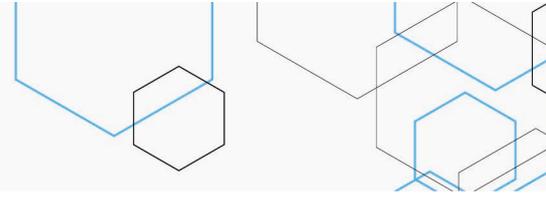


# **Vestronidasa alfa para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo VII**



**Tecnología:** Vestronidasa alfa (Mepsevii®).

**Indicación:** Vestronidasa alfa está aprobada en adultos y niños de todas las edades para el tratamiento de la mucopolisacaridosis VII (también conocida como síndrome de Sly).

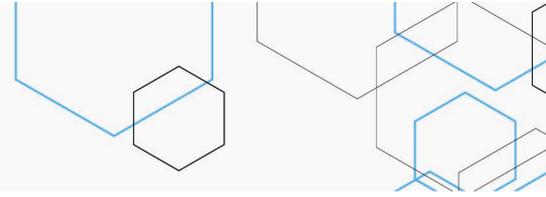
**Demandante:** Ultragenyx Brasil Farmacêutica Ltda.®

**Introducción:** La mucopolisacaridosis VII es una enfermedad de depósito lisosomal de origen genético causada por la deficiencia de beta-glucuronidasa, una enzima necesaria para la descomposición de los glicosaminoglicanos presentes en el tejido conectivo, especialmente condroitín sulfato, dermatán sulfato y heparán sulfato. Desde el punto de vista fisiopatológico, existe una acumulación de estos sustratos en tejidos y órganos provocando cuadros clínicos variables con una amplia gama de manifestaciones que incluyen alteraciones en el sistema musculoesquelético, cardiovascular, respiratorio y neurológico. La historia natural de la enfermedad es poco conocida, pero los pacientes suelen presentar deformidades esqueléticas, movilidad limitada, problemas de coordinación motora fina y gruesa, enfermedades de las válvulas cardíacas y cardiomiopatías, dificultades respiratorias, limitaciones cognitivas y discapacidad intelectual.

**Pregunta:** “¿Vestronidasa alfa es eficaz y segura como terapia de reemplazo enzimático (TRE) para el tratamiento de la mucopolisacaridosis VII (síndrome de Sly)?”

**Evidencias científicas:** La terapia de reemplazo enzimático con vestronidasa alfa ha sido asociada con una reducción rápida y sostenida de glicosaminoglicanos en la orina, por lo que, desde el punto de vista farmacodinámico, demuestra un mecanismo de acción compatible con la fisiopatología de la mucopolisacaridosis VII. Un estudio evaluó la eficacia del tratamiento con vestronidasa alfa mediante el índice multidominio de respondedor clínico (MDRI, por sus siglas en inglés), consistente en seis resultados clínicos relevantes en el contexto del tratamiento de la enfermedad. El cambio porcentual medio en el MDRI fue de +0,5 (DE  $\pm 0,8$ ) después de 24 semanas ( $p = 0,0527$ ), con una diferencia estadística entre las evaluaciones en el momento basal y la semana 24 (interindividual). El cambio porcentual medio en el MDRI incluyendo la puntuación total de fatiga fue de +0,8 (DE  $\pm 0,94$ ) ( $p = 0,01$ ) después de 24 semanas. Estos cambios positivos demostraron una mejoría global en los seis dominios evaluados. Más específicamente, la eficacia de la terapia de reemplazo enzimático se demostró por el aumento clínicamente significativo de la distancia recorrida en la prueba de marcha de seis minutos, mejoría en la función pulmonar con un aumento del 21% de la capacidad vital forzada en uno de los pacientes incluidos en el estudio y reducción de la necesidad de soporte respiratorio en algunos de ellos. Además, algunos pacientes tuvieron una mejoría clínicamente significativa en las puntuaciones de fatiga, con relatos de mayor asistencia a la escuela y normalización de los hábitos alimentarios.

**Evaluación económica:** El demandante presentó un análisis de costo por resultado exponiendo las relaciones entre los cambios porcentuales medios en el índice multidominio



de respondedor clínico (MDRI) (+0,5) y en el MDRI incluyendo la puntuación total de fatiga (+0,8) después de 24 semanas de tratamiento y el costo del tratamiento con vestronidasa alfa. No se presentaron modelos económicos o los impactos del uso de vestronidasa alfa en los resultados y costos de salud considerando la historia natural de la mucopolisacaridosis tipo VII. Se estimaron las relaciones en R\$ 3.141.796,90 por unidad de beneficio terapéutico obtenido y R\$ 1.963.623,06 por unidad de beneficio terapéutico obtenido incluyendo cambio en la puntuación de fatiga. Sin embargo, como el demandante no presentó un modelo económico, no está claro si esas relaciones serían las de costo-efectividad incremental.

**Análisis de impacto presupuestario:** El demandante presentó un análisis de impacto presupuestario con un horizonte temporal de cinco años desde la perspectiva del Sistema Único de Salud (SUS). Se estimó el número de pacientes elegibles para el tratamiento con base en la información epidemiológica de un estudio realizado en Brasil oscilando entre 28 en 2020 y 31 en 2024. Los costos se limitaron a los de compra del medicamento. Por lo tanto, el impacto presupuestario resultante de la incorporación de vestronidasa alfa en el ámbito del SUS sería de R\$ 467 millones en cinco años, con costos promedios anuales de R\$ 93 millones, considerando una participación de mercado inicial del 80% y alcanzando el 95% en 2024.

