

Informe de Posicionamiento Terapéutico de vestronidasa alfa (Mepsevii®) para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas de la Mucopolisacaridosis VII

IPT, 25/2022. V1

Fecha de publicación: 6 de mayo de 2022[†]

La mucopolisacaridosis VII (Síndrome de Sly) forma parte de las enfermedades relacionadas con errores congénitos del metabolismo. Es una enfermedad de depósito lisosomal congénita y hereditaria, autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen que codifica para la enzima beta-glucuronidasa localizada en el cromosoma 7q21.11. Dicha enzima es la responsable de la degradación de determinados carbohidratos complejos (heparán sulfato, dermatán sulfato, condroitin-4-sulfato y condroitin-6-sulfato). La deficiencia de la misma conlleva la acumulación de dichos carbohidratos siendo éstos los responsables del daño tisular, disfunción orgánica y finalmente la muerte (1-3).

La manifestación clínica puede aparecer como hidropesía fetal al nacimiento o no manifestarse hasta la adolescencia con trastorno del desarrollo óseo principalmente con disostosis múltiples, acompañado o no de otra sintomatología. Se pueden asociar otros síntomas tales como facies característica con rasgos toscos, daño pulmonar, complicaciones cardiovasculares, hepatoesplenomegalia, rigidez articular, talla corta, sordera, cataratas, y alteraciones cognitivas (2,3).

La presencia, gravedad y progresión de dichos síntomas es muy variable. No obstante, el 50% de pacientes mueren entre la etapa prenatal hasta el primer año de vida por hidropesía fetal, una afección fetal de gravedad definida como acumulación anormal de líquido en dos o más compartimentos fetales, como ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico y edema cutáneo. El resto de pacientes con mucopolisacaridosis VII suelen fallecer habitualmente por complicaciones clínicas, antes de alcanzar la tercera década de la vida. La presencia de hidropesía fetal per se no predice una mayor gravedad en el curso de la enfermedad, si el paciente sobrevive al primer año de vida (4).

Está considerada una enfermedad ultra rara con una prevalencia mundial estimada de <1/1.000.000 personas, lo que equivaldría a un total de 100 personas afectadas vivas a nivel mundial (2,5). En la Unión Europea se estima que habrá un total de 50 personas afectadas. Se ha llevado a cabo la reevaluación por parte de la EMA para el mantenimiento de la asignación de huérfano de vestronidasa alfa en la que se actualiza la prevalencia de la enfermedad. Se han identificado 56 pacientes afectados de mucopolisacaridosis VII estando vivos el 53%. De estos, 15 se identificaron en Europa, 4 de ellos en España (6).

El diagnóstico se basa principalmente en una evaluación clínica exhaustiva, así como la detección de las mutaciones en el gen afectado. Bioquímicamente se diagnostica por un aumento en la excreción de glicosaminoglicanos urinarios (GAGu) y la deficiencia

de beta-glucuronidasa (GUS) en leucocitos, fibroblastos, amniocitos o trofoblasto (2,3).

El manejo de la enfermedad está enfocado al tratamiento sintomático, pudiendo requerirse intervenciones quirúrgicas para corregir los defectos óseos, suplementación de oxígeno, antibióticos, AINEs y terapia física. Los tratamientos específicos como trasplante de médula ósea alogénico, terapia de reemplazo enzimático y terapia génica de momento se han probado en modelos animales y en algunos humanos (2). Hay escasos datos que sugieren que el trasplante de células madre hematopoyéticas puede retrasar o incluso prevenir la aparición de complicaciones neurológicas, si bien el efecto sobre el daño óseo es mínimo o nulo a menos que se haga a edades tempranas (6, 7).

VESTRONIDASA ALFA (MEPSEVII®)

Vestronidasa alfa (Mepsevii®) está autorizado para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas de la mucopolisacaridosis VII.

La forma farmacéutica autorizada es un concentrado para solución para perfusión en una concentración de 2 mg/ml.

La dosis recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal administrada en perfusión intravenosa cada dos semanas. El tratamiento ha de ser supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la enfermedad. Para minimizar el riesgo de reacciones de hipersensibilidad se administra un antihistamínico no sedante entre 30-60 minutos antes de la administración de vestronidasa combinado o no con un antipirético (8).

Vestronidasa alfa fue designado medicamento huérfano el 21 de marzo del 2012 (9). Se ha autorizado bajo circunstancias excepcionales requiriéndose al laboratorio que lleve a cabo un programa (The Mucopolysaccharidosis Type VII Disease Monitoring Program) multicéntrico, longitudinal que permita caracterizar la presentación y progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo, así como evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo de la vestronidasa alfa (6).

