

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

MEPSEVII (VESTRONIDASE ALFA)

Tratamento das manifestações não neurológicas da mucopolissacaridose VII (MPS VII; síndrome de Sly).

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

01/07/2022

Mepsevii (Vestronidase alfa)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 16/06/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Vestronidase alfa

Nome do medicamento: Mepsevii

Apresentação: Frasco para injetáveis - 1 unidade - 5 ml; concentrado para solução para perfusão, 2mg/ml, n.º de registo 5758263.

Titular da AIM: Ultragenyx Germany GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Tratamento das manifestações não neurológicas da mucopolissacaridose VII (MPS VII; síndrome de Sly).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento **Mepsevii (vestronidase alfa)** foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para o tratamento das manifestações não neurológicas da mucopolissacaridose VII (MPS VII; síndrome de Sly).

A avaliação concluiu que o medicamento Mepsevii apresenta sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável do medicamento Mepsevii face a melhores cuidados de suporte.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Mepsevii (vestronidase alfa) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características especificadas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A mucopolissacaridose tipo VII (MPS-VII; Doença de Sly) é uma tesauridose lisossômica, com hereditariedade autossômica recessiva, resultante da incapacidade de degradação lisossomal de glicosaminoglicanos contendo ácido glucurónico - incluindo sulfato de condroitina (SC), sulfato de dermatano (SD) e sulfato de heparano (SH) - por deficiência de atividade enzimática de beta-glucuronidase. A acumulação intralisossomal progressiva dos substratos não metabolizados numa grande diversidade de tecidos resulta em disfunção orgânica progressiva, causando morte prematura, antes da idade adulta, na maioria dos doentes diagnosticados na infância ou adolescência¹.

Com prevalência estimada entre 1:250.000 a 1:2.000.000, a MPS-VII é classificada como doença ultra-rara e a estimativa do número total de casos diagnosticados em países desenvolvidos é de 150-200. Não havendo dados epidemiológicos relativos à população portuguesa, e tendo por base a evolução da taxa de natalidade no nosso país, estima-se que não terão nascido mais do que 3-4 doentes com MPS-VII no decurso da última década¹.

A expressão fenotípica da MPS-VII é muito heterogénea. O espectro de apresentações clínicas inclui (i) casos de morte antenatal por hidropisia fetal não imunológica que é, possivelmente, a apresentação mais frequente da doença; (ii) formas com apresentação infantil ou adolescente, com ou sem história de hidropisia neonatal, nalguns casos com sobrevivência até idade adulta; e (iii) formas mais frustes, com manifestações limitadas a cifose torácica e escoliose ligeiras, clinicamente assintomáticas. Havendo suspeita clínica de MPS-VII, a deteção de níveis elevados de glicosaminoglicanos na urina (seja de SC isoladamente ou em combinação com SD e SH) é sugestiva do diagnóstico, mas em adultos com formas frustes, a excreção urinária de glicosaminoglicanos pode ser normal. O diagnóstico definitivo de MPS-VII é estabelecido pela demonstração de deficiência de atividade enzimática de beta-glucuronidase em leucócitos ou fibroblastos, ou de homozigotia ou heterozigotia composta para mutações patogénicas no gene da beta-glucuronidase (GUSB)¹.

Na maioria dos doentes com fenótipos intermédios, a doença evolui com distorções ósseas e articulares progressivas, envolvendo sobretudo o tórax, a coluna vertebral, as ancas e os joelhos. A afetação do esqueleto condiciona baixa estatura desproporcionada com tronco excessivamente curto; peito carinado ou escavado; giba toracolombar; e contracturas articulares, que podem comprometer significativamente a mobilidade. Na patologia esquelética típica da MPS-VII incluem-se ainda a hipoplasia da apófise odontóide; a estenose do canal medular cervical; a síndrome de canal cárpico; a luxação recorrente das ancas; os joelhos valgus; e os pés botos. As crianças e adolescentes com MPS-VII frequentemente apresentam distorção craniofacial e cervical caracterizada por macrocrania com proclividade frontal; fâcias grosseiras; opacidade das córneas; macroglossia; e pescoço curto. São manifestações clínicas adicionais da MPS-VII, descritas em mais de 20% dos doentes: deficiência mental; hidrocefalia; problemas dentários (incluindo erupção tardia e cáries frequentes); hipertrofia das amígdalas e/ou das adenóides; anomalias valvulares cardíacas e cardiomiopatia; doença pulmonar

inflamatória crónica, com deterioração progressiva da função respiratória; roncopatia e síndrome de apneia obstrutiva do sono; hepatoesplenomegalia; hérnias abdominais (umbilicais e inguinais); e hirsutismo. Embora a doença possa cursar com deterioração gradual da capacidade intelectual, a deficiência mental é, na maior parte dos casos, de grau moderado e não progressiva, afetando principalmente as áreas da linguagem e de expressão verbal, e alguns doentes têm desenvolvimento intelectual normal. Muitas crianças desenvolvem surdez neurosensorial profunda. Principalmente nos primeiros dois anos de vida, são frequentes as otites e as infeções respiratórias¹.

A MPS-VII tem um impacto negativo na qualidade de vida relacionada com saúde, na funcionalidade, na independência física e emocional dos doentes, e na participação social. As dores articulares e a limitação da mobilidade provocadas pela afetação esquelética, e a fatigabilidade e cansaço secundários às complicações cardio-respiratórias, são fatores importantes de deterioração da qualidade de vida, contribuindo ainda para o desenvolvimento de problemas psicológicos, designadamente ansiedade e depressão, e para baixa autoestima. Mais de 40% dos doentes diagnosticados com MPS-VII acabam por perder a capacidade de marcha autónoma, e alguns doentes com displasia das ancas ficam dependentes de cadeira de rodas ainda na primeira década de vida. A possibilidade de haver hipoplasia da apófise odontóide deve merecer particular atenção em contextos pré-anestésicos ou pós-traumáticos, pelo risco de ocorrência de subluxação atlanto-axial com compressão do tronco cerebral e da medula espinhal, associado ao procedimento de entubação da via aérea ou a movimentos acidentais de hiperextensão da cabeça. As deformidades torácicas e a presença de doença respiratória crónica restritiva ou obstrutiva constituem fatores adicionais de risco anestésico¹.

Para além da hidropisia fetal ou neonatal, as causas de morte mais frequentes de doentes com MPS-VII são as complicações respiratórias e cardíacas da doença. Cerca de metade da mortalidade por MPS-VII é fetal ou infantil, e mais cerca de 25% das mortes ocorrem em crianças com 1 a 15 anos de idade. A insuficiência renal é causa de morte infantil em alguns casos, assim como as complicações neurodegenerativas em crianças um pouco mais velhas, com atraso e regressão do desenvolvimento psicomotor. São excecionalmente raras as descrições de doentes diagnosticados com MPS-VII que sobreviveram além dos 30 anos de idade¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A vestronidase-alfa é uma beta-glucuronidase humana recombinante (rhGUSB) produzida em células de ovário de hamster chinês (CHO) para TRE da MPS-VII¹.

O tratamento dos doentes com MPS-VII tem assentado sobretudo em terapêuticas de suporte, sintomáticas e paliativas, muitas delas de natureza cirúrgica, especialmente ortopédica. Apesar de não corrigirem o defeito metabólico subjacente, as terapêuticas de suporte podem contribuir para melhorar significativamente a qualidade de vida dos doentes e das suas famílias, e são determinantes da sobrevivência dos doentes com formas de manifestação mais tardia ou relativamente menos graves da doença¹.

A experiência acumulada com TCEH para tratamento de doentes com MPS-VII é ainda muito reduzida, baseada em relatos fortuitos, havendo descrição de resultados clínicos razoáveis, mas com morbilidade e mortalidade elevadas. Em doentes que tiveram seguimento suficientemente prolongado, foram descritos os seguintes benefícios terapêuticos da transplantação: atraso de progressão das complicações neurológicas ou prevenção do desenvolvimento de complicações neurológicas adicionais; melhoria das capacidades motoras, incluindo da marcha; diminuição da frequência de infeções respiratórias; melhoria da roncopatia. Pelo menos nos doentes transplantados depois dos 3 anos de idade, não se observou melhoria nem prevenção da progressão da patologia óssea. O TCEH não é considerado tratamento padrão para a MPSVII¹.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de vestronidase alfa no 'tratamento das manifestações não neurológicas da mucopolissacaridose VII (MPS V II; síndrome de Sly').

