



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de velmanasa alfa (Lamzede®) como terapia de reemplazamiento enzimático para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas de la alfa- manosidosis leve a moderada.

IPT, 37/2021. V1

Fecha de publicación: 06 de agosto de 2021†

La alfa-manosidosis forma parte de las enfermedades relacionadas con errores congénitos del metabolismo. Es una enfermedad de depósito lisosomal congénita y hereditaria, autosómica recesiva, causada por la deficiencia de la enzima alfa-manosidasa, necesaria para la degradación de diferentes oligosacáridos y glucoproteínas. Queda englobada dentro de las glucoproteinosis. Dicha deficiencia conlleva una acumulación de oligosacáridos ricos en manosa en el lisosoma. Esto provoca una disfunción generalizada de células y tejidos, con la aparición de patología multisistémica. Se ha descrito en Europa una prevalencia aproximada de 0,01/10.000 personas, lo que equivaldría a un total de 470 personas afectadas, considerándose por tanto una enfermedad rara (1-4).

Actualmente se describen tres tipos (2):

- Tipo 1 o leve: se diagnostica a partir de los 10 años de edad, no presenta anomalías esqueléticas y la progresión es lenta.
- Tipo 2 o moderada: se diagnostica antes de los 10 años de edad, presenta anomalías esqueléticas, la progresión es lenta, desarrollándose ataxia a la edad de 20-30 años.
- Tipo 3 o grave: se diagnostica al nacimiento, presenta anomalías esqueléticas, progresión rápida llevando a la muerte por afectación neurológica o miopatía.

La mayoría de los pacientes se clasifican como tipo 2.

La clínica se caracteriza principalmente por inmunodeficiencia con infecciones recurrentes, anomalías esqueléticas y faciales, pérdida de audición, alteración de la función motora, disfunción respiratoria y retraso intelectual. La enfermedad se desarrolla lentamente haciendo que la mayoría de los pacientes acaben en silla de ruedas. Hay pocos pacientes registrados mayores de 60 años (1,5).

El defecto genético se debe a una alteración en el gen MAN2B1 que codifica para la enzima alfa-manosidasa. Este gen está localizado en el [cromosoma 19](#). No existe una clara relación entre el genotipo y el fenotipo.

El diagnóstico se basa principalmente en la detección de las mutaciones en el gen afectado así como en el test de actividad de la alfa-manosidasa en los leucocitos o en otras células nucleadas. Es importante realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades de depósito que comparten los mismos síntomas.

El manejo de la enfermedad está enfocado al tratamiento de soporte, incluyendo el manejo de los síntomas, la prevención en la

medida de lo posible de complicaciones como la hidrocefalia, pérdida de audición, alteraciones neurológicas, infecciones y otras, así como el tratamiento médico y quirúrgico de las complicaciones.

Hasta el momento no hay autorizado ningún medicamento para el tratamiento de la alfa-manosidosis. En los casos más graves se postulan el trasplante de médula ósea con el fin de transferir la enzima de las células madre injertadas, lo cual presenta resultados variables. El abordaje también se puede realizar mediante trasplante periférico de células madre sanguíneas o terapia génica.

El pronóstico de la enfermedad es muy variable. Aquellas personas que presentan la forma grave de la enfermedad no suelen superar la infancia, mientras aquellos con la forma leve llegan hasta la edad adulta (2-4).

## VELMANASA ALFA (LAMZEDE®)

Velmanasa alfa (Lamzede®) está autorizado como terapia de reemplazo enzimático para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas en pacientes con alfa-manosidosis leve a moderada.

La forma farmacéutica autorizada es un polvo para solución para perfusión en dosis de 10 mg.

La dosis inicial recomendada es 1 mg/kg peso de velmanasa alfa administrados por perfusión intravenosa una vez a la semana. El tratamiento ha de ser supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la enfermedad. Tras la administración se debe observar al paciente durante una hora para el control de la aparición de posibles reacciones adversas relacionadas con el lugar de administración (6).

Velmanasa alfa fue designado medicamento huérfano el 26 de Enero de 2005 (7). Se ha autorizado bajo circunstancias excepcionales requiriéndose al laboratorio que complete el estudio abierto con el fin de caracterizar la eficacia en niños menores de 6 años, así como desarrollar un registro de la enfermedad para evaluar la efectividad y la seguridad a largo plazo.

