

PROPUESTA DE PAUTAS DE INICIO Y FINALIZACIÓN DE TRATAMIENTO CON VESTRONIDASA ALFA EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII (MPS-VII) O ENFERMEDAD DE SLY

Autores: Antonio González-Meneses¹, Domingo González-Lamuño², Carlos Alcalde³, Mar O'Callaghan⁴

- 1.-Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.
- 2.-Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.
- 3.-Hospital Universitario Río Ortega, Valladolid.
- 4.-Hospital San Joan de Deu, Barcelona.

Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM). 15 de enero de 2021

1.- Objetivos del presente documento.

En ausencia de mejor evidencia, y basados en la escasa experiencia clínica disponible, en este documento se proponen unas directrices que puedan servir de guía para la indicación de tratamiento, supervisión y, en su caso, retirada de la vestronidasa alfa recombinante en pacientes afectados de mucopolisacaridosis tipo VII.

2.- Estructura del documento de trabajo: Material y métodos.

- Aspectos generales de la enfermedad de Sly y opciones de tratamiento.
- Análisis de los datos disponibles sobre la eficacia y características de la administración de la vestronidasa alfa recombinante para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo VII.
- Dificultades para el inicio y retirada de tratamientos en pacientes con mucopolisacaridosis.
- Análisis de iniciativas similares llevadas a cabo en otras enfermedades similares, particularmente el “managed access” para la enfermedad de Morquio A implantado en Reino Unido por el NICE.
- Propuesta de criterios de inicio, seguimiento y discontinuidad de tratamiento siguiendo la metodología antes mencionada.

3.- Introducción: Aspectos generales de la enfermedad de Sly y opciones de tratamiento

La mucopolisacaridosis VII o enfermedad de Sly es una enfermedad genética de herencia autosómico recesiva provocada por el déficit de la enzima intralisosomal beta-

glucuronidasa. Este déficit enzimático provoca en la persona afectada un acúmulo de mucopolisacáridos no degradados que se acumulan en los lisosomas celulares de todo el organismo. Clínicamente provoca de manera progresiva una afectación esquelética, cardíaca y visceral, destacando el aumento del tamaño del bazo y el hígado, así como un grado variable de discapacidad intelectual progresiva por el acúmulo cerebral de glucosaminoglicanos no degradados. Su incidencia es muy baja, estimándose en menos de 1:1.000.000 de recién nacidos, si bien, debido a su rareza, los datos epidemiológicos son escasos y habitualmente incompletos.

Sus manifestaciones clínicas varían también con la severidad del déficit enzimático, siendo muy frecuente la aparición de *hidrops* fetal no inmunológico en el momento del nacimiento en una buena parte de los pacientes afectados de esta enfermedad.

La clínica subsiguiente es muy variable, destacando fundamentalmente la hepatoesplenomegalia, la displasia esquelética y la afectación cerebral progresiva en modo variable, siendo frecuente el fallecimiento en la infancia en la mayoría de los pacientes, especialmente en las formas más graves, estando los pacientes que sobreviven hasta la edad adulta habitualmente muy afectados.

Para su tratamiento se ha empleado el trasplante de progenitores hematopoyéticos con diferente grado de eficacia, no existiendo datos sistematizados debido a la rareza de la enfermedad y a la diferente clínica y edad de aplicación de este tratamiento.

El 21 de Marzo de 2012, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) concedió la designación de medicamento huérfano a la vestronidasa alfa recombinante humana, un análogo recombinante fabricado en células de ovario de hámster chino, diseñado para el tratamiento de la mucopolisacaridosis VII, bajo el código A16AB18, bajo condiciones excepcionales y con monitorización estrecha para mejorar la información disponible dada la rareza de la patología.