**Recomendaciones internacionales:** Vestronidasa alfa no ha sido evaluada por las principales agencias internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias.

**Escaneo del horizonte tecnológico:** No se identificaron otras tecnologías que podrían sustituir a la terapia de reemplazo enzimático con vestronidasa alfa para la mucopolisacaridosis tipo VII.

**Consideraciones:** Considerando la característica progresiva de la enfermedad, la eficacia de la terapia de reemplazo enzimático con vestronidasa alfa se demostró por la mejoría clínicamente significativa en algunos de los participantes del estudio, como aumento de la distancia recorrida en la prueba de marcha de seis minutos (> 23 metros y diferencia con el valor basal > 10%), mejoría en la función pulmonar con un aumento del 21% de la capacidad vital forzada, reducción de la necesidad de soporte respiratorio después de 164 semanas de tratamiento, y mejora de la coordinación motora gruesa en relación a la línea de base. Desde el punto de vista farmacodinámico, la reducción rápida y sostenida de condroitín y dermatán sulfato en la orina es una información complementaria que refuerza la actividad de la enzima, aunque aún falta por establecer la correlación de este resultado bioquímico con los resultados clínicos relevantes para la enfermedad. Se considera vestronidasa alfa segura y las reacciones anafilactoides reportadas en algunos casos pueden evitarse controlando el tiempo de infusión y utilizando los medicamentos adecuados.

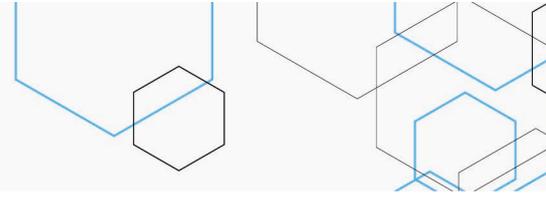
**Recomendación inicial:** Los miembros del Plenario de Conitec presentes en la 85ª Reunión Ordinaria, el 4 de febrero de 2020, decidieron someter la materia a consulta pública con una recomendación preliminar en contra de la incorporación de vestronidasa alfa para la mucopolisacaridosis tipo VII, en el ámbito del SUS. Se consideraron su poco tiempo en el

mercado, la aún incipiente experiencia clínica, y el relevante impacto presupuestario resultante de la incorporación de la terapia de reemplazo enzimático con vestronidasa alfa del orden de R\$ 3 millones por paciente por año.

**Consulta pública:** La consulta pública N° 03/2020 se llevó a cabo de 21 de febrero al 17 de marzo de 2020. Se recibieron 83 contribuciones, de las cuales 13 eran contribuciones técnico-científicas y 70 contribuciones de experiencia u opinión, y la mayoría no estuvo de acuerdo con la recomendación preliminar. La principal evidencia presentada fue el estudio observacional de extensión de Harmatz y colaboradores (2020), el cual no había sido publicado al momento de la realización de este informe. El estudio evaluó como resultado primario la seguridad y, mediante el seguimiento de un grupo de 12 pacientes durante tres años, demostró que el efecto de la terapia de reemplazo enzimático con vestronidasa alfa en la disminución de la excreción urinaria de glicosaminoglicanos se mantuvo durante el período de seguimiento. Al final del estudio, los resultados estaban disponibles para cuatro de los 12 pacientes que iniciaron el seguimiento. Algunos pacientes también mostraron una mejora sostenida en el índice multidominio de respondedor clínico, utilizado para evaluar la evolución clínica de la enfermedad. Con respecto a la evaluación económica, no se presentó análisis de costo-efectividad u otro modelo contenido en las Directrices Metodológicas del Ministerio de Salud, sino un análisis de costo por resultado. En cuanto al análisis de impacto presupuestario, se consideraron varios aspectos metodológicos sobreestimados, como el peso promedio de los pacientes, la tasa de absorción de la tecnología por parte del SUS y el número de pacientes, sugiriendo que el impacto presupuestario estaría sobreestimado en un 50%. Las contribuciones de experiencia u opinión fueron consistentes con las técnicas, reforzando que el peso promedio y el número de pacientes en Brasil elegibles para el tratamiento estarían sobreestimados.

**Recomendación Final:** Conitec, en su 88ª Reunión Ordinaria, el 7 de julio de 2020, después del análisis de las contribuciones recibidas a la consulta pública, consideró que se presentaron razones suficientes para cambiar la recomendación preliminar en contra de la incorporación de vestronidasa alfa y decidió emitir una recomendación a favor. Se destacó la evidencia sobre la seguridad y la efectividad a largo plazo de la terapia de reemplazo enzimático con vestronidasa alfa, similares a de las terapias evaluadas para otras mucopolisacaridosis. Además, se consideró una posible reducción del impacto presupuestario según los estudios y opiniones de expertos mostrando que el peso promedio y el número de pacientes en Brasil serían menores que los utilizados inicialmente en el dossier presentado por el demandante. Por lo tanto, el Plenario de Conitec decidió emitir una recomendación a favor de la incorporación de vestronidasa alfa para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo VII, condicionada a la evaluación de la efectividad y el reenvío a Conitec después de tres años, y la elaboración de Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas. El Registro de Deliberación N° 532/2020 fue firmado.

**Decisión:** Incorporar vestronidasa alfa para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo VII, condicionado al monitoreo de los resultados, la reevaluación por parte de Conitec a los tres



años de uso y la elaboración del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas del Ministerio de Salud, en el ámbito del SUS, de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 26, publicada en el Diario Oficial de la Unión N° 153, sección 1, página 40, el 11 de agosto de 2020.

