

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af velmanase alfa til behandling af alfa-mannosidose

Handelsnavn	Lamzede
Generisk navn	Velmanase alfa
Firma	Chiesi Farmaceutici S.p.A.
ATC-kode	A16AB15
Virkningsmekanisme	Rekombinant humant alfa-mannosidase (erstatning for og supplement til det naturlige alfa-mannosidaseenzym).
Administration/dosis	Intravenøs infusion 1 mg/kg kropsvægt én gang ugentligt.
EMA-indikation	Enzymerstatningsbehandling af ikkeneurologiske manifestationer hos patienter med mild til moderat alfa-mannosidose <i>(Enzyme replacement therapy for the treatment of non-neurological manifestations in patients with mild to moderate alpha mannosidosis).</i>
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	30. maj 2018 30. maj 2018 19798 1.0
Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe, se bilag 1	

Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, på baggrund af de foreliggende data, at velmanase alfa giver **ingen klinisk merværdi** til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose i sammenligning med placebo. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en aldersdifferentieret vurdering af klinisk merværdi af velmanase alfa.

Definition af klinisk merværdi:

Medicinrådet kategoriserer lægemidlets kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

Om Medicinrådet:

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Forkortelser

BOT-2:	Test af fin- og grovmotorik (<i>Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT™-2)</i>)
CHO:	<i>Chinese Hamster Ovary Cells</i>
CHMP:	Det Europæiske Lægemiddelagenturs komite for godkendelse af medicin til mennesker (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CI:	Konfidensinterval
db HL:	<i>Decibel hearing loss</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	Hazard Ratio
OR:	Odds Ratio
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
PTA:	<i>Pure Tone Audiometry</i>
RR:	Relativ Risiko
SD:	Standardafvigelse (<i>Standard deviation</i>)
3MST:	3-minutters trappegangtest (<i>3 minutes stairstep test</i>)
6MWT:	6-minutters gangtest (<i>6 minutes walking test</i>)

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund.....	5
3	Metode	7
4	Litteratursøgning	8
5	Databehandling	9
6	Klinisk merværdi	10
6.1	Konklusion klinisk spørgsmål.....	10
	<i>Hvad er den kliniske merværdi af velmanase alfa til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose?.</i>	10
6.1.1	Gennemgang af studier	10
6.1.2	Resultater og vurdering.....	13
6.1.3	Subgrupper	19
6.1.4	Længere opfølgingsdata fra integreret analyse	19
6.1.5	Evidensens kvalitet	20
7	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	21
8	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	21
9	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	22
10	Referencer	22
11	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	24
12	Bilag 2: GRADE-evidensprofiler	25
12.1	Cochrane Risk of Bias.....	25
12.2	GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af velmanase alfa	27

1 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af velmanase alfa til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til gældende standardbehandling (placebo). Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros, vurderer Medicinrådet, om velmanase alfa anbefales som mulig standardbehandling.

Vurderingsrapporten beror på den endelige ansøgning fra den ansøgende lægemiddelvirksomhed Chiesi Farmaceutici S.p.A.

2 Baggrund

Mild til moderat alfa-mannosidose

Alfa-mannosidose er en sjælden medfødt sygdom; man regner almindeligvis med, at der fødes et barn med alfa-mannosidose pr. 500.000 fødsler [1,2]. I Danmark kendes aktuelt til seks patienter diagnosticeret med sygdommen (ca. 500 på verdensplan), hvoraf tre patienter har sygdommen i en mild til moderat grad og derfor potentielt vil kunne behandles med velmanase alfa. Fagudvalget bemærker, at dette estimat er følsomt, f.eks. hvis en ny familie med flere patienter identificeres, og estimatet afspejler således et øjebliksbillede. Alfa-mannosidose hører til gruppen af lysosomale sygdomme. Fælles for de ca. 50 sygdomstyper er, at de skyldes genetiske defekter i de lysosomale enzymer, som skal nedbryde og recirkulere molekyler, hvilket medfører, at affaldsstoffer lagres i kroppens celler [1]. Alfa-mannosidose er specifikt forårsaget af nedsat α -mannosidaseaktivitet grundet mutationer i *MAN2B1*-genet lokaliseret på kromosom 19 (19 p13.2-q12). Svigt i enzymfunktionen medfører en gradvis ophobning af glykoproteiner (proteiner med sukkerkæder), hvilket fører til celledskader og -død og forårsager både fysiske og mentale skader [1]. Diagnose sker ved biokemiske markører, hvor bl.a. et unormalt højt sukkerindhold ses udskilt i urin, fund af alfa-mannosidaseaktivitet < 10 % i leukocytter og via genetisk udredning (fund af patogene mutationer i begge alleler af *MAN2B1*-genet) [1]. Det kliniske udtryk omfatter almindeligvis udviklingshæmning i varierende grad fra indlæringsproblemer til mental retardering, hørenedsættelse, grove ansigtstræk, skeletforandringer, muskuloskeletale symptomer, ophobning af væske i hjerne, uklare hornhinder, forstørret lever og milt samt perioder med psykose. Infektioner er hyppigt forekommende pga. udtalt immundefekt hos patienterne [1].