La vestronidasa alfa se administra en humanos a dosis de 4 mg /Kg en infusión quincenal y actualmente es el único tratamiento etiológico disponible para la mucopolisacaridosis tipo VII. Al igual que otras enzimas recombinantes empleadas para el tratamiento de mucopolisacaridosis, requiere infusiones periódicas intravenosas, y suele producir con alguna frecuencia reacciones adversas tipo hipersensibilidad. Se distribuye adecuadamente por los tejidos blandos pero no es capaz, por vía intravenosa la barrera hematoencefálica no siendo capaz llegar al sistema nervioso central y mejorar, por tanto, la afectación cerebral que estos pacientes puedan tener. Los primeros ensayos clínicos en humanos tuvieron lugar en 2013 (*NCT01856218*) habiéndose desarrollado posteriormente ensayos en niños menores de 5 años y estudios de extensión. Actualmente el fármaco, bajo la indicación de la EMA está bajo investigación adicional para recabar más datos sobre su desempeño, ya que al ser una enfermedad tan infrecuente, hay datos sobre su eficacia y seguridad que deben ser valorados a largo plazo en condiciones normales de uso.

4.- Eficacia de la vestronidasa alfa para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo VII.

La vestronidasa alfa ha sido ensayada para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo VII en varios ensayos clínicos y un número limitado de pacientes, cuyos resultados han sido recientemente publicados, así como en diferentes modelos animales, dando lugar a

una aprobación condicionada del fármaco por la EMA para el tratamiento de las formas no neurológicas de la mucopolisacaridosis tipo VII. Su desarrollo se basa también en la administración de tratamientos similares en otras formas de mucopolisacaridosis humanas.

De los diferentes estudios publicados podemos concluir que es eficaz para disminuir la excreción urinaria de glucosaminoglicanos en los pacientes afectados de la enfermedad, lo que es indicativo de que, desde un punto de vista biológico y etiológico, es capaz de suplir el déficit enzimático padecido por los pacientes, siendo la dosis autorizada de 4 mg /Kg de peso de modo quincenal la dosis considerada idónea por los estudios de farmacocinética y farmacodinámica.

Los estudios de eficacia clínica se han evaluado en dichos ensayos, siendo especialmente interesante por el mayor número de pacientes implicados y por su duración, el UX003-CL202, que es un ensayo multinacional, abierto, fase 3 de 144 semanas de duración, en 12 pacientes bajo tratamiento con vestronidasa a 4mg /kg /15 días, con diferentes duraciones de tratamiento pero con al menos 24 semanas del mismo, donde se aplicaron diversos parámetros clínicos de eficacia de respuesta y cuestionarios de funcionalidad y calidad de vida, además de medir los niveles urinarios de GAGs. Los cuestionarios utilizados fueron el Pediatric Quality of Life (PedsQL) Multidimensional Fatigue Scale, y un índice compuesto multidominio llamado MDRI que incluía el test de la marcha de los 6 minutos (6MWT), la capacidad vital forzada en porcentaje sobre la prevista, una valoración de la amplitud de movilidad articular medida con goniómetro, el Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2) de movilidad motora fina y el BOT-2 Gross Motor Function Outcome de movilidad gruesa así como la medición de la agudeza visual.

Adicionalmente se midieron los volúmenes viscerales de hígado y bazo, con una mejora en aquellos que se encontraban aumentados en el momento del inicio del ensayo y manteniéndose dentro de la normalidad los que ya lo estaban.

Se detectó en dos pacientes que discontinuaron el tratamiento durante determinados periodos, una elevación de los GAGs urinarios previamente disminuidos y que volvieron a disminuir una vez retomado el tratamiento, mostrando claramente la relación entre dicha disminución y la infusión del tratamiento.

Durante la administración de la vestronidasa alfa, el tratamiento fue en general bien tolerado, si bien presentó efectos adversos relacionados con el fármaco tipo hipersensibilidad que, en general, cedieron con tratamiento de soporte. Todos los pacientes tratados desarrollaron anticuerpos neutralizantes frente al fármaco.

El principal inconveniente en el tratamiento es su necesidad de administración intravenosa, y la falta de acceso al mismo al sistema nervioso central al no atravesar la barrera hemato-encefálica, así como la escasez de pacientes que hace que la evaluación de los datos sea compleja de interpretar. Adicionalmente, la rareza de la enfermedad y la disparidad clínica de cada paciente hacen difícil tener criterios objetivos de eficacia comunes a todos ellos.

Actualmente está en marcha a nivel mundial un proyecto de seguimiento a largo plazo de personas afectadas por mucopolisacaridosis VII llamado *Disease Monitoring Program*, de unos 10 años de duración, cuyo objetivo es conocer a largo plazo la evolución de los pacientes con enfermedad de Sly bajo unos criterios comunes, tengan o no tratamiento.

