



**PROTOCOLO FARMACOCLÍNICO DEL USO
VESTRONIDASA ALFA EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII
(MPSVII) O ENFERMEDAD DE SLY EN EL SISTEMA
NACIONAL DE SALUD**

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

26/11/2021



Expertos que han participado en la elaboración del protocolo ordenados alfabéticamente por primer apellido):

Carlota Argüello Martín. Representante de Asturias.

Ramón Cancho Candela. Representante de Castilla y León.

María Luz Couce Pico. Representante de la Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM).

Joan Manel Fontanet Sacristan. Representante de Cataluña.

Enrique Galán Gómez. Representante de Extremadura.

Lourdes Gil Tornero. Representante de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia.

José María Giráldez Montero. Representante de Galicia.

Igor Gómez Garate. Representante del País Vasco

Domingo González Lamuño. Representante de Cantabria.

Cristina Palomo Palomo. Representante de Andalucía.

M^a Angeles Ruiz Gómez. Representante de Baleares.

Joaquín Sáez Peñatero. Representante de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).

Carmen Torres Torres. Representante de Castilla la Mancha.

Coordinado por M^a Dolores Fraga Fuentes. Subdirectora General Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

Ha participado en el diseño del protocolo para su implementación en VALTERMED: Juan Luis Moreno González. Subdirección General Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia

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



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO	7
3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	8
4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON VESTRONIDASA 10	
5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO	13
6. BIBLIOGRAFÍA	18



1. INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis VII (Síndrome de Sly o MPS VII) forma parte de las enfermedades relacionadas con errores congénitos del metabolismo. Es una enfermedad lisosomal congénita y hereditaria, autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen *GUSB* (7q21.11) que codifica para la enzima beta-glucuronidasa. 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^{1,2,3}.

La manifestación clínica puede aparecer como hidropesía fetal al nacimiento o no manifestarse hasta la adolescencia, momento en el que se suele presentar con trastorno del desarrollo óseo principalmente con disóstosis múltiples, acompañado o no de otra sintomatología. Se pueden asociar otros síntomas tales como facies características (hipertelorismo, epicanto, párpados anti-mongoloides, nariz corta, anteversión de fosas nasales) con rasgos toscos, daño pulmonar, complicaciones cardiovasculares, hepatoesplenomegalia, rigidez articular, talla corta, sordera, cataratas, y alteraciones cognitivas^{2,3,4}.

No se conoce con certeza la historia natural de la enfermedad. La presencia, gravedad y progresión de dichos síntomas es muy variable. No obstante, el 50% de pacientes mueren entre la etapa prenatal y 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 vida⁵.

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^{2,6}. 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. En la población mundial se han identificado 56 pacientes afectados de mucopolisacaridosis VII con una supervivencia del 53%. De estos, 15 se identificaron en Europa, 4 de ellos en España⁷.



El diagnóstico se basa principalmente en una evaluación clínica exhaustiva, así como la detección de las mutaciones patogénicas 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 fisioterapia. Los tratamientos específicos actualmente disponibles incluirían el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico y, más recientemente, la terapia de reemplazo enzimático con vestronidasa alfa. Por otra parte, se encuentra en estudio preclínico la posible utilización de terapia génica². 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^{7,8}.

Vestronidasa alfa (Mepsevii®), forma recombinante de la enzima beta-glucuronidasa humana, está autorizado para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas de la mucopolisacaridosis VII⁹.

Vestronidasa alfa fue designado medicamento huérfano el 21 de marzo del 2012¹⁰ (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.

Se llevó a cabo un estudio pivotal (UX003-CL301) de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de vestronidasa alfa¹¹. Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, de inicio ciego y cruzado simple, en el que se incluyeron 12 pacientes de 8 a 25 años. Además, se han publicado los resultados del estudio de extensión abierto¹².

