



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: VELMANAZĂ ALFA**

**INDICAȚIA: TERAPIA DE SUBSTITUȚIE ENZIMATICĂ ÎN TRATAMENTUL MANIFESTĂRILOR  
NON-NEUROLOGICE LA PACIENȚII CU ALFA-MANOZIDOZĂ UȘOARĂ PÂNĂ LA MODERATĂ**

Data depunerii dosarului	21.12.2018
Număr dosar	10320

**PUNCTAJ: 65**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Velmanaza alfa

1.2. DC: Lamzede 10 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: A16AB15

1.4. Data eliberării APP: 15.03.2030

1.5. Deținătorul APP: Chiesi Farmaceutici SpA

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	pulbere pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	10 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu un 1 flacon de 10ml

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	5094,39 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	5094,39 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Lamzede

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului conform RCP
Terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată	1 mg/kg de greutate corporală, doza fiind administrată o dată pe săptămână prin perfuzie intravenoasă cu viteză controlată	Tratament cronic

### **Informații suplimentare din RCP Lamzede:**

#### **Insuficiență renală sau hepatică:**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

#### **Vârstnici:**

Nu sunt disponibile date și nu prezintă utilizare relevantă la pacienți vârstnici.

#### **Copii și adolescenți:**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții copii și adolescenți.



## 2. GENERALITĂȚI PRIVIND PRIVIND ALFA-MANOZIDOZA

Alfa-manozidoza este o tulburare de stocare lizozomală moștenită, caracterizată prin deficiență imună, anomalii faciale și scheletice, tulburări de auz și dizabilități intelectuale. Copiii se nasc deseori normal, iar starea lor se înrăutățește progresiv. Unii copii se nasc cu glezna echinus sau dezvoltă hidrocefalie în primul an de viață. Principalele caracteristici sunt deficiența imună (manifestată prin infecții recurente, în special în primul deceniu al vieții), anomalii scheletice (multiplex disostoze ușoare până la moderate, scolioză și deformarea sternului), tulburări ale auzului, afectarea treptată a funcțiilor mentale și a vorbirii și, adesea, perioadele de psihoză. Tulburarea este cauzată de deficiența lizozomală de alfa-manozidază. Alfa-manozidoza este moștenită într-o manieră autosomală recesivă și este cauzată de mutații în *MAN2B1* gena localizată pe cromozomul 19 (19 p13.2-q12).

Diagnosticul se face prin măsurarea activității alfa-manozidazei acide în leucocite sau alte celule nucleate și poate fi confirmată prin teste genetice. Creșterea secreției urinare a oligozaharidelor bogate în manoză este sugestivă, dar nu și suficientă.

Diagnosticalele diferențiale sunt în principal celelalte boli de stocare lizozomale, cum ar fi mucopolizaharidoza. Trebuie să se ofere consiliere genetică pentru a explica natura bolii și pentru a detecta purtătorii. Diagnosticul ante-natal este posibil, pe baza atât a metodelor biochimice, cât și a metodelor genetice. Managementul trebuie să fie proactiv, prevenind complicațiile și tratând manifestările. Prognozele pe termen lung sunt slabe. Există o progresie insuficient de lentă a deteriorării neuromusculare și scheletice de-a lungul mai multor decenii, ceea ce face ca majoritatea pacienților să fie dependenți de scaunul cu roțile. Nici un pacient nu reușește să fie complet independent din punct de vedere social. Mulți pacienți au peste 50 de ani.