Farmacología (8)

Vestronidasa alfa es una forma recombinante de la beta-glucuronidasa humana.

Tras su administración los lisosomas celulares la captan para llevar a cabo el catabolismo de los glicosaminoglicanos acumulados en los tejidos afectados.

Eficacia (6,8,10)

Se llevó a cabo un estudio de selección de dosis (UX003-CL201), que incluyó 3 pacientes, en el que se observó un mayor porcentaje de reducción en la excreción de dermatán sulfato (DS) y de condroitin sulfato (CS) en un mayor porcentaje con la dosis de 4 mg/kg siendo esta la dosis seleccionada para el tratamiento.

Se llevó a cabo 1 único estudio pivotal (UX003-CL301) de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de vestronidasa alfa. Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de inicio ciego y cruzado simple. En la figura 1 se muestra el esquema del diseño del estudio, en el que los pacientes se aleatorizaron en 4 grupos (asignación 1:1:1:1) con diferentes secuencias de tratamiento.

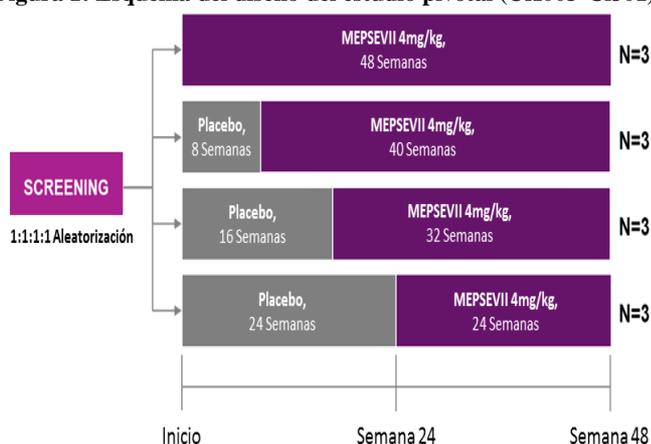
La duración del estudio fue de 48 semanas, con una fase de extensión que incluye hasta 144 semanas de tratamiento (UX003-CL202). Todos los grupos recibieron un mínimo de 24 semanas de tratamiento con 4 mg/kg de vestronidasa alfa cada 2 semanas. La evaluación de la eficacia se hizo tras 24 semanas de tratamiento.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con edades comprendidas entre 5 y 35 años con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis VII mediante detección de la deficiencia de la

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de marzo de 2019. Fecha de adopción de la actualización: 20 de octubre de 2020.

enzima GUS en leucocitos o fibroblastos o mediante test genético. Además, se requirió una GAGu tres veces por encima de lo normal para la edad. Pacientes con MPS VII que hubieran recibido con éxito un trasplante de progenitores hematopoyéticos o de médula ósea, o que presentaran un grado detectable de quimerismo fueron excluidos de este ensayo.

Figura 1: Esquema del diseño del estudio pivotal (UX003-CI301)



El objetivo primario del estudio fue demostrar la eficacia de vestronidasa alfa determinada por el porcentaje de reducción de la GAGu tras 24 semanas de tratamiento en comparación con los valores basales.

Esto se acompañó de la evaluación de otras variables secundarias y terciarias. Se incluyó como variable secundaria principal la puntuación del índice multidominio de respondedor clínico (MDRI, siglas en inglés) consistente en 6 dominios [prueba de la marcha de seis minutos (6MWT), capacidad vital forzada (CVF), flexión del hombro, agudeza visual y motricidad fina y gruesa en el test de destreza motora de Bruininks-Oseretsky (BOT-2)] a las 24 semanas de tratamiento, así como en la puntuación total de fatiga medida con la escala pediátrica multidimensional de calidad de vida (PedsQL).