A Tabela 1 mostra as populações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação da vestronidase alfa.

Tabela 1: Populações e comparadores selecionados

	Sub-população	Intervenção	Comparador
1	Crianças e adultos com manifestações não-neurológicas da MPS-VII	Vestronidase alfa	Melhores cuidados de suporte

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

<i>Medida de resultado</i>	Pontuação	Importância
Capacidades motoras	8	Crítico
Mortalidade	9	Crítico
Qualidade de vida por escala validada	9	Crítico
Acuidade visual	7	Crítico
Acuidade auditiva	7	Crítico
Grau de mobilidade articular	7	Crítico
Variação das deformidades esqueléticas	7	Crítico
Frequência de infeções respiratória	7	Crítico
Insuficiência cardíaca	7	Crítico
Velocidade de crescimento	7	Crítico
Volumes hepático e esplénico	6	Importante
Sintomas Respiratórios	8	Crítico
Necessidade de intervenções terapêuticas de suporte, nomeadamente cirúrgicas	7	Crítico
Níveis de GAG urinários	5	Importante
Função valvular cardíaca	6	Importante
Função respiratória avaliada por provas de função respiratória	6	Importante
Eventos adversos	5	Importante
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Eventos adversos graves	7	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu um estudo aleatorizado, que comparou vestronidase alfa com placebo (CL301)³, um estudo de extensão deste estudo (CL202)⁴, e um estudo na população com menos de 5 anos (CL203)⁵. Estes estudos foram considerados relevantes e são descritos de seguida.

O TAIM faz referência a um estudo (estudo de Jones et al, 2020) que validaria a excreção de glicosaminoglicano urinário como um sub-rogado de medidas de resultado clínico. Este estudo foi também avaliado de forma sumária.

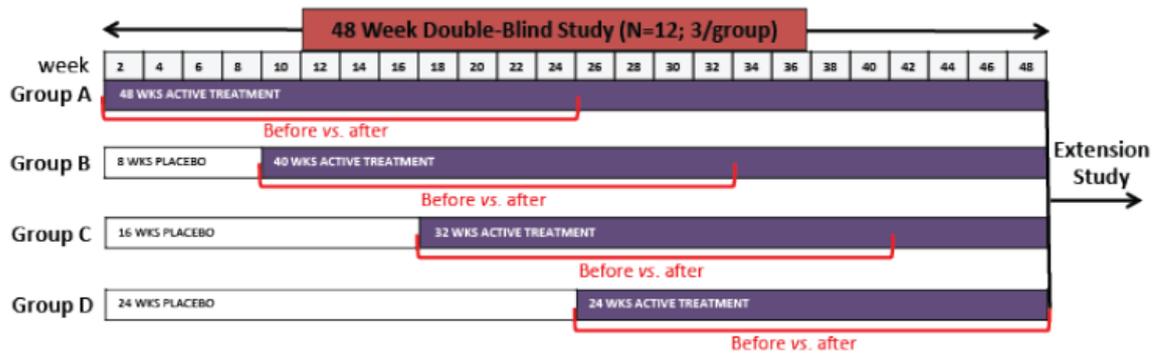
Estudo CL301³

Desenho do estudo

O estudo CL301³ foi um estudo aleatorizado, oculto no início, que incluiu 12 doentes com idades entre 5 e 35 anos, com um diagnóstico confirmado de MPS VII baseado em teste genético ou na glucoronidase nos leucócitos ou fibroblastos, em que os doentes foram aleatorizados para uma de quatro sequências de tratamento (grupos A, B, C, e D; cada grupo com três doentes), para iniciar tratamento com vestronidase alfa 4 mg/Kg durante 24 semanas, seguido do mesmo tratamento da semana 25 até à semana 48 (grupo A), placebo durante 8 semanas, seguido de vestronidase alfa 4 mg/Kg até à semana 48 (grupo B), placebo durante 16 semanas, seguido de vestronidase alfa 4 mg/Kg até à semana 48 (grupo C), e placebo durante 24 semanas, seguido de vestronidase alfa 4 mg/Kg até à semana 48 (grupo D).

De acordo com o TAIM, este desenho de estudo fornece uma estimativa de efeito semelhante a um estudo aleatorizado de braços paralelos, com maior poder estatístico para detetar uma diferença (incluindo 12 doentes, 40% para o estudo de início oculto vs 9% num estudo de braços paralelos). Todos os grupos receberam pelo menos 24 semanas de tratamento. O desenho de estudo está representado na Figura 1.

Figura 1: *desenho de estudo*



Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos doentes com idades entre 5 e 35 anos, com um diagnóstico confirmado de MPS VII baseado por teste genético ou determinação de glucoronidase nos leucócitos ou fibroblastos, com uma excreção urinária de glicosaminoglicano pelo menos três vezes o valor médio para a idade

Os doentes tinham ainda de apresentar sinais clínicos de doença de depósitos no lisossoma incluindo pelo menos um dos seguintes: fígado e baço aumentado, limitações nas articulações, problemas pulmonares e obstrução das vias aéreas, limitações da mobilidade quando ainda ambulatorios.

Foram excluídos os doentes submetidos previamente a transplantação de medula, cirurgia major nos 3 meses anteriores, ou presença de história de hipersensibilidade ao medicamento de estudo ou a qualquer dos seus componentes.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Os doentes foram aleatorizados, na relação de 1:1:1:1, para quatro sequências de tratamento, com três doentes cada. Na altura da entrada no estudo foi atribuído um número de identificação ao doente. O esquema de aleatorização foi desenvolvido por uma entidade independente. Os doentes foram alocados a uma sequência de tratamento através de um sistema web interativo.

O estudo foi mantido em ocultação até ao final, através de embalagens e produtos investigacionais com igual aspeto, apenas identificados pelo número de identificação do doente.

Procedimentos

Os doentes foram aleatorizados a um de quatro grupos (quatro sequências de tratamento), e cruzaram para UX003 (vestronidase alfa) em diferentes tempos de forma oculta. O termo 'início oculto' foi usado para descrever o desenho do estudo, uma vez que os doentes e investigadores não tinham conhecimento da altura em que os doentes começavam o tratamento ativo. Os doentes e investigadores também não sabiam quando é que os doentes perfaziam 24 semanas de tratamento com vestronidase alfa.

Os doentes foram aleatorizados para uma de quatro sequências de tratamento (grupos A, B, C, e D; cada grupo com três doentes), para iniciar tratamento com vestronidase alfa 4 mg/Kg durante 24 semanas, seguido do mesmo tratamento da semana 25 até à semana 48 (grupo A), placebo durante 8 semanas, seguido de vestronidase alfa 4 mg/Kg até à semana 48 (grupo B), placebo durante 16 semanas, seguido de vestronidase alfa 4 mg/Kg até à semana 48 (grupo C), e placebo durante 24 semanas, seguido de vestronidase alfa 4 mg/Kg até à semana 48 (grupo D).

Os doentes receberam a medicação de estudo cada duas semanas, até à semana 46. Todos os doentes receberam pelo menos 24 semanas de tratamento ativo.

Medidas de resultado

A variável de resultado primária foi excreção urinária de glicosaminoglicano (uGAG), definida como a variação percentual entre a linha base e a semana 24, analisada por um modelo de equação de estimação generalizada, incluindo o valor da linha basal como covariável e a semana de tratamento ativo como um efeito fixo. Os respondedores uGAG foram definidos como os doentes que apresentaram uma redução de pelo menos 50% em pelo menos uma das visitas durante as primeiras 24 semanas de tratamento.

As variáveis de resultado secundárias foram o índice de respondedor multi-domínio (MDRI), teste da função pulmonar, teste da marcha de 6 minutos, movimento de flexão máxima do ombro, acuidade visual, e Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2). O MDRI inclui os seguintes seis domínios: teste da marcha 6 minutos, capacidade vital, flexão do ombro, acuidade visual, e BOT-2.

Essa diferença é, em relação à linha base no que diz respeito ao teste de marcha de 6 minutos, de 23 metros e variação de 10%, em relação à capacidade vital é uma variação absoluta de 5% ou uma variação relativa de 10%, em relação à flexão do ombro é uma variação de 20 graus, e em relação à acuidade visual é uma variação de linhas com acuidade corrigida.

Mepsevii (Vestronidase alfa)

A definição da diferença minimamente importante para cada um dos domínios incluídos no índice de respondedor multi-domínio é apresentada na Tabela XXX.