### Farmacología (6)

Velmanasa alfa es una forma recombinante de la alfa-manosidasa humana con una secuencia de aminoácidos idéntica a la humana.

Su mecanismo de acción consiste en el reemplazo de la enzima natural la cual cataboliza la degradación de los oligosacáridos de la manosa en el lisosoma, reduciendo la acumulación de estos.

### Eficacia (8)

Se llevó a cabo 1 único estudio pivotal (rhLAMAN-05) de fase III para evaluar la eficacia y seguridad de velmanasa alfa. Fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.

La duración del estudio fue de 56 semanas con evaluación de la eficacia en la semana 26 y en la semana 52.

Se incluyeron pacientes con edades comprendidas entre 5 y 35 años con diagnóstico confirmado de alfa-manosidosis, definida como una actividad de alfa-manosidasa inferior al 10% de la actividad normal.

Se administró una dosis de 1 mg/Kg de velmanasa alfa intravenoso semanalmente durante 12 meses.

El objetivo primario del estudio fue demostrar la eficacia de velmanasa utilizando como covariables principales la mejora del test de escalones subidos por escaleras en 3 minutos (3MSCT, medida en pasos/minuto) y la reducción de los niveles de oligosacáridos, ambos medidos en las semanas 26 y 52 del estudio. La demostración de eficacia se definió como:

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 18 de julio de 2018

- Una mejora estadísticamente significativa en las dos variables primarias con niveles de significación de 0,025 y 0,05 en la reducción de oligosacáridos y el test 3MSCT respectivamente, en el análisis preliminar a las 26 semanas

6

- Una reducción estadísticamente significativa en los niveles séricos de oligosacáridos con un nivel de significación de 0,025 y además, una tendencia a la mejora en la escala 3MSCT y en una de las variables secundarias definidas como prioritarias (Test de la marcha de los 6 minutos (6MWT) o capacidad vital forzada (CVF)) en el análisis a las 52 semanas.

Se incluyeron en el estudio 25 pacientes aleatorizados en una proporción 3:2 a recibir velmanasa alfa (n=15) o placebo (n=10), los pacientes fueron estratificados por edad.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 18,5 años en el grupo de velmanasa y de 19,7 años en el grupo placebo, con un rango de edad entre 6-35 años. Casi la mitad de los pacientes incluidos fueron mujeres. La distribución por edades y el valor basal en la escala 3MSCT así como los valores basales de oligosacáridos séricos, se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1. Parámetros demográficos basales**

Parámetro demográfico	Velmanasa (n=15)	Placebo (n=10)
<b>Edad (n,%)</b>		
<12	4 (26,7)	2 (20,0)
12-18	3 (20,0)	3 (30,0)
≥18	8 (53,3)	5 (50,0)
<b>3MSCT, pasos/minuto</b>		
Media (rango)	52,9 (37,7-83,3)	55,5 (32,0-78,0)
<b>Oligosacáridos en suero, micromol/l</b>		
Media (rango)	6,8 (4,9-8,7)	6,6 (4,4-10,2)

Además, los pacientes incluidos presentaron basalmente un 20% de reducción en la resistencia y en la capacidad pulmonar, en comparación con sanos. El desarrollo cognitivo de los pacientes incluidos menores de 18 años fue unos 6 años por detrás con respecto a personas sanas de sus mismas características.

Los resultados de la variable co-primaria se muestran en la tabla 2.

Los cambios en los niveles séricos de oligosacáridos en el análisis post-hoc por grupos de edad no mostraron diferencias entre los menores de 18 años y los ≥18 años.

Los cambios en la variable 3MSCT en el análisis post-hoc por grupos de edad mostraron mejores resultados entre los menores de 18 años.

En cuanto a las variables secundarias definidas como prioritarias, se obtuvieron los resultados que se muestran en la tabla 3.

