

**АЛЬФА – МАННОЗИДОЗ:
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ В
ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ, МЕТОДЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ,
ВКЛЮЧАЯ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВЛИЯНИЕ
НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ**

Москва 2021

Информация о предлагаемом к включению заболевании

Альфа-маннозидоз – редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание.

Определение клинической формы необходимо для назначения лечения и отдаленного прогноза заболевания.

- Легкая форма. Клинически признаки проявляются после десяти лет, представлены в основном миопатией, медленным прогрессированием и отсутствием аномалий скелета (тип 1).
- Средняя форма. Клинические признаки проявляются до десяти лет, с миопатией, медленным прогрессированием и наличием аномалий скелета (тип 2).
- Тяжелая форма. С быстрым прогрессированием, ведущим к ранней смерти вследствие первичного поражения центральной нервной системы или инфекции (тип 3).

Альфа-маннозидоз снижает качество жизни как самих больных, так и лиц, осуществляющих уход.

В возрасте 41 года живы 72,3% больных (N = 111)

В настоящее время не выявлено пациентов старше 65 лет.

Основные причины смертности

- При тяжелой форме – прогрессирующее поражение ЦНС и бронхолегочные заболевания.
- При легкой и среднетяжелой формах – инфекционные заболевания, обусловленных характерным для детей с альфа-маннозидозом, иммунодефицитом.

Методы диагностики данного заболевания

В том числе определяющие выбор терапии заболевания

Лабораторные методы диагностики:

- Определение активности альфа-маннозидазы в пятнах высушенной крови возможно применять для селективного скрининга.
- Два основных метода - флуориметрическое определение активности ферментов и с помощью тандемной масс-спектрометрии
- Молекулярно-генетическое тестирование - выявление мутаций в гене MAN2B1.

Дополнительные инструментальные методы диагностики:

- Аудиометрия.
- Офтальмологическое обследование.
- Нейропсихологическое тестирование.
- Оценка скелета. Обычные рентгенограммы головы, колен (передне-задний вид), позвоночника (вид сбоку).
- Рентгеновская денситометрия.
- КТ головного мозга.

Патогенетические препараты для терапии альфа-маннозидоза

МНН	Торговое наименование	Регистрация РФ	Регистрация ЕС/США	Наличие в ЖНВЛП	Наличие в отечественных КР	Наличие в зарубежных КР	Опыт использования в РФ, чел. (дети)
Велманаз альфа	Ламзид	НЕТ	ДА/НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	2

Ламзид (велманаза-альфа): показания

Фармакологическое название	Велманаза альфа
Состав и лекарственная форма	Один флакон содержит 10 мг велманазы альфа. После разведения 1 мл раствора содержит 2 мг велманазы альфа (10 мг/5 мл). Порошок для приготовления раствора для инфузий.
Показание	“Ферментозаместительная терапия для лечения пациентов с альфа-маннозидозом легкой и умеренной степени без неврологических проявлений. См. разделы 4.4 и 5.1.”
Из раздела 4.4	“По мере накопления в органе-мишени поражение прогрессирует и более трудно поддается лечению, которое могло бы его устранить или уменьшить. Как и другая ферментозаместительная терапия, велманаза альфа не проникает через гематоэнцефалический барьер. Лечащий врач должен учитывать, что применение велманазы альфа не влияет на необратимые осложнения (т. е. скелетные деформации, множественный дизостоз, неврологические проявления и нарушение когнитивных функций).”
Из раздела 5.1	“Применение велманазы альфа в возрастной группе от 6 до 17 лет подтверждается данными клинических исследований среди детей (19 из 33 пациентов) и взрослых пациентов. Нет клинических данных о применении препарата у детей в возрасте до 6 лет.”

Клиническая эффективность ЛП Ламзид (велманаза-альфа)

- **Исследование безопасности и эффективности велманазы-альфа в программ клинических исследований (33 пациента в возрасте 6-35 лет [на момент первой инфузии])¹**
 - В том числе безопасность и эффективность при длительном применении
 - Продолжаются дополнительные исследования для дальнейшего изучения безопасности и эффективности велманазы-альфа
- **Цели этих исследований состояли в том, чтобы исследовать профиль безопасности велманазы-альфа и оценить влияние препарата на ключевые конечные точки касательно заболевания:**
 - Уровни олигосахаридов в сыворотке крови¹
 - Двигательная функция (включая количество ступеней, на которые пациент может подняться за 3 минуты [3MSCT] и как далеко пациент может пройти за 6 минут [6MWT])¹
 - Двигательные навыки (тест двигательных навыков Бруининк-Озерецкого, второе изд. [BOT-2])¹
 - Дыхательная функция (включая форсированную жизненную емкость легких)¹
 - Качество жизни¹
 - Показатели иммунологического профиля, такие как иммуноглобулин G в сыворотке крови (IgG)¹

1. Lund и соавторы J Inherit Metab Dis. 2018. <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0175-2>.

3MSCT, 3-минутный тест с подъемом по лестнице; 6MWT, 6-минутный тест с ходьбой.