La duración del estudio pivotal fue de 48 semanas, con una fase de extensión que incluye hasta 144 semanas de tratamiento (UX003-CL202). Los pacientes fueron asignados en una proporción 1:1:1:1 a 4 grupos: Grupo A (comienzo del tratamiento con vestronidasa alfa 4 mg/kg), o inicio con placebo y tratamiento cruzado con 4 mg/kg de vestronidasa alfa en tres puntos temporales predefinidos (semana 8, semana 16 y semana 24, grupos B, C y D,



respectivamente). 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 con vestronidasa alfa.

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 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.

La variable principal fue la reducción porcentual en la excreción urinaria del GAG dermatán sulfato (DS) antes y 24 semanas después del tratamiento con vestronidasa alfa. La variable secundaria fue la puntuación del índice multidominio de respondedor clínico (MDRI, por sus 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) siguientes para los seis dominios MDRI y la fatiga: 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 (cambio de 10 puntos sobre la puntuación basal).

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 $\geq 50\%$ de excreción de GAGu al menos en una visita durante las primeras 24 semanas de tratamiento. En este sentido, en el ensayo pivotal vestronidasa alfa demostró un claro efecto farmacodinámico. Por otra parte, en las variables funcionales estudiadas únicamente se observó una tendencia numéricamente favorable para alguna de ellas, por lo que resulta difícil establecer con certeza el beneficio clínico real proporcionado por la terapia de sustitución enzimática y la correlación existente entre las mejoras bioquímicas y su traducción clínica.

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos observados incluyeron: infección del tracto respiratorio superior (5 pacientes), dolor en extremidad (4 pacientes), tos (3 pacientes), vómitos (3 pacientes), rash (3 pacientes), diarrea (3 pacientes), reacción anafilactoide asociada a la infusión (2 pacientes).

Se detectaron anticuerpos antifármaco en 6 de 7 pacientes, aunque no se asociaron con eventos adversos inmunomediados.

Estos 12 pacientes fueron reclutados para el estudio de extensión¹². Tres pacientes (25%) completaron las 144 semanas del estudio, 8 pacientes (67%) finalizaron la participación en el estudio antes de la semana 144, ya que recibieron la vestronidasa alfa comercial y 1 paciente discontinuó tratamiento tras recibir una dosis del medicamento debido a la falta de adherencia. Al valorar los resultados a largo plazo se observó una reducción sostenida de los GAGu DS), la reducción porcentual media fue superior al 70 % en todas las visitas de evaluación posteriores hasta la semana 144 del estudio. El perfil de seguridad en el estudio de extensión fue similar al observado en el ensayo clínico, siendo la mayor parte de eventos adversos leves o moderados.

Dado lo limitado del número de pacientes incluidos y variabilidad de los síntomas, existen incertidumbres sobre la efectividad del tratamiento, así como la duración de los efectos. El registro de resultados ayudará a despejar algunas de estas incertidumbres.

2. OBJETIVO DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento con vestronidasa alfa es conseguir mejoras funcionales o la estabilización del cuadro clínico en pacientes con MPS tipo VII. En este sentido, la efectividad del tratamiento debe objetivarse a través de:



- Reducción de la excreción de GAGu (DS) con un cambio porcentual medio de -65%.
- Estabilización de la enfermedad.
- Mejora de las variables funcionales.

Por tanto, se ha establecido la necesidad de evaluar y registrar el beneficio funcional del tratamiento con vestronidasa alfa y, en caso de no observarse beneficio del tratamiento (empeoramiento funcional), valorar su suspensión.

Además, se considera necesario registrar el perfil de seguridad del tratamiento en cuanto a

- reacciones asociadas a la perfusión y de hipersensibilidad,
- aparición de anticuerpos neutralizantes

3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se consideran candidatos a recibir tratamiento con vestronidasa alfa los pacientes que cumplan todos los criterios siguientes:

Criterios de inclusión:

1. Paciente diagnosticado de mucopolisacaridosis VII o enfermedad de Sly mediante estudio enzimático de déficit de beta-glucuronidasa, mediante estudio genético con variantes patogénicas de dicho gen o por ambos simultáneamente^a.
2. GAGu (DS) tres veces por encima de lo normal para la edad¹³.
3. No presentar criterios de exclusión