Em relação ao teste de marcha de 6 minutos, era atribuída uma pontuação de +1 quando se observava uma variação em relação à linha basal de ≥ 23 metros e que esta variação era $\geq 10\%$, enquanto era atribuída uma pontuação de -1 quando se observava uma variação em relação à linha basal de < 23 metros e que esta variação era $< 10\%$. Nos outros casos era atribuída uma pontuação de 0. Em relação à capacidade vital, era atribuída uma pontuação de +1 quando se observava, em relação à linha basal, um aumento absoluto de pelo menos 5% ou um aumento relativo de pelo menos 10%, sendo atribuída uma pontuação de -1 quando se observava, em relação à linha basal, uma diminuição absoluta de pelo menos 5% ou uma diminuição relativa de pelo menos 10%. Nos outros casos era atribuída uma pontuação de 0. Em relação à acuidade visual, era atribuída uma pontuação de +1 quando os dois olhos apresentavam uma melhoria na acuidade visual (corrigida) de pelo menos 3 linhas, e era atribuída uma pontuação de -1 quando os dois olhos apresentavam uma diminuição na acuidade visual (corrigida) de pelo menos 3 linhas. Nos outros casos era atribuída uma pontuação de 0. Em relação à flexão do ombro era atribuída uma pontuação de +1 quando pelo menos um lado (esquerdo ou direito) apresentava uma melhoria na mobilidade de pelo menos uma diferença minimamente importante (ver Tabela 4), enquanto o outro lado não diminuía mais de uma diferença minimamente importante. Era atribuída uma pontuação de -1 quando os dois ombros apresentavam uma diminuição superior a uma diferença minimamente importante. Nos outros casos era atribuída uma pontuação de 0. Em relação aos domínios motor fino e grosso BOT-2, em que existiam dois testes para avaliar a diferença minimamente importante, a pontuação de +1 era atribuída quando um teste revelou melhoria de pelo menos uma diferença minimamente importante, se o outro teste não diminuiu mais de uma diferença minimamente importante. A pontuação de -1 era atribuída quando os dois testes mostraram um agravamento superior à diferença minimamente importante. Nos outros casos era atribuído 0

Tabela 4: Definição da diferença minimamente importante para cada um dos domínios incluídos no índice de respondedor multi-domínio

Domain	Minimal Important Difference (MID)	References
6MWT	23 meter AND 10% change from baseline	(Redelmeier et al. 1997), (Puhan et al. 2008), (du Bois et al. 2011), (Mathai et al. 2012), (Wraith et al. 2004), (Clarke et al. 2009), (Muenzer et al. 2006), (Harmatz et al. 2006), (BioMarin 2013)
FVC _{%pred}	5% absolute change or 10% relative change from baseline in FVC _{%pred}	(Wraith et al. 2004), (Muenzer et al. 2006), (BioMarin 2013)
Shoulder flexion	20 degree change of passive shoulder range of motion	(Wraith et al. 2004), (Harmatz et al. 2006), (Clarke et al. 2009), (Okuyama et al. 2010)
Visual acuity	3 lines (corrected, both eyes)	(Arch-Ophthalmol 1999); (Femis et al. 1982), (Reeves et al. 1993)
BOT-2 fine motor	Fine Motor Precision: change of 0.72 Manual Dexterity: change of 1.47	(Wuang et al. 2009)
BOT-2 gross motor	Balance: 0.57 Running speed and agility: 0.59	(Wuang et al. 2009)

Fonte: referência 3

Análise estatística

Usando o desenho ‘início oculto’, estimou-se que seriam necessários 12 doentes para fornecer um poder de 88% para detetar uma diferença percentual entre grupos na uGAG igual em magnitude ao desvio padrão da variação percentual.

Resultados

Fluxo de doentes

Um total de 12 doentes foram incluídos e completaram as 48 semanas do estudo. Não se observaram mortes, nenhum doente descontinuou tratamento por eventos adversos, e nenhum doente saiu do estudo.

O fluxo de doentes está representado na Tabela 5.

Tabela 5: Fluxo de doentes

	0WK PBO/UX003 (N=3)	8WK PBO/UX003 (N=3)	16WK PBO/UX003 (N=3)	24WK PBO/UX003 (N=3)	Total (N=12)
Safety Analysis Set	3	3	3	3	12
Full Analysis Set	3	3	3	3	12
Completed Study	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	12 (100.0%)
Reasons for Early Termination					
Adverse Event					
Protocol Violation					
Subject Withdrew Consent					
Subject Non-Compliance					
Death					
Discontinuation of Study by Sponsor					
Principal Investigator Decision					
Other					

Percentages are calculated based on Safety Analysis Set
The percentage is based on the N

Fonte: referência 3

Características basais de doentes

Os participantes tinham entre 8 e 25 anos (idade mediana 14 anos). A maioria era de raça de branca (75%) ou hispânica (50%). As características basais dos participantes encontram-se na Tabela 6. As semanas 0, 8, 16 e 14 semanas, correspondem aos grupos A, B, C, e D.

Tabela 6: Características demográficas e clínicas da população

Demographic Parameter	0 Week Placebo/UX003 (N=3)	8 Week Placebo/UX003 (N=3)	16 Week Placebo/UX003 (N=3)	24 Week Placebo/UX003 (N=3)	Total (N=12)
Age at Informed Consent (years)					
N	3	3	3	3	12
Mean (SD)	13.13 (1.656)	12.50 (4.004)	20.77 (3.004)	15.23 (8.633)	15.41 (5.492)
Median	13.30	12.70	22.40	10.40	14.00
Min, Max	11.4, 14.7	8.4, 16.4	17.3, 22.6	10.1, 25.2	8.4, 25.2
Sex, n (%)					
Male	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (100.0)	4 (33.3)
Female	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	0 (0.0)	8 (66.7)
Race, n (%)					
White	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	9 (75.0)
Other	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (25.0)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	2 (66.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	6 (50.0)
Not Hispanic or Latino	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	6 (50.0)

Fonte: Extraído de referência 3

Mepsevii (Vestronidase alfa)

Na linha basal, os doentes apresentavam um peso médio de 51,3 Kg, uma altura média de 138 cm, e uma idade média na altura do diagnóstico de 5,9 anos. Contudo, observaram-se diferenças significativas entre grupos. Estes dados podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7: *características clínicas da população*

Demographic Parameter	0WK PBO/UX003 (N=3)	8WK PBO/UX003 (N=3)	16WK PBO/UX003 (N=3)	24WK PBO/UX003 (N=3)	Total (N=12)
Weight at Week 0 (kg)					
N	3	3	3	3	12
Mean (SD)	55.33 (4.355)	38.13 (31.866)	57.70 (18.364)	54.20 (42.093)	51.34 (24.982)
Median	55.10	24.80	53.00	41.80	52.05
Min, Max	51.1, 59.8	15.1, 74.5	44.2, 75.9	19.7, 101.1	15.1, 101.1
Height at Week 0 (cm)					
N	3	3	3	3	12
Mean (SD)	140.93 (5.138)	133.40 (25.525)	139.53 (17.823)	138.57 (37.345)	138.11 (21.058)
Median	143.90	146.30	129.90	143.50	143.70
Min, Max	135.0, 143.9	104.0, 149.9	128.6, 160.1	99.0, 173.2	99.0, 173.2
Age of MPS7 Diagnosis (yrs)					
N	2	3	3	3	11
Mean (SD)	5.40 (0.424)	10.63 (5.002)	3.93 (6.562)	3.43 (5.801)	5.89 (5.447)
Median	5.40	9.80	0.50	0.30	5.70
Min, Max	5.1, 5.7	6.1, 16.0	-0.2, 11.5	0.1, 9.9	-0.2, 16.0