Велманаза-альфа: Обзор клинических эффектов

- Данные свидетельствуют о том, что велманаза-альфа может замедлить прогрессирование заболевания¹
- Кроме того, при длительном лечении (до 48 месяцев) наблюдалось значительное улучшение (от исходного уровня) двигательной функции, качества жизни и легочной функции пациентов, а также снижение уровня олигосахаридов в сыворотке крови¹
- Наблюдалось стабильное значительное увеличение концентрации IgG в сыворотке крови, обращающее вспять клинически значимую гипогаммаглобулинемию¹

1. Lund AM, et al., Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41(6):1225-1233. doi: 10.1007/s10545-018-0175-2. Epub 2018 May 3.

Глобальные данные по эффективности ЛП Ламзид (велманаза-альфа)

- **Клиническая гетерогенность и редкость** альфа-маннозидоза ограничивает чувствительность мер по выявлению клинически значимых эффектов лечения^{1,2}
- Новый многофакторный анализ данных (ответа на лечение) объединяет суррогатные конечные точки и клинические проявления в клинические домены (области)^{1,2}
- Ответная реакция по ≥ 1 конечной точке считается положительной клинической реакцией в домене^{1, 2}

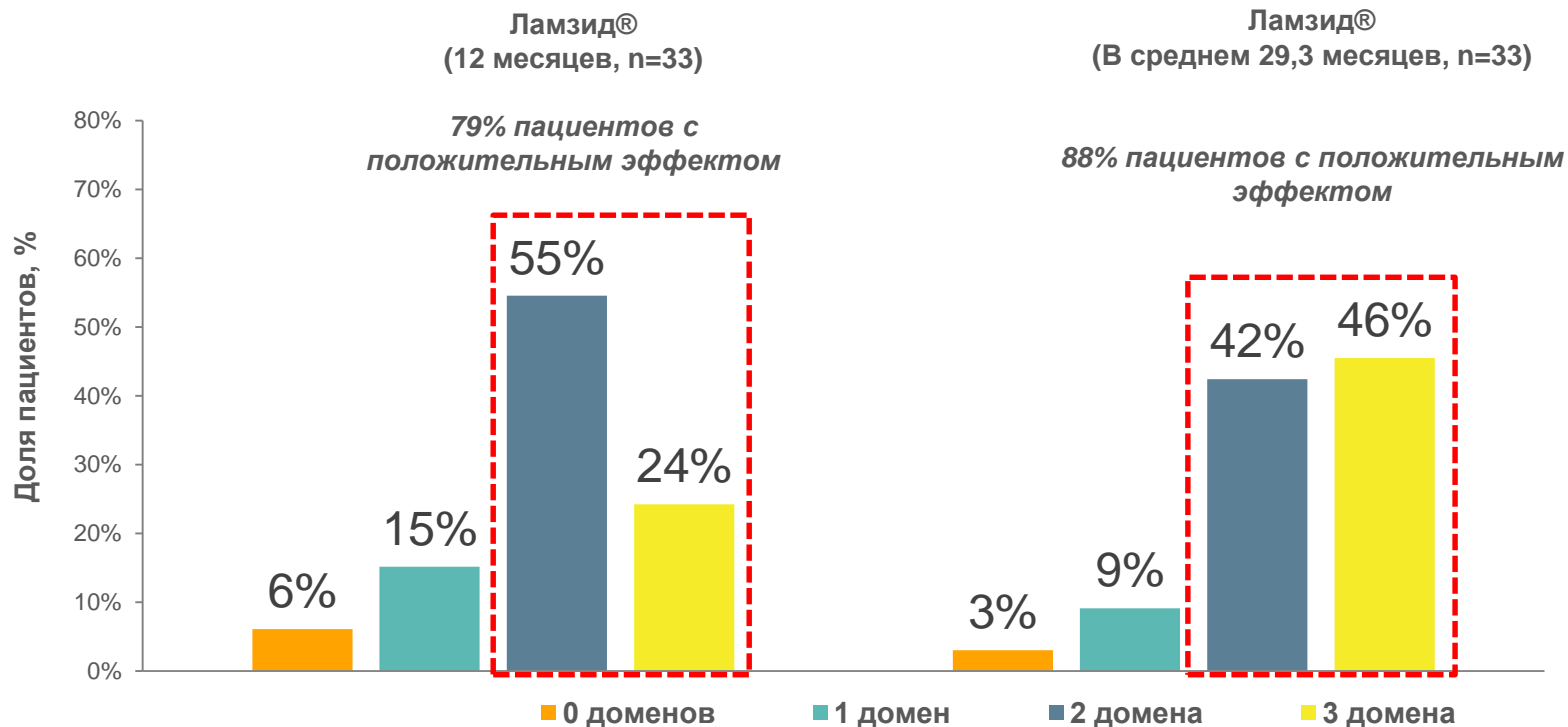


Глобальные данные по эффективности ЛП Ламзид (велманаза-альфа)

- Подтверждено преимущество более длительного применения препарата Ламзид (как минимум в 2 доменах) у 87,9% пациентов.