Sygdommen har varierende sværhedsgrad og er alvorligst, jo tidligere symptomerne viser sig. Symptomerne varierer fra en *svær* form hos nyfødte med skelet- og organforandringer med forventet levetid op til 10 år over *moderat* form med stagnerende psykomotorisk udvikling og tab af færdigheder til *mild* sygdom uden skeletforandringer, men med indlæringsvanskeligheder eller let mental retardering [2]. De kliniske manifestationer af alfa-mannosidose er dog et kontinuum, der i klinisk praksis bedst kan adskilles i en *svær* infantil type og en mildere juvenil type [1]. I forhold til symptomklassificeringen *svær/moderat/mild* vil de fleste patienter have sygdommen i en moderat sværhedsgrad, som diagnosticeres inden 10-årsalderen [2], hvortil fagudvalget bemærker, at de fleste patienter identificeres pga. taleproblemer og nedsat hørelse. Det er en variabel sygdom med hensyn til både sygdomsgrad og -progression dog med det fællestræk at des sværere sygdomsgrad des hurtigere progression. Sygdommens ofte alvorlige neurologiske og fysiologiske konsekvenser betyder, at patienterne ikke selv kan varetage daglige gøremål, og at alle patienter er afhængige af social støtte. Langtidsprognosen er præget af tiltagende kognitiv og fysisk forværring, der gør mange af patienterne afhængige af kørestol. Livskvaliteten påvirkes hos både patienter og pårørende. Forældre vil ofte have behov for professionel støtte til at tackle

praktiske såvel som følelsesmæssige konsekvenser ved at have et barn med alfa-mannosidose. Der kendes til meget få patienter > 60 år [1].

Nuværende behandling

Der er til dato ingen tilgængelig medicinsk behandling af alfa-mannosidose. Patienterne tilbydes "best supportive care" med det formål at øge livskvaliteten samt symptomlindre [1]. Grundet sygdommens vidtrækkende manifestationer er der behov for en højtspecialiseret og tværfaglig indsats.

Symptombehandlingen indebærer eksempelvis fysioterapi, dræn af øre, behandling af infektioner og hydrocephalus (ophobning af hjernevæske), socialpædagogisk intervention samt anskaffelse af hjælpemidler såsom kørestol og høreapparat. Målet for den tværfaglige indsats er at støtte og fremme barnets/den unges udvikling og funktion samt at give omgivelserne indsigt i og viden om handicappet, så de kan støtte bedst muligt. Det tværfaglige team består af bl.a. pædiatere, fysioterapeuter, ortopædkirurger, neurologer, immunologer og øjen- og ørelæger. Behandlingen vil variere med hensyn til funktionsbillede, almindelig helbredstilstand samt alder. Der er således ikke nogen standardbehandling. Allogen stamcelletransplantation, dvs. transplantation med donorstamceller er forsøgt; erfaringerne er i litteraturen alene rapporteret for et lille antal patienter med blandede resultater [1]. Mange forskellige forhold indgår i overvejselsen om transplantation herunder patient-, sygdom- og transplantationsspecifikke risikofaktorer. Transplantation har muligvis effekt på både neurologiske og ikkeneurologiske sygdomsmanifestationer. Behandlingen af patienter med alfa-mannosidose varetages på Rigshospitalets Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CMS), der har landsfunktion.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Velmanase alfa, det aktive stof i Lamzede, er en rekombinant form af humant alfa-mannosidase produceret i hamsterovarie-(CHO)-celler. Aminosyresekvensen for det monomere protein er identisk med det naturligt forekommende humane enzym, alfa-mannosidase. Velmanase alfa optages af celler hovedsageligt via mannose-6-fosfatreceptoren og lokaliseres i lysosomer, som udgør virkningsstedet. Velmanase alfa er udviklet som erstatning for og supplement til det naturlige alfa-mannosidaseenzym, der katalyserer den sekventielle nedbrydning i lysosomer af hybride og komplekse oligosakkarider med et højt mannoseindhold. Dette medfører, at mængden af akkumulerede glykoproteiner med et højt mannoseindhold, der anses som årsag til sygdommen, reduceres. Fagudvalget har noteret, at lægemidlet er godkendt til behandling af ikkeneurologiske manifestationer. I lighed med enzymsubstitutionsbehandling af andre lysosomale sygdomme forventer man ikke en effekt af lægemidlet på patienternes mentale retardering, da lægemidlet ikke passerer blodhjernebarrieren og derved ikke optages i centralnervesystemet. Velmanase alfa administreres intravenøst med konstant hastighed én gang om ugen i en dosis på 1 mg/kg kropsvægt. Velmanase alfa er pulver til opløsning i infusionsvæske. Velmanase alfa er det første medicinske behandlingstilbud til alfa-mannosidosepatienter. Lægemidlet har "orphan drug"-betegnelse ved EMA [3]. Behandling med velmanase alfa er i udgangspunktet livsvarig.