Tipuri clinice de alfa-manozidoză:

<b>Tipul II:</b> Formă mai puțin severă, cu debut târziu, care implică pierderea auzului, fața grosieră, întârzierea mintală și hepatosplenomegalia.	<b>Tipul I:</b> Formă infantilă severă care este fatală la vârsta <3-8 ani.	
<b>Tipul 1 :</b> Formă ușoară clinic, recunoscută după 10 ani, fără anomalii scheletice și progresie foarte lentă.	<b>Tipul 2 :</b> Formă moderată, recunoscută clinic înainte de vârsta de 10 ani, cu anomalii scheletice și progresie lentă cu dezvoltarea ataxiei la vârsta de 20-30 ani.	<b>Tipul 3 :</b> Formă severă, recunoscută imediat, cu anomalii scheletice și evoluție evidentă, ceea ce a dus la o moarte precoce de la implicarea primară a SNC sau de la miopatie.



### **3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN**

Lamzede a fost desemnat ca medicament orfan în 26 ianuarie 2005 (EU/3/04/260) și ultima actualizare este în 12 martie 2015. În momentul desemnării DCI Velmanază alfa ca orfan, această patologie afecta aproximativ 0,01 din 10 000 de persoane din Uniunea Europeană, echivalent cu aproape 470 de persoane, fiind sub pragul de 5 la 10 000 persoane .

La momentul depunerii cererii de desemnare a medicamentelor orfane, în Uniunea Europeană nu a fost autorizat nici un tratament.

Statutul de orfan a fost acordat în baza următoarelor 3 criterii:

- ♦ gravitatea patologiei;
- ♦ existența unor metode alternative pentru diagnostic, profilaxie sau terapie;
- ♦ raritatea bolii (nu afectează mai mult de 5 din 10000 de persoane din UE) ,fie rentabilitatea insuficientă a investițiilor.

Velmanaza alfa este o formă recombinantă de alfa-manozidază umană. Secvența de aminoacizi a proteinei monomerice este identică cu cea a enzimei umane endogene, alfamanozidază. Velmanaza alfa are scopul de a completa sau înlocui alfa-manozidaza endogenă, o enzimă care catalizează degradarea secvențială a oligozaharidelor hibride și complexe cu conținut crescut de manoză de la nivelul lizozomului, reducând cantitatea de oligozaharide cu conținut crescut de manoză acumulate.

Pentru justificarea existenței beneficiului semnificativ adus de terapia cu velmanaza alfa au fost prezentate rezultatele studiului clinic rHLAMAN-05 de fază 3 pivot, multicentric, în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, au fost investigate eficacitatea și siguranța administrărilor repetate de velmanază alfa, în decurs de 52 săptămâni, în doză de 1 mg/kg, administrată o dată pe săptămână sub formă de perfuzie intravenoasă. Au fost înrolați în total 25 de pacienți, incluzând 12 subiecți copii și adolescenți (interval de vârstă: 6 până la 17 ani; media: 10,9 ani) și 13 subiecți adulți (interval de vârstă: 18 până la 35 ani; media: 24,6). Toți pacienții, cu excepția unui singur pacient, nu mai fuseseră tratați cu velmanază alfa. În total, tratamentul activ a fost administrat la 15 pacienți (7 copii și adolescenți și 8 adulți), iar la 10 pacienți s-a administrat placebo (5 copii și adolescenți și 5 adulți). Rezultatele (concentrația serică de oligozaharide, 3MSCT, 6MWT și CVF%) sunt prezentate în tabelul 2. S-a demonstrat un efect farmacodinamic cu o scădere semnificativă statistic a concentrației serice de oligozaharide, în comparație cu placebo. Rezultatele observate la pacienții cu vârsta sub 18 ani au indicat o ameliorare. La pacienții cu vârsta peste 18 ani s-a demonstrat o stabilizare. Ameliorarea din punct de vedere numeric a majorității criteriilor finale de evaluare clinică, în comparație cu placebo (2 până la 8%), observată în anul de ținere sub observație, ar putea sugera capacitatea velmanazei alfa de a încetini evoluția existentă a bolii.



