

## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 43 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA**

### **I. Indicație**

#### **Terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor nonneurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată**

Alfa-manozidoza (AM) este o boală de stocare lizozomală (LSD), foarte rară, determinată genetic. Alfa-manozidoza (AM) este o afecțiune progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este recesiv autosomală, fiind necesare două copii identice ale mutației genei MAN2B1, pentru ca o persoană să manifeste boala.

În mod similar cu alte boli genice, sunt cunoscute mai multe mutații ale genei MAN2B1 care afectează activitatea enzimei alfa-manozidază.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei are ca rezultat acumularea intracelulară (lizozomală) a oligozaharidelor (un complex de 2-10 zaharuri simple), complex care este toxic pentru celule și organe, ducând la apariția simptomelor observate în AM. Deoarece alfa-manozidaza este prezentă în majoritatea tipurilor de celule, oligozaharidele se pot acumula în corp și pot afecta multiple sisteme, rezultând astfel caracteristicile clinice observate la pacienții care suferă de AM.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei poate fi determinată fie de un nivel scăzut serologic, fie de o alterare calitativă a enzimei.

### **II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu Velmanza alfa**

În alfa-manozidoză (AM), tabloul clinic acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare la forme severe ale bolii, cu prognostic infaust. Manifestările clinice ale bolii se accentuează odată cu trecerea timpului. În formele severe predomină anomalii scheletice și afectarea neurologică, în special miopatică.

Fiind o boală heterogenă, AM prezintă un tablou cu manifestări progresive, complexe, variabile, de la forma letală perinatală până la forme atenuate, care nu sunt diagnosticate decât la vârsta adultă.

Caracteristicile clinice observate la un individ (precum și morbiditatea asociată, riscul de deces și impactul asupra calității vieții [QoL]) pot fi extrem de diferite de la un pacient la altul și contribuie la scăderea calității vieții pacientului, dar și la o predictibilitate redusă a evoluției bolii.

#### **1. Principalele manifestări din alfa-manozidoza (AM) sunt:**

- La nivel facial: unii pacienți prezintă frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinți spațiați, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere
- Cognitiv: afectare a funcției intelectuale, retard în achizițiile psiho-motorii
- La nivel cerebral: demielinizare și hidrocefalie;
- Scăderea pragului de percepție a durerii.

- La nivel musculo-scheletal și articular: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale), reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii.
- Respirator: deteriorarea funcției pulmonare
- Imunodeficiență și infecții
- Pierderea auzului
- Afectarea vederii

Cu timpul, unele dintre manifestările clinice ale bolii se pot stabiliza, în timp ce altele continuă să evolueze. Rata de progres a simptomelor variază de asemenea de la un pacient la altul.

În final, cei mai mulți pacienți devin dependenți de scaunul cu roțile și nu vor fi niciodată independenți social.

În formele ușoare și moderate ale bolii, speranța de viață e bună, mulți pacienți trăiesc până la maturitate, necesitând îngrijire pe termen lung.

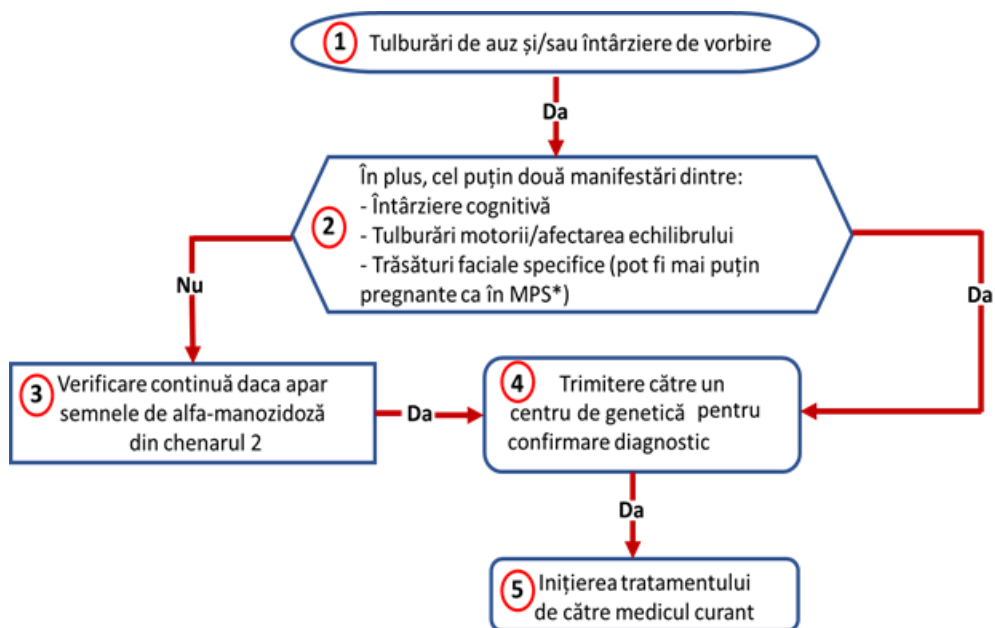
## 2. Criterii de confirmare a diagnosticului AM:

Cei mai mulți pacienți sunt diagnosticați în prima sau a doua decadă a vieții, dar este posibilă și diagnosticarea prenatală.