Criterios de exclusión

- a) Haber sido trasplantado de medula ósea o progenitores hematopoyéticos de manera exitosa o presentar algún grado de quimerismo detectable.
- b) Presentar una enfermedad concomitante, sin posibilidad de tratamiento curativo y que acorte de manera significativa su esperanza de vida
- c) Deterioro de neurodesarrollo, cognición e inteligencia que condicione un correcto

^a Valores de la normalidad de la actividad enzimática: MPS VII-b-glucuronidasa-DBS (sangre seca), beta-glucuronidasa (umol/l/h) 87-265; MPS VII leucocitos, beta-glucuronidasa (nmol/h/mg/proteína) 29-175.



seguimiento de la respuesta al tratamiento:

- *Menores de 5 años*: Retraso Global en Desarrollo según criterios DSMV^b, con medida de Índice de Desarrollo en escalas validadas por debajo de 20 o impresión clínica de retraso profundo (código DSMV 315.8) (CIE 10 F88)
 - *Mayores de 5 años*: Discapacidad Intelectual profunda según criterios DSMV (código DSMV 318.2) (CIE 10 F73)
- d) Presentar un deterioro respiratorio que requiera el uso de ventilación mecánica invasiva.

Criterios de discontinuación del tratamiento:

1. Falta de asistencia no justificada a las infusiones de vestronidasa alfa, considerando como tal 3 infusiones perdidas en 14 meses.
2. Falta de asistencia a las revisiones periódicas o negativa a realizarlas al menos una vez al año.
3. No disminución de los GAGu, al menos del 50%, a las 16 semanas de inicio del tratamiento.
4. Elevación de los GAGu un 20% sobre los niveles basales, establecida la disminución al menos del 50% sobre el valor basal, tras dos determinaciones consecutivas, en ausencia de interrupción del tratamiento, al indicar falta de respuesta biológica del mismo.
5. Haber sido trasplantado de medula ósea o progenitores hematopoyéticos de manera exitosa o presentar algún grado de quimerismo detectable. Los pacientes trasplantados podrán mantener el TSE hasta la comprobación del resultado del trasplante y la restitución de la actividad enzimática (hasta aproximadamente 4-6 meses post alo-TPH).
6. Inclusión del paciente en un ensayo clínico incompatible con la administración de vestronidasa alfa.
7. Deterioro pulmonar que obligue al paciente a necesitar ventilación mecánica invasiva permanente o que suponga un deterioro de su función pulmonar, demostrado mediante una disminución de la capacidad vital forzada (CVF) superior al 20% de los valores basales en un año en ausencia de patología concomitante que lo justifique (por ejemplo, infección pulmonar aguda).

^b según DSM V: Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013



8. En pacientes con afectación cardiaca moderada-grave, disminución de un 10% (siempre que el valor inicial sea menor del 50% de la fracción de eyección) en el plazo de un año, asociada a dilatación de cavidades izquierdas por encima de 2 DS para su peso y talla, sin respuesta a tratamiento convencional durante ese periodo de tiempo y confirmado por resonancia magnética cardiaca tras sospecha mediante ecocardiografía realizada en controles periódicos
9. Deterioro neurológico que impida al paciente relacionarse o hablar (deterioro cognitivo con discapacidad intelectual severa).
10. La presencia de efectos adversos relacionados con la infusión del medicamento que impidan seguir infundiéndolo con seguridad al paciente.

4. CONSIDERACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO CON VESTRONIDASA ALFA

Dosis

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 alfa combinado o no con un antipirético⁹.

Los efectos del tratamiento con vestronidasa alfa se evaluarán de forma periódica y, si no se advierten efectos beneficiosos claros (incluida la estabilización de las manifestaciones de la enfermedad), se valorará la suspensión definitiva del tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se han comunicado reacciones graves de hipersensibilidad a la vestronidasa alfa, incluida la anafilaxia en un 10%, por lo que es necesario que siempre que se administre este medicamento, se realice por personal bien entrenado en el manejo de las reacciones



anafilácticas y se disponga de tratamiento médico de soporte (oxigenoterapia, esteroides, epinefrina y suero salino al 0,9%).