Fonte: Extraído de referência 3

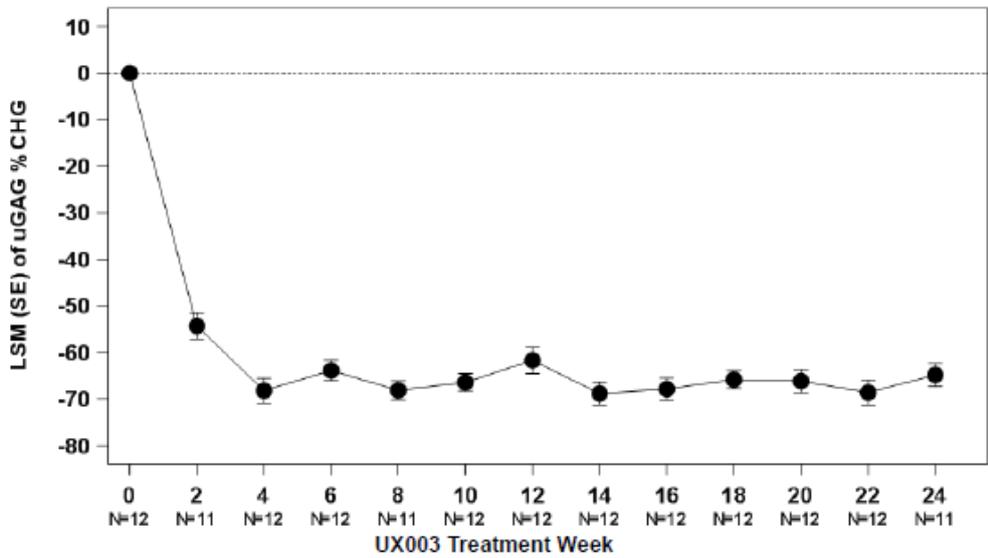
Eficácia

Variação do glicosaminoglicano urinário

Com o tratamento, observou-se uma redução estatisticamente significativa no glicosaminoglicano urinário às 24 semanas, que já era observável na semana 2. Na linha basal os níveis de uGAG (dermatano sulfato) eram $27,5 \pm 7,7$ vezes o limite superior do normal, enquanto na semana 24 eram $9,95 \pm 1,69$ vezes o limite superior do normal, uma redução de 64,8% ($p < 0,0001$). A mesma redução observou-se com o condroitino sulfato (variação média dos mínimos quadrados $70,6\%$; $p < 0,0001$).

A variação do uGAG ao longo do estudo encontra-se na Figura 2.

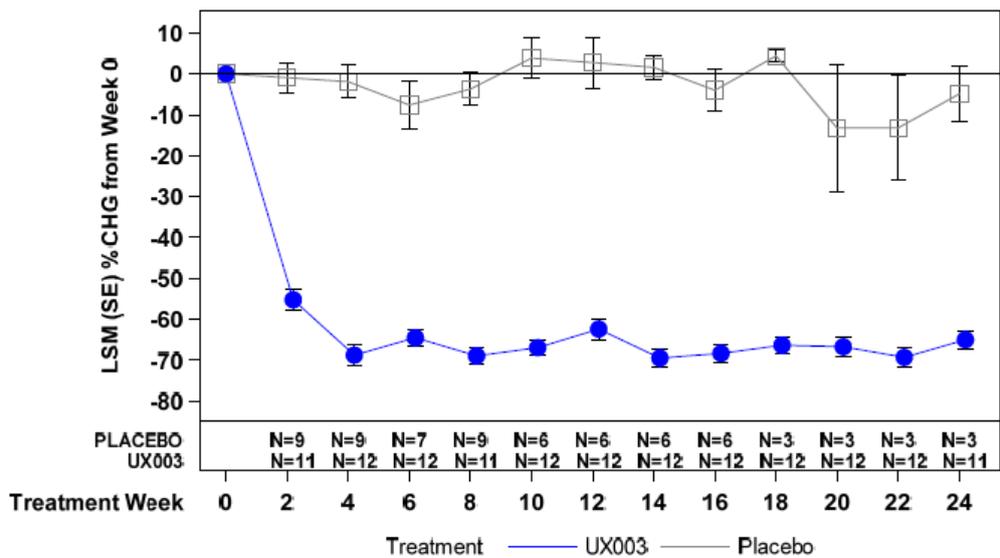
Figura 2: *variação percentual do uGAG por semana de tratamento*



Fonte: Extraído de referência 3

Utilizando uma análise de grupos paralelos, e em comparação com placebo, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre grupos em todas as semanas de tratamento ($p < 0,01$). A Figura 3 apresenta a variação percentual de uGAG nos dois grupos em comparação, ao longo do estudo.

Figura 3: *variação percentual do uGAG ao longo do estudo nos grupos em comparação*



Fonte: Extraído de referência 3

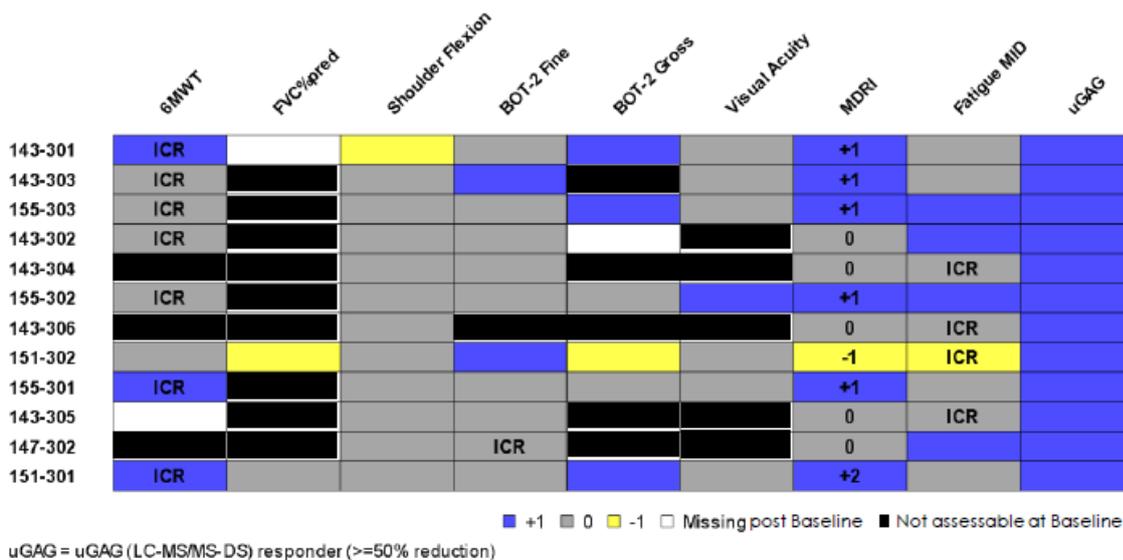
Mepsevii (Vestronidase alfa)

Utilizando como definição de respondedor, os doentes que obtiveram uma redução de 50% nos níveis de uGAG, constatou-se que 100% dos doentes (n=12) apresentou resposta com o tratamento.

Índice de respondedor multi-domínio (MDRI)

O MDRI inclui os seguintes seis domínios: teste da marcha 6 minutos, capacidade vital, flexão do ombro, acuidade visual, e BOT-2. A resposta ao tratamento avaliada pelo MDRI na semana 24, mostrou um aumento médio de +0,5±0,8 que não atingiu significado estatístico (p= 0,0527). Não existem dados comparativos do grupo placebo, tratando-se de uma avaliação pré / pós. A variação de cada um dos domínios incluídos no MDRI, em cada um dos doentes, está representado na Figura 4. O efeito do tratamento foi muito heterogéneo.

Figura 4: Efeito do tratamento nos domínios do MDRI de cada doente



Fonte: Extraído de referência 3

A Tabela 8 mostra a percentagem de doentes que atingiu uma melhoria clinica (que apresentou uma diferença minimamente importante), em cada um dos domínios clínicos. A larga maioria não atingiu esta melhoria.