5.- Dificultades para el inicio y retirada de tratamientos en pacientes con mucopolisacaridosis.

Desde la aparición de los primeros tratamientos enzimáticos sustitutivos para mucopolisacaridosis, los clínicos siempre nos hemos enfrentado a incertidumbres sobre la conveniencia de iniciar dichos tratamientos, cuál es su verdadera eficacia y cuándo estaría indicado retirarlos si se demuestra que, en un paciente concreto, el efecto no es el esperado. Esto ha dado lugar a diferentes guías de práctica clínica desarrollada con objeto de facilitar la tarea del clínico prescriptor y de las autoridades sanitarias implicadas en el seguimiento de estas terapias, habitualmente de un alto costo individual por paciente.

el escaso número de pacientes afectados en cada país y en cada centro, aún tratándose de Centros de Referencia de enfermedades metabólicas ha dado lugar y continúa dando, a diferentes criterios en cuanto a la administración de estos tratamientos que son, en muchos casos, el único tratamiento disponible para estas patologías. Para tratar de disminuir esta variabilidad de la práctica clínica, en España, algunas comunidades autónomas han optado por comités de autorización de estas terapias, si bien no es un procedimiento estandarizado para todo el territorio nacional ni homogéneo en cuanto a sus criterios.

Esta problemática no es exclusiva de nuestro país, habiendo algunos otros desarrollado comisiones específicas o centros de excelencia que son los únicos autorizados para la administración de los mismos.

El problema se agrava cuando, como es el caso de vestronidasa y otros fármacos similares, no tienen en nuestro país precio de reembolso por el Ministerio de Sanidad, dándose la paradoja que el medicamento está autorizado para su uso pero no está financiado, haciendo que por su costo pueda quedar fuera de la posibilidad de ser dispensado a los pacientes con mucopolisacaridosis tributarios de recibirlo.

6.- Iniciativa del *National Institute for health and care excellence* de Reino Unido (NICE) para el seguimiento de tratamientos complejos. El ejemplo de la enfermedad de Morquio A (*Morquio A managed access*).

Las dificultades antes mencionadas para la adecuada evaluación de qué pacientes son susceptibles de recibir un tratamiento y cuáles discontinuarlo no son exclusivos de la vestronidasa, sino que son comunes a otras patologías similares.

Queremos exponer de forma resumida la fórmula empleada por el NICE (*National Institute for health and care excellence* de Reino Unido) en relación al tratamiento con elosulfasa alfa para el tratamiento de pacientes afectados por la enfermedad de Morquio A.

En dicha enfermedad concurren circunstancias comunes y superponibles a la mucopolisacaridosis tipo VII: escaso número de pacientes, heterogeneidad de la presentación clínica, dificultad para evaluar la respuesta al tratamiento y un tratamiento de alto costo individual por paciente.

Para abordar conjuntamente estas dificultades se reunieron por una parte las asociaciones de pacientes, representantes del sistema nacional de salud y expertos clínicos para determinar cómo valorar adecuadamente el acceso al tratamiento, evaluar criterios de

mantenimiento del mismo, y finalmente, determinar en qué casos es necesario discontinuarlo, teniendo en cuenta las características específicas de cada paciente.

Todo esto se implementó en un documento elaborado y firmado conjuntamente por todas las partes y se aplicó en un sistema llamado "*managed care agreement*" vigente desde 2015. Las medidas deben ser objetivas, auditables y entendidas por todas las partes.

La duración prevista de este acuerdo es de 5 años (2015 a 2020) para permitir elaborar en este tiempo información suficiente de cara a suplir las limitaciones de la información relevante con respecto al efecto del tratamiento en los pacientes y así, elaborar una guía de aplicación del tratamiento por parte del NIH (Servicio Nacional de Salud del Reino Unido) más adecuada para este tratamiento.

Para acceder al mismo durante este periodo, el paciente o sus representantes, se comprometen a cumplirlo mediante su firma y a seguir al menos tres revisiones anuales por parte de profesionales especializados en la enfermedad.