Se debe evitar la perfusión si el paciente sufre en el momento de la administración un proceso agudo de tipo febril o respiratorio.

Se recomienda que la premedicación con antihistamínicos no sedantes, combinados o no con antipiréticos, se administre entre 30-60 minutos antes de iniciar la perfusión.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se suspenderá de inmediato la perfusión de vestronidasa alfa y se iniciará el tratamiento apropiado. El tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad se basará en la intensidad de la reacción, e incluirá la interrupción temporal o total de la perfusión junto con la administración adicional de fármacos antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoides en caso de reacción leve o moderada. Se debe considerar la administración rápida de una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) en caso de hipotensión y de oxígeno en caso de hipoxia. Se debe mantener en observación a los pacientes un mínimo de 60 minutos una vez completada la perfusión de vestronidasa alfa.

Los pacientes deben ser informados sobre los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad y se les indicará que, si aparecen, soliciten atención médica de inmediato. Se deben valorar los beneficios y los riesgos de la readministración de vestronidasa alfa antes de reanudar el tratamiento si el paciente ha sufrido una reacción de hipersensibilidad grave.

Compresión medular espinal, incluida compresión medular cervical

Una de las complicaciones graves y conocidas de la MPSVII es la compresión medular espinal, incluida la compresión medular a nivel cervical. Debido a la mejoría en la movilidad del cuello y de la columna vertebral que puede observarse durante el tratamiento con vestronidasa alfa, puede producirse una lesión medular. Los pacientes con MPSVII que estén en tratamiento con vestronidasa alfa deben ser monitorizados para la detección de signos y síntomas que puedan indicar compresión medular o inestabilidad en el cuello, incluyendo dolor de espalda o cuello, debilidad en extremidades, cambios en los reflejos o incontinencia urinaria o fecal. En caso de que aparezcan, debe solicitarse asistencia clínica inmediata.



Dieta restringida en sodio

Este medicamento contiene 17,8 mg de sodio por vial y debe administrarse en una solución para perfusión 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio (ver sección 6.6). La cantidad total de sodio por cada vial que se administra, incluido el volumen correspondiente del diluyente, es de 35,5 mg. Esta cantidad equivale a 1,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Mepsevii® se considera un medicamento con alto contenido de sodio. Esto debe tenerse en cuenta durante el proceso de dilución en el caso de los pacientes con una dieta restringida en sodio, o en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, que tienen dieta restringida en sodio y agua total.

Administración

Es importante administrar vestronidasa alfa de acuerdo a la pauta recomendada de velocidad de perfusión, según lo especificado en la siguiente tabla:



**Pauta aconsejable para la velocidad de perfusión de la dosis recomendada de 4 mg/kg
de Mepsevii en función del peso del paciente**

Intervalo de peso del paciente (kg)	Intervalo posológico total de Mepsevii (mg)	Volumen total de Mepsevii (redondeado) (ml)	Número total de viales de Mepsevii	Volumen total de perfusión (administrado durante 4 horas) (ml)	Velocidad de perfusión durante la 1ª hora (2,5 %) (ml/hora)	Velocidad de perfusión durante las 3 horas siguientes (97,5 %/3) (ml/hora)
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

Los pacientes con MPSVII que estén en tratamiento con vestronidasa alfa deben ser monitorizados para la detección de signos y síntomas que puedan indicar compresión medular o inestabilidad en el cuello, incluyendo dolor de espalda o cuello, debilidad en extremidades, cambios en los reflejos o incontinencia urinaria o fecal.

5. EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

El médico que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento para realizar la evaluación):



- Código SNS^c
- Código CIP/CITE^c
- NIF/NIE^c
- N^o Tarjeta Sanitaria^c
- NHC:
- Sexo^d:
- Fecha de nacimiento^d:
- Datos antropométricos previos a la terapia. Peso (Kg): altura (cm):

Caracterización de la enfermedad al inicio del tratamiento

Diagnóstico confirmado por:

- Detección de variantes patogénicas en el gen *GUSB* Fecha:
- Actividad enzimática (deficiencia de beta-glucuronidasa)^e: Fecha:

Excreción urinaria elevada de GAGu (mínimo 3 veces sobre el límite superior de la normalidad para la edad):

Datos analíticos a reportar al inicio del tratamiento:

- Fecha de analítica:
- Niveles urinarios basales de glucosaminoglicanos (GAG/mg/mmol/creatinina o mg/g/creatinina)¹³:
En aquellos ya recibiendo tratamiento, conocer también sus niveles al diagnóstico.
Fecha: Niveles basales GAGu (GAG/mg/mmol/creatinina o mg/g/creatinina):
- Test de la marcha de los 6 minutos, en caso de ser capaz de realizarlo^f
 - Fecha de valoración: Resultado 6MWT (m):
- Test de función pulmonar medido mediante espirometría en caso de ser capaz de realizarlo (valorar su no realización en menores de 5 años).
 - Fecha de valoración: Resultado CVF (% predicho):

^c Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos.

^d Campos obligatorios.

^e Valores de la normalidad de la actividad enzimática: MPS VII-b-glucuronidasa-DBS (sangre seca), beta-glucuronidasa (umol/l/h) 87-265; MPS VII leucocitos, beta-glucuronidasa (nmol/h/mgproteína) 29-175.

^f En caso de marcha autónoma, evaluar otras funciones neurológicas y motoras gruesas finas con filmación consentida



- Flexión hombro (grados): Fecha valoración:
- Agudeza visual: Fecha valoración
- Fatiga (PedsQL-Multidimensional Fatigue Scale): Fecha valoración:
- Tamaño del hígado y/o el bazo (medición visceral con ecografía abdominal):
 - Fecha valoración:
- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo(FEVI): Fecha de ecocardiografía:
 - Resonancia magnética cardíaca: si/no Resultados de la resonancia:
Fecha:
- Estudio de neuroimagen mediante resonancia magnética cerebral/cervical*:
 - Opciones: mielopatía cervical/alteración señal de sustancia blanca/ hidrocefalia/
atrofia cerebral/otros Fecha:
- Escalas de calidad de vida:
 - FS-36 (adultos): Fecha:
 - PedsQL (niños): Fecha:
- Retraso Global en Desarrollo según criterios DSMV (< 5 años): Fecha:
- Discapacidad Intelectual profunda según criterios DSMV (> 5 años): Fecha:

Comorbilidades (opcional):

- trastornos musculoesqueléticos: si/no
- del sistema nervioso: si/no
- cardíacos: si/no
- alteraciones genéticas: si/no
- generales: si/no
- infecciones o infestaciones: si/no
- respiratorios: si/no
- hepatobiliares: si/no
- piel y tejido subcutáneo: si/no
- retraso intelectual, del lenguaje o del desarrollo: si/no
- necesidad de silla de ruedas o ayuda para caminar durante más del 50% del tiempo:
si/no

Administración de VESTRONIDASA alfa

- Fecha de la administración:
- Dosis total administrada:
- Si no se realizó la administración, especificar la causa:



- Suspensión del tratamiento (por criterios de discontinuación^g / fallecimiento/ desabastecimiento/ otros):
- Número de viales utilizado: _____ ; viales/por año de tratamiento: _____

Tratamientos concomitantes recibidos (opcional):

Evaluación clínica de seguimiento de la enfermedad (cada 4 meses salvo los marcados con asterisco para los que se realiza valoración anual y tras discontinuación):