Rezultatele din studiul clinic rhLAMAN-05 controlat cu placebo (date sursă: rhLAMAN-05)

Pacienți	Tratament cu velmanază alfa timp de 12 luni (n=15)		Administrare de placebo timp de 12 luni (n=10)		Velmanază alfa comparativ cu placebo
	Valoarea efectivă la momentul inițial Media (AS)	Modificarea absolută față de valorile inițiale Media	Valoarea efectivă la momentul inițial Media (AS)	Modificarea absolută față de valorile inițiale Media	Diferența ajustată a mediilor
<b>Concentrația serică de oligozaharide (μmol/l)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	6,8 (1,2)	-5,11	6,6 (1,9)	-1,61	-3,50
[Î 95%] valoarea p		[-5,66; -4,56]		[-2,28; -0,94]	[-4,37; -2,62] p<0,001
<b>&lt;18 ani<sup>(2)</sup></b>	7,3 (1,1)	-5,2 (1,5)	6,0 (2,4)	-0,8 (1,7)	-
<b>≥18 ani<sup>(2)</sup></b>	6,3 (1,1)	-5,1 (1,0)	7,2 (1,0)	-2,4 (1,4)	-
<b>3MSCT (trepte/min)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	52,9 (11,2)	0,46	55,5 (16,0)	-2,16	2,62
[Î 95%] valoarea p		[-3,58; 4,50]		[-7,12; 2,80]	[-3,81; 9,05] p = 0,406
<b>&lt;18 ani<sup>(2)</sup></b>	56,2 (12,5)	3,5 (10,0)	57,8 (12,6)	-2,3 (5,4)	-
<b>≥18 ani<sup>(2)</sup></b>	50,0 (9,8)	-1,9 (6,7)	53,2 (20,1)	-2,5 (6,2)	-
<b>6MWT (metri)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	459,6 (72,26)	3,74	465,7 (140,5)	-3,61	7,35
[Î 95%] valoarea p		[-20,32; 27,80]		[-33,10; 25,87]	[-30,76; 45,46] p = 0,692
<b>&lt;18 ani<sup>(2)</sup></b>	452,4 (63,9)	12,3 (43,2)	468,8 (79,5)	3,6 (43,0)	-
<b>≥18 ani<sup>(2)</sup></b>	465,9 (82,7)	-2,5 (50,4)	462,6 (195,1)	-12,8 (41,6)	-
<b>CVF (% din valoarea preconizată)</b>					
<b>Global<sup>(1)</sup></b>	81,67 (20,66)	8,20	90,44 (10,39)	2,30	5,91
[Î 95%] valoarea p		[1,79; 14,63]		[-6,19; 10,79]	[-4,78; 16,60] p = 0,278
<b>&lt;18 ani<sup>(2)</sup></b>	69,7 (16,8)	14,2 (8,7)	88,0 (10,9)	8,0 (4,2)	-
<b>≥18 ani<sup>(2)</sup></b>	93,7 (17,7)	2,2 (7,2)	92,4 (10,8)	-2,8 (15,5)	-

(1) Pentru nivelul global: sunt prezentate modificarea ajustată a mediilor și diferența ajustată a mediilor estimate prin modelul ANCOVA

(2) După vârstă: sunt prezentate media și AS neajustate.

Eficacitatea și siguranța pe termen lung ale velmanazei alfa au fost investigate în studiul clinic rhLAMAN-10 necontrolat, în regim deschis, de fază 3 efectuat la 33 subiecți (19 copii și adolescenți și 14 adulți, cu vârsta cuprinsă



între 6 și 35 ani la inițierea tratamentului) care participaseră anterior la studii efectuate cu velmanază alfa. A fost creată o bază de date integrată prin gruparea bazelor de date cumulative din toate studiile efectuate cu velmanază alfa. Au fost detectate îmbunătățiri semnificative statistice ale concentrațiilor serice de oligozaharide, 3MSCT, ale funcției pulmonare, ale IgG serice și ale EQ-5D-5L (chestionarul european privind calitatea vieții, cu 5 dimensiuni) în timp, până la ultima observație (tabelul 2). Efectele velmanazei alfa au fost mai evidente la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