**Tabla 2. Resultados estudio rhLAMAN-05**

	Velmanasa (n=15)	Placebo (n=10)
<b>Oligosacáridos séricos semana 26</b>		
Cambio relativo (%)		
Media ajustada (IC95%)	-65,85 (-72,05; -58,28)	-7,88 (-27,94; 17,77)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	-62,93 (-73,03; -49,06) p<0,001	
<b>Oligosacáridos séricos semana 26</b>		
Cambio absoluto (µmol/l)		
Media ajustada (IC95%)	-4,30 (-5,04; -3,55)	-0,47 (-1,38; 0,45)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	-3,83 (-5,01; -2,65) p<0,001	
<b>Oligosacáridos séricos semana 52</b>		
Cambio relativo (%)		
Media ajustada (IC95%)	-77,60 (-81,58; -72,76)	24,14 (-40,31; -3,59)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	-70,47 (-78,35; -59,72) p<0,001	
<b>Oligosacáridos séricos semana 52</b>		
Cambio absoluto (µmol/l)		
Media ajustada (IC95%)	-5,11 (-5,66; -4,56)	-1,61 (-2,28; -0,94)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	-3,50 (-4,37; -2,62) p<0,001	
<b>3MSCT semana 26</b>		
Cambio relativo (%)		
Media ajustada (IC95%)	-0,93 (-7,17; 5,72)	-3,78 (-11,15; 4,19)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	2,96 (-7,12; 14,14) p=0,562	
<b>3MSCT semana 26</b>		
Cambio absoluto (pasos/minuto)		
Media ajustada (IC95%)	0,11 (-2,79; 3,01)	-1,86 (-5,42; 1,70)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	1,97 (-2,64; 6,59) p=0,384	
<b>3MSCT semana 52</b>		
Cambio relativo (%)		
Media ajustada (IC95%)	-1,07 (-9,05; 7,61)	-3,97 (-13,38; 6,47)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	3,01 (-9,86; 17,72) p=0,648	
<b>3MSCT semana 52</b>		
Cambio absoluto (pasos/minuto)		
Media ajustada (IC95%)	0,46 (-3,58; 4,50)	-2,16 (-7,12; 2,80)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	2,62 (-3,81; 9,05) p=0,406	

**Tabla 3. Resultados secundarios estudio rhLAMAN-05.**

	Velmanasa (n=15)	Placebo (n=10)
<b>6MWT semana 52</b>		
Cambio relativo (%)		
Media ajustada (IC95%)	0,64 (-4,74; 6,32)	-1,20 (-7,63; 5,68)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	1,86 (-6,63; 11,12) p = 0,664	
<b>6MWT semana 52</b>		
Cambio absoluto (metros)		
Media ajustada (IC95%)	3,74 (-20,32; 27,80)	-3,61 (-33,10; 25,87)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	7,35 (-30,76; 45,46) P = 0,692	
<b>CVF semana 52</b>		
Cambio relativo (%)		
Media ajustada (IC95%)	10,11 (-1,31; 19,67)	1,58 (-9,48; -13,99)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	8,40 (-6,06; 25,08) P = 0,269	
<b>CVF semana 52</b>		
Cambio absoluto (%)		
Media ajustada (IC95%)	8,21 (1,79; 14,63)	2,30 (-6,19; 10,79)
Diferencia ajustada vs. placebo (IC95%)	5,91 (-4,78; 16,60) p = 0,278	

Los cambios en las variables secundarias prioritarias en el análisis post-hoc por grupos de edad fueron mejores entre los menores de 18 años.

Posteriormente se llevó a cabo el estudio rhLAMAN-10 en un solo centro, sin comparador, para evaluar la eficacia a largo plazo de velmanasa en pacientes que habían participado en estudios previos de fase 1, 2 o 3. Esto supuso obtener datos de eficacia de hasta 4,5 años para algunos pacientes. Los pacientes recibieron 1 mg/kg/semana de velmanasa. Tanto los objetivos como la variable co-primaria fueron los mismos que en el estudio pivotal.

Los resultados de este estudio aportan información sobre eficacia a 4 años en nueve pacientes.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 17,1 años.

Los resultados de la variable co-primaria obtenidos fueron los expuestos en la siguiente tabla (tabla 4).