Multe dintre caracteristicile clinice ale AM se suprapun cu alte cazuri de LSD, diagnosticul diferențial necesitând metode de diagnostic specific, inclusiv testare genetică.

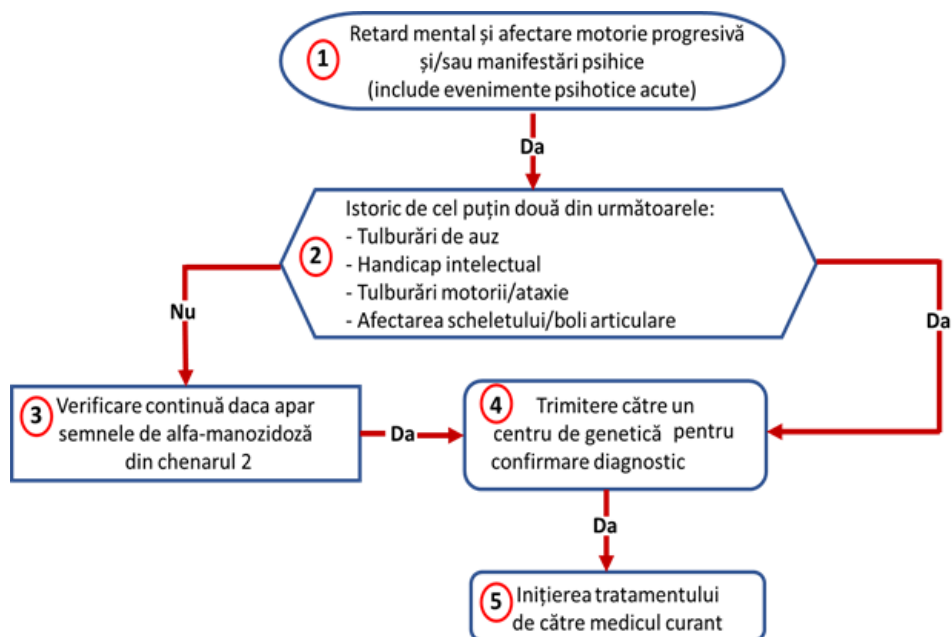
Metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului de AM sau pentru confirmarea AM includ:

- **Măsurarea oligozaharidelor (OZ):** niveluri crescute de oligozaharide indică diagnosticul de AM. Valorile sunt măsurate în mod tipic în urină, dar pot fi de asemenea evaluate în ser; în cadrul studiilor clinice rhLAMAN valorile oligozaharidelor din ser  $\geq 4$   $\mu\text{mol/L}$  au fost considerate ridicate.
- **Activitatea alfa-manozidazei** este evaluată în leucocite sau fibroblasti (biopsie de piele). La pacienții cu AM, activitatea alfa-manozidazei este de 5–15% din activitatea normală. De menționat cazurile în care, deși nivelul serologic al alfa-manozidazei este normal sau chiar crescut, semnele clinice, asociate cu nivelul crescut al oligozaharidelor în urina sau ser precum și pozitivitatea testului genetic, duc la confirmarea diagnosticului de AM.
- **Testele genetice** pentru detectarea mutației homozigote în gena MAN2B1, care cauzează AM, confirmă diagnosticul bolii.
- **Algoritm de diagnostic** pentru alfa-manozidoză (adaptat local după *Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group*, Guffon et al, Molecular Genetics and Metabolism, 2019):
- Pacienți  $\leq 10$  ani



\*MPS = mucopolizaharidoză

– Pacienți > 10 ani



### 3. Indicațiile terapiei cu velmanaza alfa în AM:

**Indicații terapeutice:** terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată.

### 4. Obiectivele terapiei cu Velmanaza alfa în AM:

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale AM.

## III. Stabilirea schemei de tratament cu velmanaza alfa la pacienții cu AM

**Doze și mod de administrare** Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu alfa-manozidoză sau în administrarea altor terapii de substituție enzimatică (TSE) pentru tulburarea de depozitare lizozomală. Administrarea Velmanaza alfa trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătății, care poate aborda TSE și urgențele medicale.

**Doze.** Schema terapeutică recomandată de administrare este de 1 mg/kg greutate corporală, doza fiind administrată o dată pe săptămână, prin perfuzie intravenoasă cu viteză controlată. Numarul de flacoane care se utilizeaza trebuie calculat in functie de greutatea fiecarui pacient. Daca numarul calculat de flacoane include o fractie, acesta trebuie rotunjit la urmatorul numar intreg.