Tabela 8: *Proporção de doentes que atingiu uma melhoria clínica em cada um dos domínios*

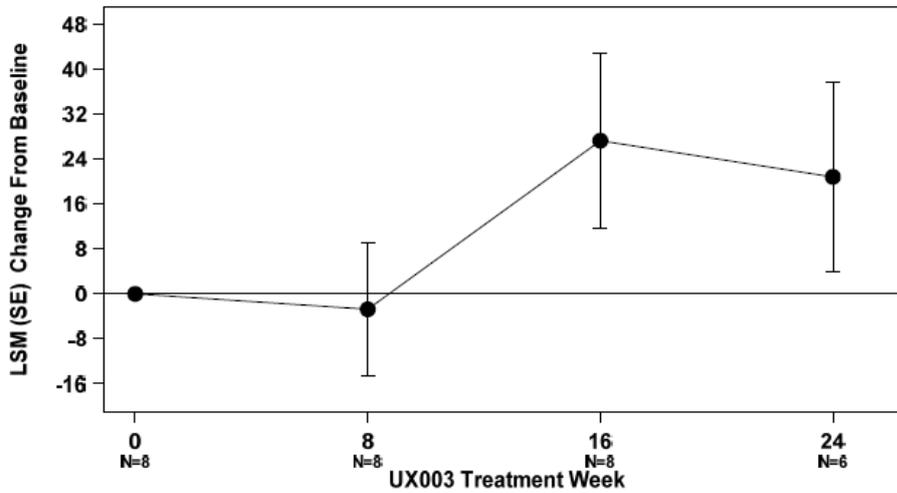
Clinical Parameter	MID Criteria	MID= +1 at UX003 Treatment Week 24/Completers (%)	MID= +1 Anytime During UX003 Treatment Period /Completers (%)
6MWT	23 meter and 10% change from baseline	3/7 (42.9%)	3/7 (42.9%)
FVC	5% absolute change or 10% relative change from baseline in FVC%pred	0 [§]	1/2 (50%)
Shoulder Flexion	20 degree change of one shoulder range of motion	0*	1/12 (8.3%)
Bot-2 Fine	Fine Motor Precision: change of 0.72 Manual Dexterity: change of 1.47	2/11 (18.2%)	3/11 (27.3%)
Bot-2 Gross	Balance: 0.57 Running speed and agility: 0.59	3/6 (50%)	5/6 (83.3%)
Visual Acuity	3 lines (corrected**, both eyes)	1/7 (14.3%)	1/7 (14.3%)
Fatigue	10 points of total score	4/12 (33.3%)	9/12 (75%)

Teste da marcha de 6 minutos

Três dos 12 doentes não andavam, pelo que não foi possível realizar o teste. A distância percorrida durante o teste aumentou, entre a linha basal e a semana 24, de $20,8 \pm 16,8$ ($p = 0,2137$). Estes dados foram obtidos com 8 doentes. Não é claro o motivo pelo qual, para além dos três doentes que não andavam, foi excluído um doente adicional. Também não é claro qual o motivo pelo qual a avaliação dos doentes que apresentaram uma melhoria na marcha com uma diferença minimamente importante excluiu um doente adicional ($n = 7$). De acordo com a Tabela XXX, apenas 3/7 doentes (42,9%) apresentaram uma melhoria com uma diferença minimamente importante. Contudo, é possível que um número mais real seja 3/9 doentes, ou seja, 33,3%. Não são reportados os dados de comparação com placebo.

A variação na distância percorrida no teste da marcha de 6 minutos, ao longo do estudo encontra-se na Figura 5.

Figura 5: variação na *distância percorrida no teste da marcha de 6 minutos, ao longo do estudo*



Fonte: Extraído de referência 3

Testes de função pulmonar

Nove dos 12 doentes eram demasiado novos ou com diminuição cognitiva e não puderam realizar testes de função respiratória. Por problemas clínicos vários não foi possível realizar testes de função pulmonar confiáveis ao longo do estudo nestes três doentes.

Movimento de maior amplitude de flexão do ombro

Os doentes não apresentavam, na linha basal, restrição articular significativa no ombro, sendo a goniometria média para a flexão passiva do ombro de 139 graus, apenas ligeiramente abaixo da normalidade que é de 160 graus. Na semana 24, não se observaram diferenças significativas no movimento médio de flexão e extensão do ombro por goniometria.

Por goniometria, os doentes apresentavam, na linha basal, uma flexão máxima média de 137,2 graus, e, na semana 24, de 131,0 graus (diferença dos mínimos quadrados: $-6,5 \pm 4,9$; IC95% -16,1 a 3,0; $p= 0,1778$). Estes dados são apresentados na Tabela 9. Existem avaliações até à semana 48, mas são de difícil interpretação devido ao pequeno número de doentes avaliados nesta altura ($n= 3$). Não são reportados os dados de comparação com placebo.

Tabela 9: *Movimento de maior amplitude de flexão do ombro*

Parameter UX003 Treatment Week	n	Mean (SD)	Min	Median	Max	GEE		
						LS mean (SE)	95% CI	P-value
Shoulder Flexion - Left (degree)								
Baseline	12	138.7 (13.85)	118	137.5	165			
Week 8								
Baseline	12	138.7 (13.85)	118	137.5	165			
Postbaseline	12	135.3 (22.35)	94	141.0	170			
Change from Baseline	12	-3.3 (16.87)	-46	0.0	19	-3.2 (4.82)	-12.7, 6.2	0.5041
Week 16								
Baseline	12	138.7 (13.85)	118	137.5	165			
Postbaseline	12	135.2 (18.22)	109	135.0	173			
Change from Baseline	12	-3.5 (10.83)	-24	-3.5	13	-3.4 (3.22)	-9.7, 2.9	0.2935
Week 24								
Baseline	11	137.2 (13.48)	118	135.0	165			
Postbaseline	11	131.0 (13.85)	105	136.0	147			
Change from Baseline	11	-6.2 (18.73)	-60	-1.0	5	-6.5 (4.86)	-16.1, 3.0	0.1778

Fonte: Extraído de referência 3

Acuidade visual

Apenas 7 dos 12 doentes conseguiam compreender a tabela de visão na linha basal, pelo que apenas estes doentes puderam ser avaliados para a acuidade visual. Nenhum doente usava lentes corretivas. A variação média observada na semana 24, foi, no olho esquerdo, $1,0 \pm 0,63$ ($p= 0,114$), e, no olho direito, $0,9 \pm 0,51$ ($p= 0,091$). Apenas um doente apresentou uma diferença minimamente importante. Não são reportados os dados de comparação com placebo.

Estes dados são apresentados nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10: *evolução da acuidade visual do olho esquerdo*

Parameter UX003 Treatment Week	n	Mean (SD)	Min	Median	Max	GEE		
						LS mean (SE)	95% CI	P-value
Left Eye Uncorrected (Line)								
Baseline	7	-3.9 (1.95)	-7	-4.0	-1			
Week 8								
Baseline	7	-3.9 (1.95)	-7	-4.0	-1			
Postbaseline	7	-3.6 (2.44)	-7	-4.0	0			
Change from Baseline	7	0.3 (1.70)	-2	0.0	3	0.3 (0.59)	-0.9, 1.4	0.6297
Week 16								
Baseline	7	-3.9 (1.95)	-7	-4.0	-1			
Postbaseline	7	-2.6 (2.57)	-6	-3.0	0			
Change from Baseline	7	1.3 (1.89)	-1	1.0	5	1.3 (0.66)	0.0, 2.6	0.0506
Week 24								
Baseline	7	-3.9 (1.95)	-7	-4.0	-1			
Postbaseline	7	-2.9 (2.48)	-7	-3.0	0			
Change from Baseline	7	1.0 (1.83)	0	0.0	5	1.0 (0.63)	-0.2, 2.2	0.1140

Tabela 11: *evolução da acuidade visual do olho direito*

Parameter UX003 Treatment Week	n	Mean (SD)	Min	Median	Max	GEE		
						LS mean (SE)	95% CI	P-value
Right Eye Uncorrected (Line)								
Baseline	7	-3.6 (1.13)	-5	-4.0	-2			
Week 8								
Baseline	7	-3.6 (1.13)	-5	-4.0	-2			
Postbaseline	7	-2.9 (1.68)	-5	-3.0	0			
Change from Baseline	7	0.7 (1.38)	-1	0.0	3	0.7 (0.48)	-0.2, 1.7	0.1382
Week 16								
Baseline	7	-3.6 (1.13)	-5	-4.0	-2			
Postbaseline	7	-2.7 (2.14)	-5	-3.0	0			
Change from Baseline	7	0.9 (2.12)	-1	0.0	5	0.9 (0.72)	-0.6, 2.3	0.2346
Week 24								
Baseline	7	-3.6 (1.13)	-5	-4.0	-2			
Postbaseline	7	-2.7 (1.70)	-5	-2.0	0			
Change from Baseline	7	0.9 (1.46)	-1	0.0	3	0.9 (0.51)	-0.1, 1.8	0.0906

Fonte: Extraído de referência 3

Teste de proficiência motora de Bruininks-Oseretsky (BOT-2)

Na linha basal, um doente não conseguiu realizar o teste motor fino BOT-2, e cinco doentes não conseguiram realizar o teste motor grosseiro BOT-2. O teste motor fino BOT-2 inclui escalas de precisão motora fina e de destreza manual, e o teste motor grosseiro inclui escalas de equilíbrio e velocidade de corrida e agilidade.