**Tabla 4. Resultados estudio rhLAMAN-10**

	Oligosacáridos séricos	Basal	Última observación		
			Valor actual	Cambio vs. basal	
				Absoluto	%
	n		33		
Overall	Media	6,90	2,31	-4,59	-62,76
	Mediana (min, max)	7,00 (2,30; 15,0)	1,70 (0,50; 12,50)	-5,00 (-13,3; 4,40)	-75,00 (-91,8; 54,3)
	p valor			<0,001	<0,001

	3MSCT	Basal	Última observación		
			Valor actual	Cambio vs. basal	
				Absoluto	%
	n		33		
Overall	Media	53,60	59,98	6,38	13,77
	Mediana (min, max)	55,00 (16,67; 83,33)	60,67 (31,33; 99,67)	5,67 (-14,00; 36,67)	12,14 (-30,88; 100,00)
	p valor			0,001	0,004

Con el fin de evaluar la relevancia clínica de los resultados se desarrolló un modelo para identificar los dominios clínicos afectados principalmente por la enfermedad y que potencialmente responderían a la terapia de reemplazo enzimático. Con ello se definió una diferencia mínima clínicamente relevante. Las variables se agruparon en tres dominios, farmacodinámico (niveles séricos de oligosacáridos), funcional (3MSCT, 6MWT y CVF) y calidad de vida. Dichas diferencias no estaban definidas para la enfermedad, por esto el laboratorio se basó en la literatura científica disponible. Se definieron de la siguiente forma:

Dominio	Criterio	Descripción
Farmacodinámico	Oligosacáridos	Último valor nivel sérico $\leq 4 \mu\text{mol/l}$
Funcional	3MSCT	3MSCT cambio absoluto $\geq 7$ pasos/min
	6MWT	6MWT cambio absoluto $\geq 30$ m
	CVF (%)	FVC (%) cambio absoluto $\geq 10\%$
Calidad vida	CHAQ-DI	CHAQ-DI cambio absoluto $\leq -0,130$
	CHAQ-VAS	CHAQ-VAS cambio absoluto $\leq -0,246$

Los resultados de dicho análisis en el estudio rhLAMAN-05 mostraron posibles diferencias entre los dos brazos tras 12 meses de tratamiento, si bien no se llevó a cabo un análisis estadístico. De esta forma se observó respuesta en el 87% y el 30% de los pacientes tratados con velmanasa y placebo, respectivamente en al menos dos dominios y en el 13% y 0% de los pacientes tratados con velmanasa y placebo, respectivamente para los tres dominios. En el estudio rhLAMAN-10 a los 12 meses el 79% de los pacientes mostraron una respuesta en al menos dos dominios y un 24% en los tres. Esto aumentó en la última observación con una respuesta en al menos dos dominios en un 88% de los pacientes y en un 45% en los tres.

Actualmente hay tres estudios en marcha rhLAMAN-7, rhLAMAN-9 y rhLAMAN-8. Los dos primeros evalúan la eficacia y la seguridad a largo plazo. El tercero evaluará la farmacocinética, eficacia y seguridad en niños <6 años de edad. Está previsto que finalicen en el 2020 aunque a fecha de publicación de este IPT, no se dispone de estos datos.

### Seguridad (8)

El perfil de seguridad se obtuvo de los pacientes incluidos en los estudios fase 2 y fase 3.

Se incluyeron un total de 33 pacientes para el análisis de la seguridad, de los cuales 19 eran <18 años y 14  $\geq 18$  años.

El 87,9% (n=29) de los pacientes presentaron algún evento adverso. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron, aumento de peso (18%), reacciones relacionadas con la perfusión (9%), diarrea (12%), cefalea (9%), aumento del apetito (6%) y dolor en las extremidades (6%).

#### Eventos adversos de especial interés

##### Relacionados con la perfusión

Son aquellas que ocurren durante o hasta dos horas después de la perfusión. Se comunicaron en 3/33 pacientes (9%), todos ellos pediátricos. Incluyeron hipersensibilidad, náuseas, vómitos,

escalofríos, sensación de calor, malestar, urticaria, reacción anafiláctica e hiperhidrosis. Todos fueron leves o moderados y los pacientes se recuperaron.

#### *Insuficiencia renal aguda*

En los estudios hubo un paciente que desarrolló insuficiencia renal aguda posiblemente relacionada con el tratamiento con velmansa. El grado fue moderado, llevó a la suspensión del tratamiento y se resolvió a los tres meses. Debido a que el paciente estaba en tratamiento con 600 mg/bid de ibuprofeno se ha postulado la potencial contribución al desarrollo del fallo renal agudo.