## IV. Contraindicații

Reacție alergică severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

## V. Criterii de excludere din tratamentul cu VELMANAZA ALFA

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu VELMANAZA ALFA.
2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau șoc anafilactic.
3. Complanța scăzută la tratament.
4. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

## VI. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu am la inițierea și pe parcursul terapiei cu VELMANAZĂ ALFA

Se recomandă monitorizarea periodică a stării clinice, o dată la 6 luni, în primul an de tratament. Începând cu al doilea an de tratament, monitorizarea copiilor va ramâne la fiecare 6 luni, în timp ce pentru adulți, monitorizarea stării clinice va fi anuală (sistem musculo-scheletal și articular, funcție respiratorie, funcție cognitivă, funcție auditivă și vizuală), a **valorii markerilor biochimici** la pacienții care au început tratamentul cu **VELMANAZĂ ALFA**, precum și **calitatea vieții** acestora.

| Evaluare                                                                                                                                                                                            | Obiective, criterii și mijloace                                                                                                                                                                                                                                    | Periodicitatea evaluării, Recomandări                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Generală                                                                                                                                                                                            | Activitatea enzimatică<br>Genotip<br>Anamneza<br>Ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)                                                                                                                                                                          | Inițial<br>Inițial<br>Inițial<br>Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                                    |
| Afectare musculo-scheletală: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale) și osoase, reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii. | Ecografie musculo-scheletală<br>Radiografii osoase/RMN osoasă (oase lungi, bazin, coloana vertebrală)<br><br>Mineralizarea osoasă osteodensitometrie (la copilul mai mare de 5 ani)<br><br>RMN cerebral/ coloana vertebrală și<br><br>Viteza de conducere nervoasă | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial, si la fiecare 24 luni*<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 24 luni*<br><br>Inițial, si la fiecare 6/12 luni |
| Funcție respiratorie redusă                                                                                                                                                                         | Testul de urcare a scărilor cu durată de trei minute și testul de mers cu durată de șase minute<br><br>Determinarea saturației de O2<br><br>Spirometrie                                                                                                            | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                           |
| Afectarea funcției cognitive                                                                                                                                                                        | Evaluare psihologică                                                                                                                                                                                                                                               | Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                                                                     |
| Neurologică                                                                                                                                                                                         | Tulburări motorii, ataxie.<br>Examen clinic<br><br>RMN cerebral                                                                                                                                                                                                    | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 24 luni*                                                                                                                 |
| ORL                                                                                                                                                                                                 | Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu)<br>Audiograma/ Potențiale auditive evocate                                                                                                                                                                                     | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br>Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                                    |
| Cardiologică                                                                                                                                                                                        | Scăderea capacității de efort<br>EKG<br><br>Ecocardiograma                                                                                                                                                                                                         | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni*                                                                                                               |
| Nefrologică                                                                                                                                                                                         | Alterarea funcției renale.<br><br>Examen de urina, Urocultură, Creatinina                                                                                                                                                                                          | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                                |
| Digestivă                                                                                                                                                                                           | Hepato-splenomegalie,<br>Transaminaze (ALAT, ASAT)<br><br>Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic)                                                                                                                                                          | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                                |
| Hematologică/Imunologică                                                                                                                                                                            | Infecții respiratorii recidivante/deficit imun<br>Hemo-leucograma<br><br>Imunograma                                                                                                                                                                                | Inițial, la fiecare 6/12 luni<br><br>Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                                |
| Oftalmologică                                                                                                                                                                                       | Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic                                                                                                                                                                                                                | Inițial, la fiecare 6/12 luni                                                                                                                                                     |
| Teste specifice de laborator                                                                                                                                                                        | anticorpi IgG serici anti-velmanază alfa                                                                                                                                                                                                                           | La pacienții la care simptomatologia nu se ameliorează sub tratament (nonresponderi)                                                                                              |

|                             |                                                     |                                                                                                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | Oligozaharide în ser/urină                          | Măsurarea oligozaharidelor în ser este cea mai importantă metodă de evaluare a eficacității tratamentului |
| Durere/calitatea vieții     | Ameliorarea calității vieții-examen clinic obiectiv | Inițial, la fiecare 6 luni                                                                                |
| Efecte adverse ale terapiei | Raportare la Agenția Națională a medicamentului     | Monitorizare continuă                                                                                     |

\* Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații / evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

## VII. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile: pediatrie, genetică medicală, ORL, neurologie, neuropsihiatrie infantilă, gastroenterologie, medicină internă, hematologie, hematologie pediatrică, psihiatrie, nefrologie din unitatile de specialitate prin care se deruleaza programul.”