Se tiene en cuenta, en pacientes menores de 5 años, las limitaciones que los mismos puedan tener para la realización de los test y estudios propuestos, que aún así, deben intentarse al menos una vez al año.

Quedan excluidos aquellos pacientes que, además de la enfermedad de Morquio, presenten alguna patología concomitante de carácter limitante o que afecte gravemente a su esperanza de vida, o con necesidad de soporte respiratorio por capacidad vital menor de 0.3 litros.

Como *criterios de inclusión*, lógicamente, todos los pacientes deben haber sido diagnosticados de la enfermedad a tratar, en este caso Morquio A y el tratamiento debe comenzar una vez completados los estudios basales (salvo en el caso de pacientes con menos de 5 años de edad como se ha indicado previamente).

Se establecen *criterios de discontinuidad del tratamiento* si, el paciente no acude al seguimiento de manera regular, o no cumple 4 de los 5 criterios de continuidad de tratamiento.

Estos *criterios de continuidad* son en pacientes que NUNCA han recibido tratamiento:

- Mejora del 10% o de 7 metros, o estabilidad del test de la marcha de los 6 minutos.
- Mejora del 5 % de la capacidad vital forzada total o en el primer minuto, realizado en condiciones adecuadas y en ausencia de patología respiratoria concomitante.
- Estabilización en la puntuación de encuestas de calidad de vida.

EQ-5D-5L: escala de calidad de vida general.

MPS Health Assessment Questionnaire: escala específica para pacientes con mucopolisacaridosis sobre la necesidad de ayuda en las tareas de la vida diaria.

Pain questionnaire: escala de dolor.

Beck Depression Inventory: escala, a partir de los 13 años, para valorar la posibilidad de sufrir depresión.

- Estabilidad de la función cardíaca o empeoramiento menor del 10%:
- Reducción del queratán sulfato de, al menos el 20% desde la determinación basal.

En pacientes que ya estaban recibiendo tratamiento debido a ensayos clínicos o uso compasivo, 4 de estos criterios deben cumplirse:

- Estabilidad del test de la marcha a los 6 minutos o mejora de un 5% o 7 metros con respecto a la basal al iniciar el tratamiento.
- Estabilidad de la función respiratoria sobre un 2% sobre la determinación basal al comenzar el tratamiento.
- Estabilidad de las escalas de calidad de vida.

EQ-5D-5L: escala de calidad de vida general.

MPS Health Assessment Questionnaire: escala específica para pacientes con mucopolisacaridosis sobre la necesidad de ayuda en las tareas de la vida diaria.

Pain questionnaire: escala de dolor.

Beck Depression Inventory: escala, a partir de los 13 años, para valorar la posibilidad de sufrir depresión.

- Disminución de la fracción de eyección de un 10%.
- Disminución de queratán sulfato un 20% por debajo de los valores basales al inicio del tratamiento.

En ambos casos NO pueden perder más de 3 infusiones de enzima en 14 meses.

Todos los datos recogidos durante las evaluaciones serán evaluados por el NIH para determinar de manera objetiva la eficacia del tratamiento en este periodo de 5 años.

La implementación de esta estrategia, consensuada entre el Sistema Nacional de Salud, las asociaciones de pacientes y expertos en la enfermedad nos parece particularmente adecuada y ha permitido el acceso de modo controlado y supervisado de pacientes afectados de una rara enfermedad a un tratamiento con incertidumbres con objeto de disminuir las mismas y evaluar objetivamente sus resultados.

7.- Propuesta de criterios de inicio, seguimiento y finalización de tratamiento en pacientes con mucopolisacaridosis tipo VII (enfermedad de Sly).

Por todo lo anteriormente expuesto, la existencia de un tratamiento etiológico en pacientes que anteriormente no lo tienen como es el caso de la enfermedad de Sly, abre una ventana de esperanza a pacientes y profesionales. No obstante, existen aún muchas

incertidumbres en relación con la eficacia del tratamiento especialmente cuando la aparición del mismo hace que muchos pacientes se encuentren en estadios diferentes de la evolución de la enfermedad lo que complica la valoración de su eficacia.

En la mucopolisacaridosis tipo VII, hay que tener en cuenta además la posible y probable afectación cognitiva y del sistema nervioso central, que no está presente en otras patologías similares como la enfermedad de Morquio.