Este evento fue considerado grave.

#### *Pérdida de conciencia*

Durante el desarrollo clínico hubo un caso de un paciente de 14 años con pérdida de conciencia relacionada con el tratamiento. Ocurrió tras 14 meses del inicio del tratamiento y aproximadamente unos 8 días desde la última dosis. El paciente fue llevado al hospital y tratado con suero glucosalino y tras seis horas de observación fue dado de alta y continuó en el estudio recibiendo la misma dosis previa al evento.

Este evento fue considerado grave.

#### *Hipersensibilidad*

Se observaron 9 casos de hipersensibilidad en 4 pacientes durante el desarrollo clínico. Ninguna fue considerada grave.

#### *Inmunogenicidad*

En relación al desarrollo de anticuerpos IgG, 8 de 33 pacientes incluidos en el desarrollo clínico presentaron títulos positivos (>1,4U/ml) frente a velmansa alfa. No hubo correlación entre dichos títulos y una reducción en la eficacia ni con las reacciones de hipersensibilidad.

#### Seguridad en poblaciones especiales

No se ha evaluado la seguridad en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ni en pacientes con insuficiencia cardíaca.

No hay datos en pacientes de edad avanzada, si bien no se han descrito casos en pacientes mayores de 41 años.

Debido que los pacientes de 0 a 6 años no se incluyeron en los estudios no hay información de este grupo de población.

## **DISCUSIÓN**

Velmansa alfa está indicado como terapia de reemplazo enzimático para el tratamiento de las manifestaciones no neurológicas en pacientes con alfa-manosidosis leve a moderada (6).

En el estudio pivotal se midieron dos tipos de variables, la disminución de oligosacáridos en suero que estaría ligada al mecanismo de acción enzimático, y variables ligadas a la funcionalidad del paciente como 3MSCT, 6MWT y CVF.

El fármaco solo mostró diferencias significativas con respecto a placebo en la disminución de oligosacáridos sanguíneos con una diferencia ajustada frente a placebo de -3,50 (IC95%: -4,37; -2,62 p<0,001) (8). No se mostraron diferencias en la covariable primaria funcional (test 3MSCT, la diferencia ajustada frente a placebo fue de 2,62 pasos/minuto (IC95%: -3,81; 9,05, p=0,406), mostrándose una mejora numérica pero no estadísticamente significativa) (6), ni en las dos variables secundarias prioritarias (test MWT y CVF), también funcionales. Por lo tanto la eficacia del fármaco fue demostrada con una reducción significativa en el nivel de oligosacáridos plasmáticos, y una tendencia a la mejora en la otra variable primaria y al menos 1 de las 2 variables secundarias prioritarias. Sin embargo, la mejora funcional resulta dudosa.

En el análisis de respondedores realizado post-hoc se observaron tanto en el estudio rhLAMAN-5 como en el rh-LAMAN-10 posibles diferencias entre los dos brazos, si bien al no haberse realizado un análisis estadístico de los datos el impacto de dichos resultados es cuestionable.

Actualmente el tratamiento de los pacientes con alfa-manosidosis se limita a tratamiento sintomático, así como a la profilaxis de las posibles complicaciones. En algunos casos graves se plantea trasplante de médula ósea o de células sanguíneas periféricas. Por lo tanto velmansa alfa es el primer tratamiento de reemplazo enzimático disponible para esta enfermedad.

Teniendo en cuenta lo anterior y según los resultados del estudio rhLAMAN-5, la actividad biológica de velmansa ha quedado demostrada con la disminución del nivel de oligosacáridos. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, este efecto es esperable. Cabe pensar que la disminución de los niveles de oligosacáridos mejoren a largo plazo la sintomatología de la enfermedad. Sin embargo las variables funcionales estudiadas no han demostrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo. Es importante considerar que la corta duración de los estudios puede haber favorecido el hecho de que dichas variables no muestren diferencias significativas con respecto a placebo. Actualmente hay dos estudios en marcha rhLAMAN-7, rh-LAMAN-9 que evaluarán la eficacia y la seguridad a largo plazo lo que podría aportar más información acerca de las variables funcionales..