- Datos antropométricos, Peso (Kg): altura (cm): Fecha medición:
- Niveles urinarios de glucosaminoglicanos (GAG/mg/mmol/creatinina o mg/g/creatinina)¹³:
 - Fecha de analítica:
- Test de la marcha de los 6 minutos, en caso de ser capaz de realizarlo^h
 - Fecha de valoración: Resultado 6MWT (m):
- Test de función pulmonar medido mediante espirometría en caso de ser capaz de realizarlo (valorar su no realización en menores de 5 años).
 - Fecha de valoración: Resultado CVF (% predicho):
- Flexión hombro (grados): Fecha valoración:
- Agudeza visual*: Fecha valoración
- Fatiga (PedsQL-Multidimensional Fatigue Scale): Fecha valoración:
- Tamaño del hígado y/o el bazo (medición visceral con ecografía abdominal):
 - Fecha valoración:
- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo(FEVI)*: Fecha de ecocardiografía:
- Resonancia magnética cardíaca*: si/no Resultados de la resonancia: Fecha:
- Estudio de neuroimagen mediante resonancia magnética cerebral/cervical*:
 - Opciones: mielopatía cervical/alteración señal de sustancia blanca/ hidrocefalia/ atrofia cerebral/otros Fecha:
- Escalas de calidad de vida:

^g Criterios desglosados en el formulario de discontinuación

^h En caso de marcha autónoma, evaluar otras funciones neurológicas y motoras gruesas finas con filmación consentida



- FS-36 (adultos): Fecha:
- PedsQL (niños): Fecha:
- Retraso Global en Desarrollo según criterios DSMV (< 5 años): Fecha:
- Discapacidad Intelectual profunda según criterios DSMV (> 5 años): Fecha:
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva desde la última valoración: Si/no
Fecha de inicio:

Seguridad (opcional)

- Reacciones asociadas a la perfusión y de hipersensibilidad: SI/NO
- Infección tracto respiratorio superior: SI/NO
- Dolor en extremidades: SI/NO
- Vómitos: SI/NO; diarrea: SI/NO
- Tos: SI/NO
- Aparición de anticuerpos neutralizantes: si/no Fecha de la detección:

En ningún caso, ninguna recogida de datos debe competir con las obligaciones legales por las se notificarán todas las sospechas de reacciones adversas a través de su centro de farmacovigilancia (www.notificaram.es).



6. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Reid V. Inborn errors of metabolism: Classification. Disponible en: www.UpToDate.com [acceso: 20/06/2021].
- 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) [acceso: 20/06/2021].
- ³ Disponible en: www.UpToDate.com (último acceso diciembre 2018).
- ⁴ Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res.* 2020 Feb;9(1):1-9. doi: 10.5582/irdr.2020.01011. PMID: 32201668; PMCID: PMC7062595.
- ⁵ Montaña AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet.* 2016 Jun;53(6):403-18. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103322. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26908836; PMCID: PMC4893087..
- ⁶ Orphan maintenance assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/mepsevii-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf [acceso: 20/06/2021].
- ⁷ EPAR Mepsevii (vestronidasa alfa). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mepsevii> [acceso: 20/06/2021].
- ⁸ 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.
- ⁹ Ficha técnica vestronidasa alfa. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mepsevii-epar-product-information_en.pdf [acceso: 20/06/2021].
- ¹⁰ Designación de Mepsevii como huérfano. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu312973> [acceso: 20/06/2021].
- ¹¹ Hartz P, Whitley CB, Wang RY, Bauer M, Song W, Haller C, Kakkis E. A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease. *Mol Genet Metab.* 2018 Apr;123(4):488-494. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.02.006. Epub 2018 Feb 12. PMID: 29478819.
- ¹² Wang RY, da Silva Franco JF, López-Valdez J, Martins E, Sutton VR, 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. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.01.003. Epub 2020 Jan 11. Erratum in: *Mol Genet Metab.* 2020 Sep - Oct;131(1-2):285. PMID: 32063397.
- ¹³ Colon Mejeras C, Alvarez González JV, Couce Pico ML. Proyecto FIND. Resultados del primer año de trabajo en la detección precoz de las mucopolisacaridosis. *Acta Pediatr Esp* 2015;73(10):265-267.



Disponible en: <https://www.actapediatrica.com/images/pdf/Volumen-73---Numero-10---Noviembre-2015.pdf> [acceso:10/10/2021]