Se preespecificaron las diferencias mínimas importantes (DMI) basadas en la información disponible en otras enfermedades relacionadas. Las DMI para los seis dominios MDRI y la fatiga establecidas fueron las siguientes: 6MWT (≥ 23 metros y diferencia con el valor basal ≥ 10 %), CVF (cambio absoluto del 5 % o cambio relativo de la CVF basal [% predicho] del 10 %), flexión del hombro (cambio de 20 grados en el arco de movilidad de los dos hombros), agudeza visual (3 líneas de agudeza corregida en ambos ojos), motricidad fina BOT-2 (precisión motora fina: cambio de 0,72 y destreza manual: cambio de 1,47), motricidad gruesa BOT-2 (equilibrio: 0,57 y velocidad y agilidad: 0,59) y fatiga (10 puntos sobre la puntuación máxima). Para el cómputo de MDRI, los cambios a lo largo del tiempo (desde antes del tratamiento hasta la semana 24 después del inicio del tratamiento) en cada dominio se puntuaron basándose en dichas DMI. La medida global del beneficio se realizó al sumar los valores de las respuestas, positivas, negativas o neutras en todas las variables de dominio para obtener la puntuación MDRI específica de cada sujeto. Si en un sujeto no se pudo realizar la evaluación del dominio o el valor estaba ausente se calificó con una puntuación de 0. Por otra parte, cuando faltaban datos de un dominio para la evaluación de MDRI en la semana 24, si existían datos de ese dominio en la semana 32 se imputaron los datos

de esa semana, y si también faltaban los de esa semana se utilizaron los de la semana 16 si estaban disponibles.

En el caso de la escala pediátrica PedsQL un cambio de 10 puntos en la puntuación total se consideró como una DMI.

Se incluyeron 12 pacientes 3 en cada una de las 4 secuencias de tratamiento, de los que 4 eran hombres y 8 mujeres con un intervalo de edad de 8 a 25 años (mediana 14 años). Nueve pacientes tenían menos de 18 años.

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban sintomatología, siendo lo más frecuente trastornos musculoesqueléticos (91,7%), del sistema nervioso (83,3%), cardíacos (75%), alteraciones genéticas (75%), generales (75%), infecciones o infestaciones (75%), respiratorios (75%), hepatobiliares (66,7%), piel y tejido subcutáneo (66,7%), alteraciones de pruebas de laboratorio (58,3%), procedimientos médicos-quirúrgicos (58,3%) y gastrointestinales (50%). Casi todos los pacientes presentaban retraso intelectual, del lenguaje o del desarrollo. Cuatro pacientes requerían silla de ruedas o ayuda para caminar durante más del 50% del tiempo.

Debido a la rareza de la patología se aceptó el reclutamiento global de todos los pacientes que pudieran participar en el ensayo, por ello hay una alta heterogeneidad en el grupo de pacientes tratados. Las variables de eficacia clínica no pudieron evaluarse en algunos pacientes en el momento de comenzar el ensayo clínico, debido al desarrollo avanzado de su enfermedad, o al deterioro cognitivo de algunos de ellos consecuencia también de la progresión natural de la enfermedad. En el momento de inicio del ensayo clínico, momento basal, no se pudieron realizar 23 de 72 test previamente definidos, listados dentro del índice multidominio de respondedor clínico (~32 %) (6 dominios de 12 pacientes).

- Variable principal:

A las 24 semanas de tratamiento con vestronidasa alfa se observó una reducción significativa, rápida y sostenida de la excreción de GAGu (DS) con un cambio porcentual medio de -64,82 % ($\pm 2,468$ %) (IC95% -69,66; -59,98) ($p < 0,0001$), que fue similar en los 4 grupos de tratamiento. La reducción de la excreción de GAGu ya se observó a las 2 semanas de tratamiento y fue estadísticamente significativa (-54,3% $p < 0,0001$) y también de la semana 4 a la 22 (-60% $p < 0,0001$ en cada semana de tratamiento).

Los 12 pacientes (100%) fueron considerados como respondedores, definidos como aquellos con un descenso ≥ 50 % de excreción de GAGu al menos en una visita durante las primeras 24 semanas de tratamiento.

- Variable secundaria: Índice multidominio de respondedor clínico (MDRI):

Después de 24 semanas de tratamiento, los resultados globales del MDRI fueron positivos con un incremento +0,5 dominios ($\pm 0,8$) (prueba de la t $p = 0,0527$). De los 12 pacientes, 6 tuvieron una puntuación de +1 o más, 5 de 0 (indicando que no hubo cambio) y 1 con una puntuación de -1 (infección viral aguda). Tampoco se alcanzó la significación estadística en los dominios de forma individual.

En el análisis *post-hoc* realizado en el que se incluyeron los 6 dominios del MDRI más el dominio fatiga se observó un incremento de +0,8 dominios ($\pm 1,14$) (prueba de la t $p = 0,0433$).

Sólo se dispuso de los datos de las variables de los 6 dominios en 3 pacientes. No se dispuso de los datos de alguno de los 6 dominios evaluados en 9 pacientes.