Por otro lado las diferencias en estos tests consideradas clínicamente relevantes no estaban definidas previamente. Durante el procedimiento y en base a publicaciones se determinó que valores de dichas diferencias se considerarían clínicamente relevantes, pero sin que se hiciese un análisis estadístico de dichos resultados. Todo esto unido a la heterogeneidad fenotípica de la enfermedad dificulta definir el beneficio clínico de los resultados, aunque sí hay una tendencia a una mejora funcional, lo que apoyaría la actividad enzimática.

En el análisis por subgrupos realizado en el estudio rhLAMAN05, se muestra que velmansa parece tener una acción más positiva en cuanto a respuesta funcional en los pacientes menores de 18 años con respecto a los mayores de 18 años. Sin embargo, este análisis no fue preespecificado, tuvo un tamaño de muestra muy pequeño (en algunos subgrupos 5 pacientes) por lo que adolece de fiabilidad estadística. Esto haría pensar que ese grupo de pacientes (<18 años) se podría beneficiar más del tratamiento. Para este tipo de patologías el inicio precoz del tratamiento, antes de que se establezcan el daño, puede determinar un mayor beneficio. En el caso de velmansa actualmente no se tienen datos de niños de 0-6 años de edad, esto se estudiará postcomercialización en el estudio rhLAMAN-8 que evaluará la farmacocinética, eficacia y seguridad en niños <6 años de edad. En el caso de los adultos, sólo se dispone de datos hasta los 35 años, si bien es en pacientes con un estado físico apenas afectado. Serían necesarios más datos a largo plazo para poder confirmar el beneficio en parámetros funcionales y, de ser así, identificar qué pacientes obtendrían mayor beneficio ya que es probable que algunos no respondan por el daño irreversible producido por el tiempo de evolución de la enfermedad. Se ha de tener en cuenta que velmansa no modifica las complicaciones esqueléticas irreversibles.

Igualmente cabe destacar el hecho confirmado de que velmansa no atraviesa la barrera hematoencefálica lo que ha limitado la indicación sólo a los síntomas no neurológicos de la enfermedad.

En cuanto al perfil de seguridad parece aceptable. Si bien el 87,9% (n=29) de los pacientes presentaron algún evento adverso, la mayoría fueron leves o moderados y no relacionados con el fármaco. Los más relevantes fueron los relacionados con la perfusión que ocurrieron en el 9% de los pacientes y las reacciones de

hipersensibilidad (12%). Todos los casos fueron controlados con las medidas habituales. Además, hubo un caso de insuficiencia renal aguda y uno de pérdida de conciencia, estos dos últimos considerados graves.

Hubo un 24% (n=8) de pacientes con desarrollo de anticuerpos IgG anti-velmanasa alfa si bien no se relacionaron con disminución de la eficacia ni con la aparición de anafilaxia o de otras reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo en el caso de aparición de reacciones adversas relacionadas con la perfusión o falta de respuesta al tratamiento se deberán medir los niveles de anticuerpos. No obstante, dichos datos son limitados al tratarse de una enfermedad rara en la que sólo se han estudiado a 33 pacientes, provenientes principalmente del ensayo pivotal, durante 52 semanas. El registro de la enfermedad así como los estudios en marcha permitirán definir mejor la eficacia y el perfil de seguridad a largo plazo de este medicamento. Hasta el momento sólo ha habido 23 pacientes con datos a dos años y 9 con datos a cuatro años.

En este tipo de enfermedades se puede plantear la instauración del tratamiento lo antes posible con el fin de evitar que el daño se perpetúe. Sin embargo, para velmanasa alfa resulta difícil priorizar un grupo concreto de pacientes dada la falta de resultados robustos en las variables funcionales y el desconocimiento de si una intervención temprana podría frenar el deterioro a largo plazo. En el momento actual la eficacia se ha basado principalmente en el descenso estadísticamente significativo de los niveles de oligosacáridos, pero la mejoría en los parámetros funcionales no alcanza la significación estadística. Por todo esto expuesto anteriormente el beneficio clínico y funcional del tratamiento con velmanasa se ha de evaluar cuidadosamente y en caso de no obtener respuesta se deberá valorar la suspensión del mismo.