Consideramos que, teniendo en cuenta el escaso número de pacientes actualmente diagnosticados de esta patología en España, que no superarían los 7 pacientes totales (comunicación personal de los autores) y que una parte de ellos (al menos tres) se encuentran en tratamiento con Vestronidasa en base a su participación en ensayos clínicos o acceso mediante uso compasivo, una iniciativa similar a “*managed access agreement*” podría tener cabida, aunando los criterios de los expertos, las autoridades sanitarias y los pacientes con el acuerdo de la casa farmacéutica fabricante del producto. Adicionalmente está vigente un estudio observacional de pacientes afectados de enfermedad de Sly llamado *Disease Monitoring Program*, con una duración estimada de 10 años, implementado por Ultragenyx, compañía fabricante de la vestronidasa alfa e impulsada bajo los auspicios de la FDA y EMA para obtener datos a medio y largo plazo de la evolución de la enfermedad.

Para ello proponemos trabajar sobre los 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 mutaciones patológicas de dicho gen o por ambos simultáneamente.

2.- Que dicho paciente no se encuentre afectado por alguno de los siguientes **criterios de exclusión**:

a.- Haber sido trasplantado de médula ósea, teniendo niveles normales de actividad enzimática en plasma de beta-glucuronidasa.

b.- No presentar una enfermedad concomitante (cáncer o similar) que afecte gravemente a su esperanza de vida a corto plazo.

c.- No presentar una afectación neurológica que impida al paciente relacionarse o hablar.

d.- No presentar un deterioro respiratorio que requiera el uso de ventilación mecánica invasiva.

3.- Estar disponible para participar en revisiones periódicas en relación con la mucopolisacaridosis tipo VII. Idealmente participar en el *Disease Monitoring Program*, programa específico de seguimiento a largo plazo para personas afectadas por la mucopolisacaridosis tipo VII e impulsado por la indicación de la EMA y la FDA de tener datos a largo plazo de la enfermedad, si bien la participación en dicho estudio es voluntaria, no debería serlo el recibir seguimiento en su hospital de referencia y/o en un centro nacional de referencia por un equipo experto en mucopolisacaridosis.

4.- Cumplimentar unos datos clínicos basales que permitan evaluar la evolución del paciente a lo largo del tiempo en relación al tratamiento, entre los que deben estar:

a.-Niveles urinarios basales de glucosaminoglicanos antes de la evaluación. En aquellos ya recibiendo tratamiento, conocer también sus niveles al diagnóstico.

b.-Test de la marcha de los 6 minutos, en caso de ser capaz de realizarlo.

c.-Test de función pulmonar medido mediante espirometría en caso de ser capaz de realizarlo (valorar su no realización en menores de 5 años).

d.-Escala de calidad de vida y de desarrollo cognitivo según edad.

e.-Estudio de función cardíaca: ecocardiografía, electrocardiograma o resonancia magnética cardíaca.

f.-Tamaño del hígado y el bazo medidos por ecografía o resonancia magnética.

g.-Estudio de neuroimagen mediante resonancia magnética cerebral.

En cuanto a las **valoraciones clínicas periódicas** estas deben realizarse al menos una vez al año para todos los pacientes e incluir (todas estas valoraciones están incluidas en el estudio del DMP, por lo que aquellos individuos que estén participando no tienen necesidad de realizarlas más que en una ocasión):

a.-Niveles urinarios de glucosaminoglicanos.

b.-Test de la marcha de los 6 minutos, en caso de ser capaz de realizarlo.

c.-Test de función pulmonar medido mediante espirometría en caso de ser capaz de realizarlo (valorar su no realización en menores de 5 años).

d.-Escala de calidad de vida y de desarrollo cognitivo según edad.

e.-Estudio de función cardíaca: ecocardiografía y electrocardiograma.

f.-Tamaño del hígado y el bazo medidos por ecografía o resonancia magnética.

g.-Estudio de neuroimagen mediante resonancia magnética cerebral sólo en caso de detectar un empeoramiento de la capacidad cognitiva o presentar algún evento que, a criterio del médico responsable requiera ser realizada. En caso contrario realizar dicha exploración a los 5 años.