Analizando los datos obtenidos en cada uno de los dominios por separado se observó lo siguiente (tabla 1):

Tabla 1: Resumen de resultados de eficacia MDRI (estudio pivotal UX003-CL301)

	Basal (DE) Semana 0	Vestronidasa (DE) Semana 24	Diferencial (EE) p
6MWT	-	20,8 (16,75)	20,8 (16,75) p=0,2137
CVF	-	-	-
Flexión del hombro	-	-	-
Agudeza visual en ojo derecho	-	0,9 líneas (0,51)	0,9 líneas (0,51) p=0,0906
Agudeza visual en ojo izquierdo	-	1,0 líneas (0,63)	1,0 (0,63) p= 0,1140
Precisión motora fina	4 (2,24)	3,8 (2,05)	-0,2 (-0,23) p= 0,3528
Destreza manual, puntuación media	2,7 (1,34)	2,8 (1,62)	0,2 (0,21) p=0,4094
Equilibrio, puntuación media	2,6 (2,61)	3,4 (3,36)	0,8 (0,46) p=0,0883
Velocidad y agilidad, puntuación media	2,4 (1,95)	2,6 (2,30)	0,2 (0,12) p=0,1020
Fatiga, escala PedsQL	64,5 (15,91)	67,9 (22,71)	3,4 (2,64) p=0,1953

6MWT: 6 minute walk test; CVF: capacidad vital forzada; DE: desviación estándar; EE: error estándar; MDRI: Multi-Domain Clinical Responder Index; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Todos los pacientes (n=12) incluidos en este estudio pasaron a la fase de extensión (UX003-CL202) (10), para evaluar la seguridad (objetivo primario) y el mantenimiento de la eficacia (objetivo secundario) a largo plazo. Dos pacientes se incluyeron en el estudio con un retraso de 13 semanas después de finalizar el estudio pivotal, periodo en el que no recibieron tratamiento.

Tres de los pacientes (25%) completaron 144 semanas de tratamiento, mientras que 8 (67%) finalizaron con antelación tras la comercialización del medicamento. Uno de los pacientes abandonó tras la primera dosis por no tener un adecuado cumplimiento. La duración de la exposición entre el estudio pivotal y de extensión varió entre 49 y 185 semanas.

Los resultados mostraron que la excreción de GAGu se mantuvo en el estudio de extensión (objetivo secundario). Con respecto al basal antes del inicio del estudio pivotal, el cambio porcentual medio en la excreción urinaria de GAGu (DS) fue de -62 % (± 5 %) (n=12) en la semana 0, y del -58 % (± 7 %) (n=10) en la semana 48.

Los resultados globales de la escala MDRI mostraron un mantenimiento de los efectos observados en el estudio pivotal.

Recientemente ha finalizado el estudio (UX003-CL-203) fase II, abierto, multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad en niños menores de 5 años, en el que se han incluido un total de 8 pacientes. Los resultados del estudio están pendientes de publicación.

Seguridad (6,8,9)

El perfil de seguridad se obtuvo del análisis combinado de los 23 pacientes incluidos en los diferentes estudios disponibles: el estudio pivotal fase III (UX003-CL301), el de búsqueda de dosis (UX003-CL201) y los resultados disponibles de otros dos estudios que

estaban en marcha (UX003-CL202 y UX003-CL203), con una edad comprendida entre 5 meses y 25 años, que recibieron vestronidasa alfa en dosis de hasta 4 mg/kg, una vez cada dos semanas durante un máximo de 132 semanas. Diecinueve pacientes tenían menos de 18 años.

El 95,7% de los pacientes presentaron algún evento adverso durante el tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes en los 4 estudios clínicos sobre 23 pacientes tratados con vestronidasa alfa consistieron en reacción anafilactoide (13 %), urticaria (13 %), hinchazón en la zona de infusión (13 %), extravasación en la zona de infusión (8,7 %), prurito (8,7 %), diarrea (8,7 %) y erupción (8,7 %). La mayoría de las reacciones tuvieron una intensidad leve o moderada.

Ocho pacientes experimentaron eventos adversos graves, la mayoría se consideraron asociados a complicaciones de la propia enfermedad. Sin embargo, hubo cuatro que se relacionaron con el tratamiento con vestronidasa alfa y fueron una reacción anafilactoide, un caso de broncoespasmo y urticaria y el último presentó una convulsión febril.

Los resultados de seguridad del estudio de extensión (UX003-CL-202) muestran un perfil de seguridad a largo plazo similar al conocido previamente. Todos los pacientes experimentaron reacciones adversas, en su mayoría leves o moderadas.