Домен	Критерий	Доля респондеров		
		rhLAMAN-05 study N=25 ^a		rhLAMAN-10 study N=33 ^b
		Плацебо 12 мес	Ламзид 12 мес	Ламзид last observation
Фармакодинамический ответ	Олигосахариды	20.0%	100%	91.0%
Функциональный ответ (3MSCT, 6MWT и FVC)	Комбинация	30.0%	60.0%	72.7%
Качество жизни (CHAQ-DI и CHAQ-VAS)	Комбинация	40.0%	40.0%	66.7%
Общий ответ	3 домена	0	13.3%	45.5%
	2 домена	30.0%	73.3%	42.4%
	1 домен	30.0%	13.3%	9.1%
	Нет ответа	40.0%	0	3.0%

Данные длительного наблюдения за пациентами, получавшими терапию препаратом Ламзид во всей группе пациентов с АМ.



Эффективность ЛП Ламзид (велманаза-альфа): ключевые моменты

- Многофакторный анализ данных совмещает различные конечные точки в отдельные домены, отражая эффективность лечения¹
- Велманаза-альфа показала клинически значимую эффективность¹
 - В ходе III фазы плацебо-контролируемого исследования и долгосрочном открытом наблюдении с полным анализом данных¹
- **Длительность лечения** влияет на увеличение количества пациентов, положительно отвечающих на терапию, улучшает качество жизни и уменьшает функциональные нарушения¹
 - Предпочтительно начинать лечение в детском возрасте¹
 - Взрослые пациенты достигли клинически значимых улучшений, несмотря на прогрессирующий характер заболевания¹

Длительность терапии, позволяющей оценить эффективность лечения: 1 год

- Трехминутный лестничный тест (ступеньки/мин)
- Тест шестиминутной ходьбы (метры)
- ФЖЭЛ (% от расчетного значения)

1. Lund AM, et al., Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41(6):1225-1233. doi: 10.1007/s10545-018-0175-2. Epub 2018 May 3. PMID: 29725868; PMCID: PMC6326957.
2. LAMZEDE EU Product information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lamzede#product-information-section>

- Назначение препарата имеет целесообразность, обусловленную значительным замедлением прогрессирования заболевания, снижением затратности реабилитации ребенка и возможностью его последующей социализации.
- Предполагаемая польза от применения препарата значительно превышает возможность развития побочных эффектов и осложнений.

Патогенетические препараты для терапии альфа-маннозидоза для включения в перечень препаратов, закупаемых для нужд фонда

МНН	Торговое наименование	Регистрация РФ	Регистрация ЕС/США	Наличие в ЖНВЛП	Наличие в отечественных КР	Наличие в зарубежных КР	Опыт использования в РФ, чел. (дети)
Велманаз альфа	Ламзид	НЕТ	ДА/НЕТ	НЕТ	НЕТ	ДА	2

Критерии назначения ЛП велманаза альфа

- Велманаза альфа назначается пациентам с подтвержденным диагнозом альфа-маннозидоз легкой и средней тяжести.
- Условия назначения: исходная активность альфа-маннозидазы менее 10%.

Данные для расчетов по стоимости лекарственной терапии

- Стоимость лекарственных препаратов за упаковку и на год лечения*

МНН	Регистрация в РФ	Стоимость упаковки, руб. (без НДС)	Стоимость упаковки, поданная для включения в ЖНВЛП, руб. (без НДС)	Кол-во упаковок на полный год лечения	Стоимость года лечения, руб. (без НДС)	Стоимость года, поданного для включения в ЖНВЛП, руб. (без НДС)
Велманаз альфа	НЕТ	141 701,26	-	260	36 842 327,6	-

Количество препарата зависит от массы тела ребенка, рассчитывается индивидуально и должно пересматриваться раз в год:

необходимой дозой препарата является 1 мг/кг раз в неделю, в/в.

При среднем весе ребенка 40-45 кг расчет препарата ведется из дозы 1 мг/кг раз в неделю, в/в. Для проведения 1 инфузии требуется 5 флакона в неделю (260 флаконов в год).

Дети, требующие патогенетического лечения препаратом велманаза альфа

9
пациентов

Дети, требующие лечения препаратом
велманаза альфа*
(НЕ зарегистрирован в РФ)

331 580 948,4 руб. на 12 мес.

Расчеты для препарата велманаза альфа сделаны с учетом цены, полученной от компании производителя

** Пациенты 2021-2022 года*