Não se observaram diferenças de pontuação entre a linha basal e a semana 24 em nenhuma das escalas. Não são reportados os dados de comparação com placebo.

Estes dados são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12: *Teste de proficiência motora de Bruininks-Oseretsky (BOT-2) na semana 24*

Parameter UX003 Treatment Week	n	Mean (SD)	Min	Median	Max	GEE		
						LS mean (SE)	95% CI	P-value
Fine Motor - FINE MOTOR PRECISION (Scale Score)								
Baseline	9	4.0 (2.24)	1	4.0	8			
Postbaseline	9	3.8 (2.05)	1	4.0	7			
Change from Baseline	9	-0.2 (0.67)	-1	0.0	1	-0.2 (0.23)	-0.7, 0.2	0.3528
Fine Motor - MANUAL DEXTERITY (Scale Score)								
Baseline	10	2.7 (1.34)	1	3.0	5			
Postbaseline	10	2.8 (1.62)	1	3.0	6			
Change from Baseline	10	0.1 (0.74)	-1	0.0	1	0.2 (0.21)	-0.2, 0.6	0.4094
Gross Motor - BALANCE (Scale Score)								
Baseline	5	2.6 (2.61)	1	1.0	7			
Postbaseline	5	3.4 (3.36)	1	2.0	9			
Change from Baseline	5	0.8 (0.84)	0	1.0	2	0.8 (0.46)	-0.1, 1.7	0.0883
Gross Motor - RUNNING SPEED AND AGILITY (Scale Score)								
Baseline	5	2.4 (1.95)	1	1.0	5			
Postbaseline	5	2.6 (2.30)	1	1.0	6			
Change from Baseline	5	0.2 (0.45)	0	0.0	1	0.2 (0.12)	0.0, 0.4	0.1020

Fonte: Extraído de referência 3

Fadiga

Para a pontuação total de fadiga foi usada a escala de Fadiga Multidimensional do questionário de qualidade de vida PedsQL. Pontuações mais altas indicam maior grau de fadiga.

A pontuação total média de fadiga foi 64,5 ±15,9 na linha basal, e 67,9±22,7 às 24 semanas (diferença dos mínimos quadrados: 3,4±2,6; IC95% -1,8 a 8,6; p= 0,1953). Do total, 4/12 doentes (33,3%) tiveram uma melhoria igual ou superior à diferença minimamente importante (10 pontos). A interpretação destes dados é dificultada pelo facto de não terem sido reportados dados de comparação com placebo.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada pelos questionários MPS HAQ (n=12), PROMIS HAQ (n= 6) e CHAQ (n= 6). Em todos estes questionários pontuações mais baixas significam melhor qualidade de vida. O efeito do tratamento nesta medida de resultado era de carácter meramente exploratório.

Foram avaliados 24 domínios, tendo sido feitos testes formais sem ajustamento para multiplicidade, pelo que a probabilidade de encontrar um resultado (falso) positivo por acaso é de 70,8%. A interpretação destes resultados é ainda dificultada pelo facto de não terem sido reportados dados de comparação com placebo.

Segurança

A duração média do tratamento dos doentes a receber vestronidase alfa foi de 36 semanas, e a receber placebo 15,8 semanas. Todos os doentes tiveram pelo menos um evento adverso, tanto durante o período em que receberam vestronidase alfa, como no período em que receberam placebo. Contudo, 66,7% dos doentes no grupo vestronidase alfa apresentaram pelo menos um evento adverso relacionado com o tratamento, enquanto apenas 33,3% dos doentes a receber placebo apresentaram pelo menos um evento adverso relacionado com o tratamento.

Nenhum doente morreu durante o estudo, e nenhum doente descontinuou tratamento por eventos adversos. Dois doentes no grupo vestronidase alfa apresentaram eventos adversos graves (uma reação anafilactóide e uma lesão craneo-cerebral), enquanto nenhum doente no grupo placebo apresentou eventos adversos graves.

A Tabela 13 apresenta os eventos adversos observados em mais de 10% dos doentes.

Tabela 13: *Eventos adversos que ocorreram em mais de 10% dos doentes*

Preferred Term	Placebo (N=9) n (%)	UX003 (N=12) n (%)
Upper Respiratory Tract Infection	3 (33.3)	5 (41.7)
Pain In Extremity	3 (33.3)	4 (33.3)
Infusion Site Extravasation	1 (11.1)	4 (33.3)
Cough	2 (22.2)	3 (25.0)
Vomiting	2 (22.2)	3 (25.0)
Rash	1 (11.1)	3 (25.0)
Diarrhoea	0 (0.0)	3 (25.0)
Anaphylactoid Reaction	0 (0.0)	2 (16.7)

Fonte: Extraído de referência 3

Estudo CL-202⁴

O estudo CL-202 foi um estudo de extensão do estudo CL-301. Os 12 doentes que participaram no estudo CL-301 tiveram um período variável de tratamento com vestronidase alfa (24 a 48 semanas) antes de entrarem no estudo de extensão. Dez doentes entraram diretamente no estudo CL-202, mas só 3 doentes completaram as 144 semanas do estudo de extensão.

Trata-se de um estudo não comparativo de difícil interpretação. Por este motivo, este estudo não será mais referido neste relatório.

Estudo CL-203⁵

O estudo CL-203 foi um estudo para avaliar o efeito do tratamento com vestronidase alfa em doentes com menos de 5 anos com MPS VII, na segurança, tolerabilidade, e eficácia avaliada pela redução da excreção urinária de glicosaminoglicano (uGAG). O objetivo secundário era avaliar o efeito de vestronidase alfa na velocidade de crescimento e na hepato-esplenomegália.

Desenho do estudo

O estudo CL-203⁴ foi um estudo de fase 2, aberto, de braço único, multicêntrico, que incluiu 8 doentes com menos de 5 anos, com MPS VII, que receberam vestronidase alfa na dose de 4 mg/Kg endovenoso cada 2 semanas durante 48 semanas. Aos doentes que terminaram o estudo foi dada a possibilidade de continuarem a receber o tratamento por até 240 semanas adicionais.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídas crianças até aos 5 anos com o diagnóstico de mucopolissacaridose de tipo VII. Foram excluídos os doentes com transplantação de medula. O risco de sobrecarga hídrica foi avaliado nas crianças hidropse fetal.

Aleatorização e alocação aos braços de tratamento

Trata-se de um estudo não aleatorizado, de braço único.

Mepsevii (Vestronidase alfa)

Procedimentos

Os doentes receberam vestronidase alfa na dose de 4 mg/Kg endovenoso cada 2 semanas durante 48 semanas. A vestronidase alfa era diluída em soro fisiológico, e administrada em perfusão endovenosa ao longo de um período de 4 horas. Aos doentes que terminaram o estudo foi dada a possibilidade de continuarem a receber o tratamento por até 240 semanas adicionais.

Os doentes eram pré-medicados antes das infusões. As infusões eram iniciadas lentamente, sendo a velocidade de infusão depois aumentada.

Medidas de resultado

A variável de resultado primária foi a a variação percentual, entre a linha basal e a semana 48, na excreção urinária de glicosaminoglicano. As medidas de eficácia secundárias foram a variação nas medidas antropométricas, e o tamanho do fígado e do baço.

Análise estatística

Todas as análises foram descritivas (todas as inferências estatísticas foram descritivas ou exploratórias) e todos os valores de p foram nominais.

Resultados

Fluxo de doentes

Um total de 8 doentes foram avaliados e incluídos no estudo. Destes, sete doentes eram naïves para tratamento e um doente tinha recebido previamente vestronidase alfa. Um doente descontinuou tratamento na semana 42 por mudança de residência. Todos os outros sete doentes completaram as 48 semanas de tratamento.

Características basais de doentes

Os participantes tinham em média 3,25 anos (1,6-5,0), 62,5% era do sexo masculino, e 50% eram não Hispânico/Latino. A pontuação total média do índice de cancro peritoneal foi de $27,6 \pm 7,8$. Não são reportados outros dados relevantes sobre as características demográficas ou clínicas da população incluída no estudo.

Mepsevii (Vestronidase alfa)

Três doentes tinham história prévia de hidropse fetal. Na linha base, os níveis de uGAG eram pelo menos dez vezes o limite superior do normal, e, num caso, 47 vezes o limite superior do normal.