**Tabelul 2 : Modificarea criteriilor finale clinice de la momentul inițial până la ultima observație în studiul rhLAMAN-10 (date sursă: rhLAMAN-10)**

Parametru	Pacienți n=33	Valoarea efectivă la momentul inițial Media (AS)	Ultima observație Modificarea % față de valorile inițiale (AS)	valoarea p [II 95%]
Concentrațiile serice de oligozaharide (μmol/l)	Global	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (trepte/min)	Global	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (metri)	Global	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
CVF (% din valoarea preconizată)	Global	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Datele sugerează că efectele benefice ale tratamentului cu velmanază alfa se diminuează pe măsura creșterii încărcării bolii și a infecțiilor respiratorii asociate bolii.

O analiză multiparametrică post-hoc efectuată la subiecții la care s-a obținut un răspuns susține beneficiul tratamentului prelungit cu velmanază alfa la 87,9% dintre subiecții la care s-a obținut un răspuns în cel puțin 2 domenii, la momentul ultimei observări (tabelul 3).

**Tabelul 3 : Analiza multiparametrică la subiecții la care s-a obținut un răspuns: procentele subiecților la care s-a obținut un răspuns DMIC(1), în funcție de criteriile finale de evaluare și de domenii (date sursă: rhLAMAN-05; rhLAMAN-10)**

Domeniu	Criteriu	Procente de subiecți la care s-a obținut un răspuns		
		Studiul rhLAMAN-05 n=25		Studiul rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 luni	Lamzede 12 luni	Lamzede Ultima observație
Farmacodinamic	Oligozaharide	20,0%	100%	91,0%
<b>Răspuns în domeniul farmacodinamic</b>	<b>Oligozaharide</b>	<b>20,0%</b>	<b>100%</b>	<b>91,0%</b>
Funcțional	3MSCT	10,0%	20,0%	48,5%
	6MWT	10,0%	20,0%	48,5%
	CVF (%)	20,0%	33,3%	39,4%
<b>Răspuns în domeniul funcțional</b>	<b>Combinat</b>	<b>30,0%</b>	<b>60,0%</b>	<b>72,7%</b>



Domeniu	Criteriu	Procente de subiecți la care s-a obținut un răspuns		
		Studiul rhLAMAN-05 n=25		Studiul rhLAMAN-10 n=33
		Placebo 12 luni	Lamzede 12 luni	Lamzede Ultima observație
Calitatea vieții	CHAQ-DI	20,0%	20,0%	42,2%
	CHAQ-VAS	33,3%	40,0%	45,5%
<b>Domeniul calității vieții</b>	<b>Combinat</b>	<b>40,0%</b>	<b>40,0%</b>	<b>66,7%</b>
<b>Răspuns global</b>	<b>Trei domenii</b>	<b>0</b>	<b>13,3%</b>	<b>45,5%</b>
	<b>Două domenii</b>	<b>30,0%</b>	<b>73,3%</b>	<b>42,4%</b>
	<b>Un domeniu</b>	<b>30,0%</b>	<b>13,3%</b>	<b>9,1%</b>
	<b>Niciun domeniu</b>	<b>40,0%</b>	<b>0</b>	<b>3,0%</b>

<sup>(1)</sup> DMIC: diferența minimă importantă din punct de vedere clinic

#### 4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul velmanaza alfa este rambursat în 3 de state membre ale Uniunii Europene: Austria, Germania, Danemarca.

#### 5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune.	55
Statutul de compensare al medicamentului cu DCI velmanază alfa în statele membre ale UE – 3 state	10
<b>Total Punctaj</b>	<b>65</b>



## 6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI **velmanază alfa întrunește**, pentru indicația „*terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată*” **punctajul de admitere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI **velmanază alfa** având indicația „*terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată*”.

Realizat și întocmit

Dr. Alina Malaescu

Sef DETM

Dr. Farm. Pr.Felicia Ciulu Costinescu