Criterios de discontinuación del tratamiento:

1.-Falta de asistencia a las infusiones de vestronidasa, 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.-Elevación de los GAGs urinarios un 20% sobre los niveles basales en ausencia de interrupción del tratamiento, al indicar falta de respuesta biológica del mismo.

4.-Realización de trasplante de progenitores hematopoyéticos o inclusión del paciente en un ensayo clínico incompatible con la administración de vestronidasa.

5.-Deterioro pulmonar que obligue al paciente a necesitar ventilación mecánica invasiva permanente o que suponga un deterioro de su función pulmonar superior al 20% de los valores basales en un año en ausencia de patología concomitante que lo justifique (por ejemplo infección pulmonar aguda).

6.-Deterioro cardiaco superior al 10% de la fracción de eyección cardiaca sin respuesta a tratamiento específico.

7.-Deterioro neurológico que impida al paciente relacionarse o hablar.

8.-La presencia de efectos adversos relacionados con la infusión del medicamento que impidan seguir infundiéndolo con seguridad al paciente.

8.- Conclusiones.

La obtención de datos fiables de la evolución de una enfermedad ultrahuérfana es todo un reto aún para clínicos expertos. La evaluación a largo plazo de la eficacia de las terapias innovadoras en las enfermedades raras se ve dificultada por la disparidad clínica que presentan los pacientes.

El establecimiento que criterios objetivos de inclusión y exclusión de estas terapias, consensuados al menos por las asociaciones de expertos como la AECOM y por las asociaciones de pacientes, e idealmente suscritos también por las autoridades sanitarias de un modo homogéneo, permite el acceso a estas terapia de alto impacto económico en condiciones de equidad.

Por todo ello proponemos estos criterios de aplicación de VESTRONIDASA ALFA, a pacientes con **Muopolisacaridosis VII** o **enfermedad de Sly**, e instamos tanto a las asociaciones de pacientes como a la Administración Sanitaria a establecer un acuerdo de aplicación y evaluación de los mismos, que nos permita obtener conocimiento objetivo a largo plazo y aplicar tratamientos innovadores a pacientes que, actualmente no tienen otra opción terapéutica.

REFERENCIAS

-Yulan Qi, Kathleen McKeever, Julie Taylor, Christine Haller, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling to Optimize the Dose of Vestronidase Alfa, an Enzyme

Replacement Therapy for Treatment of Patients with Mucopolysaccharidosis Type VII: Results from Three Trials. **Clinical Pharmacokinetics (2019) 58:673–683.**

-*Jaclyn Cadaoasa, Gabrielle Boylea, Steven Junglesa, Sean Cullena et al.* Vestronidase alfa: Recombinant human β -glucuronidase as an enzyme replacement therapy for MPS VII. **Molecular Genetics and Metabolism, 130 (2020): 65–76.**

-*Emma H. McCaferty, Lesley J. Scott.* Vestronidase Alfa: A Review in mucopolysaccharidosis VII. **BioDrugs (2019) 33:233–240.**

-EMA/CHMP/383566/2018 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) Mepsevii (vestronidase alfa). Agencia Europea del Medicamento.

-Agencia Europea del Medicamento. EPAR de Mepsevii, actualizada el 27/02/2020. Consultada en <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mepsevii#authorisation-details-section> el 20/09/2020.

-*Wang RY, da Silva Franco JF, López-Valdez J, et al.* The long-term safety and efficacy of vestronidase alfa, rhGUS enzyme replacement therapy, in subjects with mucopolysaccharidosis VII [published correction appears in Mol Genet Metab. 2020 Aug 22;:]. **Mol Genet Metab. 2020;129(3):219-227.**

-Ensayo clínico UX003-CL 201. Primer ensayo clínico de Vestronidasa Alfa. Consultado en <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001152-35/GB> el día 20/09/2020.

-Morquio managed access agreement. Consultado en <https://www.nice.org.uk/guidance/hst2/resources/managed-access-agreement-december-2015-2238935869> el 20/9/2020.

- *Adriana M Montaña, Ngu Lock-Hock, Robert D Steiner, Brett H Graham, et al.* Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII) . **J Med Genet 2016;53:403–418.**