mepsevii (fare riferimento alla Tabella 2). La predetta dose calcolata diluita 1:1 in una soluzione iniettabile di sodio cloruro da 9 mg/mL (0,9%) deve essere aggiunta in una nuova sacca per infusioni vuota. La preparazione della diluizione dovrà essere eseguita a temperatura ambiente.
4. Prima di estrarre Mepsevii dalla fiala, ispezionare visivamente per verificare l'assenza di polveri sottili e un eventuale scolorimento. La soluzione concentrata di Mepsevii per l'infusione dovrà essere da incolore a leggermente gialla. Non usare la soluzione se scolorita o se sono presenti polveri sottili nella soluzione.
5. Estrarre lentamente e con cautela Mepsevii dal numero necessario di fiale per evitare un'eccessiva agitazione e la presenza di aria o la formazione di schiuma. Dovrà essere utilizzato un ago sufficientemente spesso (gauge 18) per minimizzare la formazione di bolle nella soluzione.

6. Aggiungere lentamente e con cautela Mepsevii nella sacca di infusione per evitare l'agitazione, garantendo un contatto liquido a liquido senza creare bolle o movimenti.
7. Scuotere delicatamente la sacca per infusioni per garantire una corretta distribuzione di Mepsevii. Non agitare la soluzione.

Tabella 2. Programma di tasso di infusione raccomandato in base al peso del paziente per la somministrazione di Mepsevii a una dose raccomandata di 4 mg/kg

Intervallo peso del paziente (kg)	Intervallo dose totale di Mepsevii (mg)	Volume totale di Mepsevii (arrotondato) (mL)	Numero totale di fiale di Mepsevii	Volume totale dell'infusione (infusione nel corso delle 4 ore) (mL)	Velocità di infusione per la 1° ora (2,5%) (mL/h)	Velocità di infusione per le successive 3 ore (97,5%/3) (mL/h)
3,5-5,9	14-23,6	10	2	20	0,5	6,5
6-8,4	24-33,6	15	3	30	0,75	9,75
8,5-10,9	34-43,6	20	4	40	1	13
11-13,4	44-53,6	25	5	50	1,25	16,25
13,5-15,9	54-63,6	30	6	60	1,5	19,5
16-18,4	64-73,6	35	7	70	1,75	22,75
18,5-20,9	74-83,6	40	8	80	2	26
21-23,4	84-93,6	45	9	90	2,25	29,25
23,5-25,9	94-103,6	50	10	100	2,5	32,5
26-28,4	104-113,6	55	11	110	2,75	35,75
28,5-30,9	114-123,6	60	12	120	3	39
31-33,4	124-133,6	65	13	130	3,25	42,25
33,5-35,9	134-143,6	70	14	140	3,5	45,5
36-38,4	144-153,6	75	15	150	3,75	48,75
38,5-40,9	154-163,6	80	16	160	4	52
41-43,4	164-173,6	85	17	170	4,25	55,25
43,5-45,9	174-183,6	90	18	180	4,5	58,5
46-48,4	184-193,6	95	19	190	4,75	61,75
48,5-50,9	194-203,6	100	20	200	5	65
51-53,4	204-213,6	105	21	210	5,25	68,25
53,5-55,9	214-223,6	110	22	220	5,5	71,5
56-58,4	224-233,6	115	23	230	5,75	74,75
58,5-60,9	234-243,6	120	24	240	6	78
61-63,4	244-253,6	125	25	250	6,25	81,25
63,5-65,9	254-263,6	130	26	260	6,5	84,5
66-68,4	264-273,6	135	27	270	6,75	87,75
68,5-70,9	274-283,6	140	28	280	7	91

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ultragenyx Germany GmbH
 Rahel-Hirsch-Str. 10
 10557 Berlino
 Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1301/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione 23 agosto 2018

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Strasse 21
88471 Laupheim
Germania

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Ultragenyx Netherlands B. V.
Evert van de Beekstraat 1, Unit 104
1118 CL Schiphol
Paesi Bassi

Millmount Healthcare Ltd.
Block-7, City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath,
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di ottenere dati a lungo termine sull'efficacia e sulla sicurezza del trattamento con Mepsevii e di caratterizzare la mucopolisaccaridosi di tipo VII in modo completo, comprese la variabilità delle manifestazioni cliniche, la progressione e la storia naturale, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto a presentare i risultati di uno studio basato su un'adeguata fonte di dati derivanti da un programma di monitoraggio della malattia nei pazienti affetti da mucopolisaccaridosi di tipo VII.	Relazioni da presentare nell'ambito della rivalutazione annuale