Eventos adversos de especial interés

Relacionados con la perfusión

Se consideraron como tales aquellos que ocurrieron desde el inicio de la perfusión hasta 4 horas después de haber terminado la misma.

Se comunicaron 12 reacciones relacionadas con la perfusión y la mayoría fueron leves o moderadas con un solo caso de grado 3. En 9 casos se interrumpió el tratamiento de forma temporal.

Hubo dos reacciones anafilactoides (0,4%) asociadas a la perfusión del total de 453 perfusiones a lo largo de todo el desarrollo clínico. Siendo en uno de ellos una reacción grado 1 que no requirió tratamiento, mientras que el otro caso fue grado 3 asociado a una rápida perfusión revirtiéndose tras suspender el tratamiento y dar medicación apropiada.

En el estudio en curso de fase II, que incluye niños menores de 5 años, 1 paciente experimentó una reacción grado 1 que se resolvió sin tratamiento.

Immunogenicidad

Dieciséis de los 23 pacientes (70 %) de los 4 ensayos clínicos desarrollaron anticuerpos anti-rhGUS (ADA) y nueve de ellos desarrollaron, además, anticuerpos neutralizantes (NAb) en al menos una ocasión, aunque no de manera sistemática en el tiempo. No se aprecia una correlación definitiva entre el título de anticuerpos y la aparición de anticuerpos neutralizantes. En la mayoría de los pacientes se observó durante el tratamiento continuado con vestronidasa alfa, una disminución de los títulos de anticuerpos con el tiempo.

Antes del inicio del estudio fase 3 (UX003-CL301), 6 de los 12 pacientes incluidos no presentaban anticuerpos anti-rhGUS al inicio del estudio. De estos, 5 desarrollaron anticuerpos durante el estudio fase 3 o el periodo de extensión. En el total de los 11 pacientes que tenían anticuerpos anti-rhGUS, 7 presentaron anticuerpos neutralizantes, a pesar de lo cual se mantuvieron una reducción en la excreción de GAGu.

Compresión de la columna cervical/espinal

Hubo tres casos de pacientes que experimentaron compresión de la columna cervical/espinal. Ninguno de los casos se consideró relacionado con el tratamiento.

Convulsión febril

Un paciente experimentó una convulsión febril durante el tratamiento en la semana 66 tres días después de la vacunación con DTP. Dicha reacción se consideró como posiblemente relacionada con el tratamiento.

No hubo ninguna muerte durante el desarrollo de los ensayos clínicos.

Seguridad en poblaciones especiales

No se ha evaluado la seguridad en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

DISCUSIÓN

Vestronidasa alfa está indicado para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas en pacientes con mucopolisacaridosis VII (síndrome de Sly) (8).

En los estudios se han incluido 23 pacientes (3 en el estudio de selección de dosis, 12 en el ensayo pivotal que posteriormente pasaron al estudio de extensión, y 8 en el estudio de fase II pendiente de publicación). Si bien es un número reducido, dada la rareza de la patología a priori podría considerarse aceptable.

En el estudio pivotal se midieron dos tipos de variables, la disminución de la excreción de GAGu, que estaría ligada al mecanismo de acción enzimático, y variables ligadas a la funcionalidad del paciente incluidas en un índice multidominio de responder clínico.

Teniendo en cuenta los resultados del ensayo pivotal, se demostró un descenso estadísticamente significativo en la excreción de GAGu con un cambio porcentual medio de -64,82 % ($\pm 2,468$ %) (IC95% -69,66; -59,98) ($p < 0,0001$) consiguiéndose así el objetivo primario y demostrándose el efecto farmacodinámico de vestronidasa alfa.

Los resultados de la variable secundaria mostraron un incremento de +0,5 dominios ($\pm 0,8$), sin alcanzar la significación estadística. Sin embargo, sólo el 50% (6/12) de los pacientes presentaron una puntuación en el MDRI de +1 lo que significa una mejoría en los parámetros incluidos en el mismo, 5 pacientes obtuvieron una puntuación de 0 lo que significa que no presentaron cambios y hubo un paciente con una infección vírica aguda con una puntuación de -1, lo que indica un empeoramiento. Ningún paciente presentó efectos beneficiosos en todos los dominios evaluados.

La interpretación de los resultados del MDRI resulta complicada por varios motivos, la heterogeneidad de las características basales de los pacientes estudiados y del efecto del fármaco entre los pacientes, la escasa información acerca de la evolución natural de la enfermedad, la variación intraindividual con respecto al período en el que cada paciente estaba con placebo y el alto número de valores perdidos en los distintos dominios (23 de 72 no pudieron ser evaluados), así como el método de imputación utilizado, favoreciendo un resultado más positivo cuando el dato no estaba recogido. Por otro lado, cabe destacar la dificultad en la interpretación de los resultados obtenidos en la variable fatiga dado que no existen herramientas validadas que valoren el efecto farmacodinámico en dicha variable.