Eficácia

Excreção urinária de glicosaminoglicano

A medida de eficácia primária foi a variação na excreção urinária de glicosaminoglicano entre a linha basal e a semana 48. Utilizando os modelos GEE (*generalized estimating equation analysis method*), e em relação à linha basal, observou-se uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,0001$) nos níveis de uGAG em todas as visitas, com uma variação média de 60% (diferença dos quadrados mínimos) na semana 4, que se mantinha (-61%) na semana 48. Estes resultados mantiveram-se até à semana 132.

Outras medidas de resultado

É reportado o efeito do tratamento sobre outras medidas de resultado, como variação nas medidas antropométricas, e o tamanho do fígado e do baço, contudo a interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de não terem sido reportados dados de comparação com placebo.

Segurança

Todos os doentes tiveram pelo menos um evento adverso. O evento adverso mais frequente foi pirexia (62,5%), gastroenterite (50%), otite média (50%), diarreia (50%), e vómitos (50%).

Um doente (12,5%) teve um evento adverso de grau 3 (convulsão febril). Três doentes (37,5%) tiveram um total de 12 eventos adversos graves que incluíram hipertrofia adenóide, bradicárdia, convulsão febril, diminuição na saturação de oxigénio, otite média, e problemas na coluna. Não foram relatados eventos adversos de grau 4 relacionados com o tratamento. Não se observaram mortes durante o estudo. Nenhum doente descontinuou tratamento por eventos adversos.

A interpretação destes resultados é dificultada pelo facto de o estudo não ser comparativo.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do concentrado de vestronidase alfa foi analisado para cada medida de resultado. Na matriz de avaliação tinham sido definidas 19 medidas de resultado.

Contudo, apenas são reportados dados comparativos para três medidas de resultado: uGAG, eventos adversos e eventos adversos graves. Em relação à mortalidade e descontinuação de tratamento por eventos adversos, como não se observou qualquer evento durante o estudo (quer quando tratados com placebo, quer com vestronidase alfa), são também aqui descritos os resultados.

Das restantes 16 medidas de resultado definidas na matriz de avaliação, não foram reportados dados das seguintes seis medidas de resultado: intervenções cirúrgicas de correção, evolução das deformidades esqueléticas, acuidade auditiva, infeções respiratórias, insuficiência cardíaca, sintomas respiratórios. Das restantes dez medidas de resultado apenas são reportados resultados comparando a evolução no mesmo doente (pré /pós).

Em relação à medida de resultado '**mortalidade**', não se observaram mortes durante o estudo.

Em relação à medida de resultado '**uGAG**', observou-se uma diferença entre grupos estatisticamente significativa ($p < 0,01$), favorecendo o grupo vestronidase alfa.

Em relação à medida de resultados '**eventos adversos**', o grupo vestronidase alfa esteve associado a um maior número de eventos adversos relacionados com o tratamento (66,7% vs 33,3%).

Em relação à medida de resultados '**eventos adversos graves**', o grupo vestronidase alfa esteve associado a um maior número de eventos adversos graves relacionados com o tratamento (16,7% vs 0%), que foram uma reação anafilactóide e uma lesão cranio-cerebral.

Em relação à medida de resultados '**descontinuação de tratamento por eventos adversos**', nenhum doentes descontinuou tratamento por eventos adversos.

De salientar, que das dez medidas de resultado em que é reportado o efeito do tratamento sob a forma pré / pós, não se observou qualquer diferença estatisticamente significativa, em relação a nenhuma dessas medidas. O TAIM agregou um conjunto dessas medidas num índice de respondedor multi-domínio, que só seria testado se o efeito de tratamento na medida de efeito primário tivesse significado estatístico, mas não se observou diferença estatisticamente significativa entre a linha basal e a semana 24.

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante.

Assim, foi apenas avaliado o risco de viés desse estudo que se encontra na Tabela 14. Existe um importante risco de viés.

Tabela 14: Risco de viés a nível dos estudos individuais

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
CL-301	Não claro	Sim	Sim	Não	Sim	Não*

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés; * O estudo teve um desenho cruzado, em que todos os doentes foram simultaneamente tratados com placebo e vestronidase alfa por diferentes períodos de tempo. Para a maioria das medidas de resultado não são reportados os resultados comparativos com placebo, mas a variação dos valores, no mesmo doentes, entre a linha basal e o final do estudo.

A certeza da evidência foi classificada como muito baixa para todas as medidas de resultado, devido a dados de medidas de resultado incompletos, desenho do estudo sem braços paralelos, e imprecisão resultante do muito pequeno tamanho da amostra. A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa.

Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão analisou o valor terapêutico acrescentado de vestronidase alfa no *‘tratamento das manifestações não neurológicas da mucopolissacaridose VII (MPS VII; síndrome de Sly)’*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de vestronidase alfa numa única população (crianças e adultos com manifestações não-neurológicas da MPS-VII), em que a intervenção era vestronidase alfa, e o comparador melhores cuidados de suporte.

O TAIM submeteu um estudo aleatorizado, que comparou vestronidase alfa com placebo (CL301), um estudo de extensão deste estudo (CL202), e um estudo de braço único com vestronidase alfa na população com MPS VII, com menos de 5 anos (CL203). O estudo mais informativo para a tomada de decisão foi o estudo CL301.

O estudo CL301³ foi um estudo aleatorizado, oculto no início, que incluiu 12 doentes com idades entre 5 e 35 anos, com um diagnóstico confirmado de MPS VII baseado em teste genético ou na glucoronidase nos leucócitos ou fibroblastos, em que os doentes foram aleatorizados para uma de quatro sequências de tratamento (grupos A, B, C, e D; cada grupo com três doentes), para iniciar tratamento com vestronidase alfa 4 mg/Kg durante 24 semanas, seguido do mesmo tratamento da semana 25 até à semana 48 (grupo A), placebo durante 8 semanas, seguido de vestronidase alfa 4 mg/Kg até à semana 48 (grupo B), placebo durante 16 semanas, seguido de vestronidase alfa 4 mg/Kg até à semana 48 (grupo C), e placebo durante 24 semanas, seguido de vestronidase alfa 4 mg/Kg até à semana 48 (grupo D), e avaliou a variação urinária de glicosaminoglicano (uGAG) entre a linha basal e a semanas 24.

De acordo com o TAIM, este desenho de estudo fornece uma estimativa de efeito semelhante a um estudo aleatorizado de braços paralelos, com maior poder estatístico para detetar uma diferença (incluindo 12 doentes, 40% para o estudo de início oculto vs 9% num estudo de braços paralelos). Todos os grupos receberam pelo menos 24 semanas de tratamento.

O TAIM afirma que o uGAG é uma medida sub-rogada de capacidade motora, função pulmonar e velocidade de crescimento que se encontra validada. Em relação à medida de resultado *‘uGAG’*, observou-se uma diferença entre grupos estatisticamente significativa ($p < 0,01$), favorecendo o grupo vestronidase alfa.

É reportado o efeito do tratamento sobre a capacidade motora (teste da marcha de 6 minutos), qualidade de vida, grau de mobilidade dos ombros, acuidade visual, velocidade de crescimento, e volume hepático e esplênico,

Mepsevii (Vestronidase alfa)

comparando a evolução no mesmo doente, não se tendo observado diferença estatisticamente significativa entre a linha basal e o fim de estudo.

O TAIM agregou um conjunto dessas medidas num 'índice de respondedor multidomínio (MDRI)', não se tendo observado diferença estatisticamente significativa entre a linha basal e a semana 24. A resposta ao tratamento avaliada pelo MDRI na semana 24, mostrou um aumento médio de $+0,5 \pm 0,8$ que não atingiu significado estatístico ($p=0,0527$). De salientar, que não existem dados comparativos do grupo placebo, tratando-se de uma avaliação pré / pós tratamento com vestronidase alfa. O MDRI inclui os seguintes seis domínios: teste da marcha 6 minutos, capacidade vital, flexão do ombro, acuidade visual, e teste da capacidade motora fina e grosseira.

De salientar, que o uGAG não é uma medida sub-rogada de medidas de resultado clínico que tenha sido validada. A excreção de uGAG reduziu-se com o tratamento com vestronidase alfa em todos os doentes, mas a correlação entre a redução na uGAG e a melhoria nas medidas de resultado clínico avaliadas (teste de marcha de 6 minutos, função pulmonar, velocidade de crescimento e qualidade de vida) é muito fraca ou inexistente, e o pequeno número de doentes incluídos e a elevada quantidade de dados em falta compromete a interpretação dos resultados. Assim, a redução de uGAG é necessária, mas não é suficiente para demonstrar a eficácia clínica de vestronidase alfa em doentes com MPS VII.