## CONCLUSIÓN

Velmanasa alfa es el primer tratamiento autorizado para la alfa-mannosidosis leve moderada sólo para los síntomas no neurológicos.

Los principales resultados de eficacia obtenidos frente a placebo en 33 pacientes mostraron descenso estadísticamente significativo de los niveles de oligosacáridos. Sin embargo no hubo diferencias significativas en las variables funcionales (3MSCT, 6MWT y CVF) al cabo de un año en estos pacientes, que presentaban una capacidad funcional conservada. Por el momento, no se ha comprobado si en una valoración a más largo plazo, o en pacientes con un mayor grado de deterioro físico, la reducción del acúmulo de oligosacáridos frenaría dicho deterioro causado por la enfermedad. Tampoco se conocen los efectos del tratamiento en otras manifestaciones patológicas de la enfermedad a nivel orgánico.

El perfil de seguridad es aceptable, destacando las reacciones asociadas a la perfusión y de hipersensibilidad.

Se carece de información de eficacia y seguridad a largo plazo. Velmanasa alfa ha sido designado como un medicamento huérfano y autorizado bajo circunstancias excepcionales sobre la base de un dossier de registro incompleto. Los datos deberán complementarse con evidencia generada durante la fase de post-comercialización. Actualmente hay dos estudios en marcha rhLAMAN-7, rh-LAMAN-9 que evaluarán la eficacia y la seguridad a largo plazo lo que podría aportar más información acerca de las variables funcionales. Está previsto que finalicen en el 2020 aunque a fecha de publicación de este IPT, no se dispone de estos datos.

Por tanto, nos encontramos ante un tratamiento cuya eficacia se basa en una mejora a nivel bioquímico. Se postula para pacientes con una enfermedad muy poco frecuente y con gran heterogeneidad fenotípica con muy diversos grados de afectación y que hasta ahora carece de tratamiento.

En cualquier caso, el beneficio clínico y funcional del tratamiento con velmanasa alfa se ha de evaluar y registrar cuidadosamente y, en caso de observarse ineffectividad del tratamiento, valorar su suspensión.

En el momento de la elaboración de este informe, la eficacia de velmanasa alfa no ha sido evaluada en menores de 6 años de edad, por lo que no es posible sacar conclusiones acerca del posible impacto del fármaco en esta población. Sin embargo, este grupo de población podría constituir uno de los de mayor beneficio clínico, si se consiguiese retrasar el deterioro. De hecho hay un estudio en marcha (rhLAMAN-8) que evaluará la farmacocinética, eficacia y seguridad en niños <6 años de edad que está previsto que finalice en el 2020.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para el medicamento LAMZEDE® (velmanasa alfa), indicado como tratamiento enzimático sustitutivo para controlar las manifestaciones no neurológicas de los pacientes con formas leves a moderadas de alfa-mannosidosis.*

## REFERENCIAS

1. Harnatz P et al. ERT with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. *Mol Genet Metab.* 2018;124(2):152-160.
2. Reid V. Inborn errors of metabolism: Classification. Disponible en: [www.UpToDate.com](http://www.UpToDate.com) (último acceso Abril 2018).
3. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008, July 23; 3:21.
4. Alfa-mannosidosis. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=ES&data\\_id=3&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseGroup=manosidosis&Disease\\_Disease\\_Search\\_diseaseType=Pat&Enfermedade\(s\)/grupo de enfermedades=Alfa-mannosidosis&title=Alfa-mannosidosis&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=3&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=manosidosis&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade(s)/grupo de enfermedades=Alfa-mannosidosis&title=Alfa-mannosidosis&search=Disease_Search_Simple) (último acceso Abril 2018).
5. Malm D, Nilssen O (2010) Alpha-Mannosidosis—GeneReviews—NCBI Bookshelf. University of Washington, Seattle.
6. Ficha técnica velmanasa alfa. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003922/WC500247289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003922/WC500247289.pdf)
7. Designación de huérfano disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human\\_orphan\\_000244.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000244.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b).
8. EPAR velmanasa alfa. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003922/WC500247291.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003922/WC500247291.pdf)



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Asociación Española de Mucopolisacaridosis y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.