Los resultados del estudio de extensión mostraron que los efectos en la excreción de GAGu y puntuación del MDRI se mantuvieron.

Con los resultados disponibles hasta el momento se puede sugerir de forma general que los pacientes se mantuvieron estables durante el período de tratamiento, si bien la evaluación de la eficacia desde el punto de vista funcional se realizó a las 24 semanas de tratamiento y este período puede considerarse demasiado corto para evaluar la estabilización/progresión en una enfermedad cuya evolución de la enfermedad es lentamente progresiva. Por otro lado, no se han podido extraer conclusiones firmes con respecto a la valoración de cada una de las variables funcionales incluidas en el MDRI.

Los efectos del tratamiento parecen más marcados en la población pediátrica que en los adultos. Esto puede ser debido al hecho de que los adultos tienen el daño tisular más establecido, principalmente el esquelético, que es irreversible una vez establecido, lo que puede hacer más difícil observar una mejora objetivable. Es por esto que una vez iniciado el tratamiento se ha de reevaluar periódicamente al paciente para decidir si se suspende o no el mismo por falta de un beneficio claro; considerándose como tal no sólo la mejoría también la estabilización de las manifestaciones de la enfermedad.

Debido a que vestronidasa alfa no atraviesa la barrera hematoencefálica no resulta útil para el tratamiento de la afectación del sistema nervioso central, de ahí que su indicación se limite al tratamiento de los síntomas no neurológicos.

Teniendo en cuenta lo anterior y según los resultados del estudio UX003-CL301, la actividad biológica de vestronidasa ha quedado demostrada con la disminución significativa del nivel de GAGu. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, este efecto es esperable. Cabe pensar que la disminución de los niveles de GAGu podrían mejorar a largo plazo la sintomatología de la enfermedad. Con respecto a la valoración de las variables funcionales incluidas en el MDRI se considera difícil extraer conclusiones firmes debido a la complejidad de su interpretación por los motivos previamente expuestos. Si bien los resultados del estudio de extensión apuntan a un mantenimiento del efecto, no permite aclarar la relevancia clínica del resultado. Actualmente el tratamiento de los pacientes con mucopolisacaridosis VII se limita a tratamiento sintomático y de soporte. En algunos casos graves se plantea trasplante de médula ósea o de células sanguíneas periféricas. Se han descrito 5 casos de trasplante de médula ósea en niños entre 7 meses y 3 años siguiendo vivos 3 de ellos (4,6,7). Por tanto, existe una clara necesidad médica no cubierta.

Vestronidasa alfa es el primer tratamiento de reemplazo enzimático disponible para esta enfermedad.

Actualmente hay un estudio fase II pendiente de publicación (UX003-CL-203), para evaluar la eficacia y la seguridad en niños menores de 5 años, en el que se han incluido 8 pacientes (6).

Para este tipo de patologías el inicio precoz del tratamiento, antes de que se establezca el daño, puede determinar un mayor beneficio (4). En el caso de los adultos, los pacientes incluidos presentaron una enfermedad más leve con un menor margen de respuesta. La población pediátrica incluida obtuvo un mayor beneficio clínico lo que confirmaría el hecho de que un inicio precoz del tratamiento se traduciría en un mayor beneficio clínico. Serían necesarios más datos a largo plazo para poder confirmar el beneficio en parámetros funcionales y, de ser así, identificar qué pacientes obtendrían mayor beneficio ya que es probable que algunos no respondan por el daño irreversible producido por el tiempo de evolución de la enfermedad. Se ha de tener en cuenta que vestronidasa no modifica las complicaciones esqueléticas irreversibles. No hay o son escasos los datos en pacientes con hidropesía fetal, hepatoesplenomegalia y aplasia pulmonar, ni

tampoco en pacientes asintomáticos, o con síntomas muy leves o un inicio tardío de la enfermedad.