A medida de resultado clínico que o TAIM definiu como a principal no estudo CL301, o MDRI, pode não ser a melhor medida no contexto em avaliação, apresentando problemas que dificultam a interpretação dos resultados. A definição da diferença minimamente importante para cada um dos domínios incluídos no índice de respondedor multi-domínio, deveria ser baseada em evidência sólida na população de interesse, e ser guiada por um conhecimento razoável da história natural da doença. Assim, este indicador é problemático, não só pelo facto de aparentemente a determinação do MDRI não cumprir estes requisitos, como pelo facto de existir uma grande quantidade de dados em falta resultante da incapacidade dos participantes para efetuar as tarefas ou para compreender as instruções.

Assim, apesar das dificuldades na sua realização em alguns doentes, o teste de marcha de 6 minutos pode ser um teste mais confiável neste contexto. O estudo CL301 incluiu um pequeno número de doentes e não tinha um braço controlo paralelo com placebo. A FDA, usando uma abordagem ANCOVA, estimou que, às 24 semanas, a diferença de quadrados mínimos entre vestronidase alfa e placebo no teste da marcha de 6 minutos foi de 18 ± 33 metros, uma diferença que é inferior à diferença minimamente importante definida pelo TAIM.

Infelizmente, a história natural da MPS VII não é suficientemente conhecida. Este facto limita a interpretação dos resultados de um estudo não controlado.

Mepsevii (Vestronidase alfa)

A nível individual, o doente 143-301, um doente com 14,7 anos, mostrou uma melhoria no teste da marcha de 6 minutos de 83 metros, avaliado na semana 24 (de 300 metros para 383 metros), e esta melhoria manteve-se durante o período de extensão. O doente 151-301, um doente de 25 anos, mostrou uma melhoria no teste da marcha de 6 minutos de 65 metros, avaliado na semana 24 (de 455 metros para 520 metros), e esta melhoria manteve-se durante o período de extensão. A doente 155-301, de 22 anos, mostrou um agravamento do teste de marcha de 6 minutos durante o período de placebo de 140 metros (de 200 metros para 60 metros), tendo mostrado uma melhoria com vestronidase alfa de 80 metros (de 60 metros para 140 metros). Estes dados anedóticos são insuficientes para demonstrar a eficácia de vestronidase alfa na MPS VII, mas sugerem que a vestronidase alfa pode ser eficaz em alguns doentes. De salientar que a interpretação dos resultados é dificultada não só pelo desenho do estudo (sem grupo controlo, com desenho cruzado), como pelas múltiplas intervenções paralelas a que os doentes foram submetidos.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o valor terapêutico acrescentado de vestronidase alfa no *‘tratamento das manifestações não neurológicas da mucopolissacaridose VII (MPS VII; síndrome de Sly)’*.

A Comissão concluiu que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável. Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Os resultados globais de um estudo (CL 301) aleatorizado, oculto no início, que incluiu 12 doentes com idades entre 5 e 35 anos, com um diagnóstico de MPS VII que receberam vestronidase alfa 4 mg/Kg até à semana 48 e avaliou a variação urinária de glicosaminoglicano (uGAG) entre a linha basal e a semanas 24, foram considerados insuficientes para a tomada de decisão.
- Dados individuais de alguns doentes sugerem que o tratamento com vestronidase alfa pode melhorar a capacidade de marcha (avaliada pelo 6MWT) em alguns doentes. Não existem dados que indiquem quais são os doentes que podem beneficiar do tratamento.

A Comissão recomenda que o benefício da vestronidase alfa na MPS VII seja reavaliado no prazo de 2 anos.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do vestronidase alfa (Mepsevii) para as manifestações não neurológicas da mucopolissacaridose VII (MPS VII; síndrome de Sly), em comparação com os melhores cuidados de suporte (MCS), na perspetiva do SNS.

Foi desenvolvido um modelo de Markov com 4 estádios: doença ligeira, moderada, grave e morte. A distribuição inicial por estádios baseou-se nos dados do ensaio clínico CL 301. Ao longo do tempo de observação do estudo, os doentes realizaram, a cada 8 semanas, testes que permitiam avaliar o seu desempenho no que concerne à capacidade de marcha, grau de coordenação motora fina e grosseira e independência na realização de tarefas de cuidado pessoal. Assim, a evolução da severidade baseou-se nestes 3 indicadores.

No estudo CL301 não se observou qualquer evento de morte, pelo que a probabilidade de morte foi retirada de um estudo observacional com estimativas de Kaplan-Meier para a sobrevivência global de 53 doentes com MPS VII.

Para os doentes que iniciam o tratamento com Mepsevii foi modelada a descontinuação do tratamento. Após descontinuação, as probabilidades de transição entre os estádios de saúde correspondem às probabilidades de transição de MCS. Para os doentes que, no modelo, iniciam o tratamento com os MCS, é utilizada a evidência proveniente do estudo UX003-CL301 durante o período que os doentes estão a tomar placebo. Para este braço de tratamento não se considera descontinuação e, conseqüentemente, tratamento subsequente; isto significa que as probabilidades de transição entre os diversos estádios de saúde se mantêm constantes, neste braço de tratamento, ao longo do tempo.

Dado que no estudo CL301 nenhum doente descontinuou o tratamento por efeitos adversos, o que, na vida real, poderia ser considerado inverosímil, assumiu-se como proxy uma taxa de descontinuação por efeitos adversos associada à terapêutica de outra MPS. De modo a garantir a correspondência com a fonte de informação utilizada para conceptualização do modelo assim como para as utilidades, a taxa de descontinuação por efeitos adversos da elosulfase alfa no tratamento de doentes com MPS foi utilizada como proxy. Após descontinuação, os doentes transitam para o tratamento com MCS.

Visto que no estudo CL301 não foram obtidos dados sobre índices de qualidade de vida dos doentes, os valores de utilidade utilizados derivam da literatura publicada.

Foram consideradas as seguintes categorias de custos: custos farmacológicos (englobando o tratamento com vestronidase alfa, respetiva pré-medicação e a medicação considerada nos MCS), custos com intervenções e

cirurgias, custos de administração, custos de monitorização dos doentes e custos com cuidados terminais. A utilização de recursos foi principalmente retirada da literatura, e valorizados com fontes oficiais portuguesas.

11. Conclusões

A Comissão analisou o valor terapêutico acrescentado de vestronidase alfa no *‘tratamento das manifestações não neurológicas da mucopolissacaridose VII (MPS V II; síndrome de Sly)’*.

A Comissão concluiu que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável. Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Os resultados globais de um estudo (CL 301) aleatorizado, oculto no início, que incluiu 12 doentes com idades entre 5 e 35 anos, com um diagnóstico de MPS VII que receberam vestronidase alfa 4 mg/Kg até à semana 48 e avaliou a variação urinária de glicosaminoglicano (uGAG) entre a linha basal e a semanas 24, foram considerados insuficientes para a tomada de decisão.
- Dados individuais de alguns doentes sugerem que o tratamento com vestronidase alfa pode melhorar a capacidade de marcha (avaliada pelo 6MWT) em alguns doentes. Não existem dados que indiquem quais são os doentes que podem beneficiar do tratamento.

A Comissão recomenda que o benefício da vestronidase alfa na MPS VII seja reavaliado no prazo de 2 anos.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Mepsevii – vestronidase alfa). INFARMED IP. 10 de Junho de 2020
2. EXIGO. Dossier de apresentação do valor terapêutico de Mepsevii (vestronidase alfa) no tratamento das manifestações não neurológicas da mucopolissacaridose VII. Março de 2020
3. Clinical Study Report. CL-301. A randomized, placebo-controlled, blind-start, single-crossover phase 3 study to assess the efficacy and safety of UX003 rhGUS enzyme replacement therapy in patients with MPS 7. Ultragenix. 9 January 2017
4. Ultragenyx Pharmaceutical (data on file), A Long-Term, Open-Label Treatment and Extension Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in Subjects with MPS 7. Clinical Study Report. 2019
5. Ultragenyx Pharmaceutical (data on file), An Open-label Study of UX003 rhGUS Enzyme Replacement Therapy in MPS 7 Patients Less than 5 Years Old. Clinical Study Report. 2019