En cuanto al perfil de seguridad de vestronidasa alfa parece aceptable. El 95,7% de los pacientes presentaron algún evento adverso durante el tratamiento. La mayoría de las reacciones tuvieron una intensidad leve o moderada. Entre los más relevantes se incluyen los relacionados con la perfusión incluyendo un paciente con una reacción anafilactoide grado 3 asociada a una rápida perfusión y que revirtió tras suspender el tratamiento con vestronidasa y administrar la medicación adecuada. También hubo un paciente con una convulsión febril posiblemente relacionada con el tratamiento con vestronidasa alfa, si bien el paciente había recibido la vacuna DTP dos días antes. El perfil de seguridad a largo plazo parece consistente con el previamente observado en el ensayo pivotal, teniendo en cuenta las limitaciones que supone una muestra de sólo 12 pacientes. Dieciséis de los 23 pacientes (70 %) de los 4 estudios clínicos desarrollaron anticuerpos anti-rhGUS (ADA) y nueve de ellos desarrollaron, además, anticuerpos neutralizantes (NAb) en al menos una ocasión. Aunque el análisis global de estos resultados no parece indicar que los NAb tengan un impacto clínico en la eficacia esto se ha incluido dentro del plan de gestión de riesgos como riesgo potencial importante y se ha de monitorizar en el Programa de Monitorización de la enfermedad incluido como compromiso de la autorización de vestronidasa.

No obstante, si bien los datos disponibles hasta ahora son limitados habría que tener en cuenta que se trata de una enfermedad rara lo que dificulta un mayor reclutamiento durante el desarrollo clínico. Se han estudiado a 23 pacientes, 12 provenientes del ensayo pivotal, durante 48 semanas. Al ser una enfermedad lentamente progresiva sería deseable tener datos de estudios controlados con placebo y de una duración mayor, si bien esto resulta complicado dadas las características de la enfermedad. La autorización de comercialización de este medicamento en circunstancias excepcionales está sujeta a la obligación de realizar un Programa de Monitorización de Mucopolisacaridosis VII que consistirá en un estudio prospectivo, multicéntrico, longitudinal con la finalidad de caracterizar mejor la presentación y progresión de la enfermedad de los pacientes a lo largo del tiempo y evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo del tratamiento. La recogida de datos de este estudio también permitirá una caracterización adicional del cambio longitudinal en los biomarcadores, las variables clínicas y los resultados comunicados por el paciente/cuidador (Patient Reported Outcomes-PRO de sus siglas en inglés), y otros posibles predictores de la progresión y mortalidad. Esto junto con los estudios en marcha, permitirán definir mejor la eficacia, así como el perfil de seguridad a largo plazo de este medicamento.

En este tipo de enfermedades la instauración del tratamiento lo antes posible evitaría que el daño tisular se perpetúe. Sin embargo, para vestronidasa alfa resulta difícil priorizar un grupo concreto de pacientes dada la falta de resultados robustos en las variables funcionales y el desconocimiento de la eficacia en pacientes más graves con hidropesía fetal y aquéllos con enfermedad más leve cuyo diagnóstico se confirmó de adultos. En aquellos pacientes con enfermedad más leve o diagnóstico más tardío cuya afectación suele ser más restringida con daño esquelético perpetuado y afectación neurológica no cabría esperar beneficio clínico con el tratamiento con vestronidasa alfa.

Por tanto, en el momento actual la eficacia se ha basado principalmente en el descenso estadísticamente significativo de los niveles de GAGu, pero la mejoría en los parámetros funcionales en los diferentes dominios estudiados no alcanzó la significación estadística.

Por todo lo expuesto anteriormente el beneficio clínico y funcional del tratamiento con vestronidasa alfa se ha de evaluar cuidadosamente y en caso de no obtener respuesta se deberá valorar la suspensión del mismo.

En el momento de la elaboración de este informe, la eficacia de vestronidasa alfa ha sido evaluada en 9 niños con edades comprendidas entre 8-17 años. Este grupo de población podría constituir uno de los de mayor beneficio clínico si se consiguiese retrasar el deterioro, si bien resulta complicado sacar conclusiones en este sentido.

CONCLUSIÓN

Vestronidasa alfa es el primer medicamento autorizado para el tratamiento de los síntomas no neurológicos en pacientes con mucopolisacaridosis VII, una enfermedad muy rara de gravedad variable.

Los resultados de eficacia se basaron en un estudio fase III controlado con placebo en el que se incluyeron 12 pacientes. A las 24 semanas de tratamiento con vestronidasa alfa se observó una reducción estadísticamente significativa, rápida y sostenida de la excreción de GAGu con un cambio porcentual medio de -65%.

Después de 24 semanas de tratamiento, la mejoría en los parámetros funcionales valorada mediante el índice multidominio MDRI obtuvo resultados positivos con un incremento +0,5 dominios ($\pm 0,8$) sin alcanzar la significación estadística. Tampoco se alcanzó la significación estadística en ninguno de los dominios individuales.

Con los resultados disponibles hasta el momento se puede sugerir de forma general que los pacientes se mantuvieron estables durante el periodo tratamiento, si bien la evaluación de la eficacia se realizó a las 24 semanas de tratamiento siendo éste un tiempo corto para evaluar la estabilización/progresión en una enfermedad lentamente progresiva. Por otro lado, no se han podido extraer conclusiones firmes con respecto a la valoración de las variables funcionales incluidas en el MDRI debido a la complicada interpretación de los resultados y a la ausencia de significación estadística.

El perfil de seguridad es aceptable, destacando las reacciones asociadas a la perfusión y de hipersensibilidad, así como la aparición de anticuerpos neutralizantes cuyo impacto en la eficacia del tratamiento está pendiente de determinar.

La información disponible de eficacia y seguridad a largo plazo proviene de un estudio de extensión del pivotal. Los resultados apuntan a un mantenimiento del efecto, aunque los datos son limitados. Vestronidasa alfa ha sido designado como un medicamento huérfano y autorizado bajo circunstancias excepcionales sobre la base de un dossier de registro incompleto que deberá complementarse con evidencia generada durante la fase de post-comercialización, mediante un Programa de Monitorización de mucopolisacaridosis VII, así como con los resultados de un estudio fase II en curso (UX003-CL-203), diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad eficacia y seguridad en niños menores de 5 años.

Por tanto, nos encontramos ante un tratamiento cuya eficacia se basa en una mejora a nivel bioquímico cuya traducción a nivel funcional se desconoce. Se postula para pacientes con una enfermedad muy poco frecuente y con gran heterogeneidad fenotípica con muy diversos grados de afectación y que hasta ahora carece de tratamiento.

En cualquier caso, el beneficio funcional del tratamiento con vestronidasa alfa es incierto, y se ha de evaluar y registrar cuidadosamente y, en caso de observarse ineffectividad del tratamiento (empeoramiento funcional), valorar su suspensión.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento **MEPSEVII**[®] (vestronidasa alfa) para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas de la mucopolisacaridosis VII (MPS VII; síndrome de Sly) en pacientes diagnosticados de mucopolisacaridosis VII o enfermedad de Sly mediante:

- estudio enzimático de déficit de beta-glucoronidasa, o
- mediante estudio genético con mutaciones patológicas de dicho gen o
- por ambos simultáneamente.

Los pacientes deben cumplir con los criterios clínicos y objetivos establecidos en el Protocolo Farmacoclínico del uso de vestronidasa alfa en el SNS.

Dicho protocolo, elaborado por la DGCCSSNSYF, se encuentra publicado en la página web del Ministerio de Sanidad, a través del siguiente enlace:

<https://www.mschs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>

REFERENCIAS

1. Reid V. Inborn errors of metabolism: Classification. Disponible en: www.UpToDate.com (último acceso Diciembre 2018).
2. Mucopolisacaridosis tipo VII. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=40&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mucopolisacaridosis-VII&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo de enfermedades=Mucopolisacaridosis-tipo-7&title=Mucopolisacaridosis tipo 7&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=40&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=mucopolisacaridosis-VII&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo de enfermedades=Mucopolisacaridosis-tipo-7&title=Mucopolisacaridosis tipo 7&search=Disease_Search_Simple) (última consulta Diciembre 2018).
3. Disponible en: www.UpToDate.com (último acceso Diciembre 2018).
4. Montañó AM., et al. Clinical course of Sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet* 2016;53:403–418.
5. Orphan maintenance assessment report. https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-maintenance-report/mepsevii-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf (última consulta Diciembre 2018).
6. EPAR Mepsevii (vestronidasa alfa). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mepsevii> (último acceso Diciembre 2018).
7. Yamada Y., et al. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Mar;21(6):629-34.
8. Ficha técnica vestronidasa alfa. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mepsevii-epar-product-information_en.pdf)

[information/mepsevii-epar-product-information_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mepsevii-epar-product-information_en.pdf) (última consulta Diciembre 2018).

9. Designación de Mepsevii como huérfano. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu312973> (último acceso Diciembre 2018).
10. Wang RY, et al. The long-term safety and efficacy of vestronidase alfa, rhGUS enzyme replacement therapy, in subjects with mucopolysaccharidosis VII. *Mol Genet Metab.* 2020 Mar;129(3):219-227.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio
Catalán de la Salud**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo, la Asociación Española de Genética Humana, la Asociación MPS España, la Federación Española de Enfermedades Raras, el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.