Markedsføringsgodkendelsen er den 3. april 2018 udstedt under "særlige vilkår" fremlagt af EMA, bl.a. på et biologisk rationale. Den europæiske Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) er, jf. EPAR'en, af den opfattelse, at "risk/benefit"-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af markedsføringstilladelse under særlige vilkår. Observationsperioden på et år anses af CHMP for ikke at være tilstrækkeligt til at karakterisere størrelsen af effekten ved behandling med velmanase alfa [10]. Godkendelsen under særlige vilkår medfører, at firmaet er forpligtet til at etablere et patientregister over patienter med alfa-mannosidose samt gennemføre et pædiatrisk studie af børn under 6 år ved behandling med velmanase alfa. Se nedenstående tabel indsat fra produktresuméet, som også viser de fastsatte tidsrammer [11].

Tabel fra det danske produktresumé, under punkt E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR [11].

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Med henblik på at indhente langtidsdata om virkning og sikkerhed ved behandling med Lamzede, og for at karakterisere hele alfa-mannosidose-populationen, herunder variabilitet af klinisk manifestation, progression og naturhistorie, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af et studie baseret på tilstrækkelige kildedata fra et patientregister med alfa-mannosidose.	Årlige rapporter skal indsendes som en del af den årlige genvurdering.
Pædiatrisk studie rhLAMAN-08. Et 24-måneders åbent, fase II-multicenterstudie, der undersøger sikkerheden og virkningen af gentagen behandling med velmanase alfa (rekombinant humant alfa-mannosidose) hos pædiatriske patienter under 6 år med alfa-mannosidose.	Endelig studierapport: November 2020

3 Metode

Medicinerådet har den 9. april 2018 modtaget den endelige ansøgning fra Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Medicinerådets sekretariat har kvalitetsvurderet ansøgningen. Ansøger har i hovedtræk anvendt og fulgt den præspecificerede metode jf. "Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af velmanase alfa til behandling af mild til moderat alfa-mannosidose", som blev godkendt i Medicinerådet den 22. februar 2018.

Ansøger har indsendt data fra et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase3-studie, som forløber over 52 uger (rhLAMAN-05). Ansøger har opgjort data for hele studiepopulationen samt opdelt på børn (0-11 år), unge (12-17 år) og voksne (18 år og op), som adspurgte i protokollen, da fagudvalget har en teoretisk formodning om, at tidlig behandling med lægemidlet har bedst effekt. rhLAMAN-05-studiet besvarer protokollen, hvorfor Medicinerådet har lagt data fra dette studie til grund for kategorisering af merværdi for de i protokollen angivne effektmål.

Ansøger har også rapporteret rhLAMAN-05-data på andre effektmål end de adspurgte samt udført post-hoc multi-domæne responderanalyser, som ikke er medtaget i vurderingen.

Ansøger har yderligere indsendt data fra et sammensat open-labelenkeltarmsbehandlingsstudie, med opfølgning frem til 48 måneder (rhLAMAN-10). Dette studie er *ikke* i overensstemmelse med det i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype. Foranlediget af

markedsføringstilladelsen under "særlige vilkår" har fagudvalget imidlertid orienteret sig i disse data for langtidsopfølgningen og kortfattet kommenteret herpå, men studiet ligger ikke til grund for vurdering af den samlede kliniske merværdi, som baseres på en tidshorisont på 12 måneder.

Ansøger har for begge studier, rhLAMAN-05 og rhLAMAN-10, også indsendt data opdelt for hhv. < 17- og ≥ 18-årige i tråd med EPAR'en; fagudvalget har af hensyn til de meget små patientantal ved en opdeling i tre aldersgrupper også orienteret sig i data for denne supplerende dikotome aldersopdeling.

Ansøger har på sekretariatets forespørgsel eftersendt et tillæg til den endelige ansøgning med beskrivelse af studiedesignet i rhLAMAN-05 og baselineværdier for effektmålet hørelse. I denne forbindelse har ansøger også sendt to videnskabelige artikler af hhv. rhLAMAN-05 og -10. På tidspunktet for udarbejdelse af vurderingsrapporten var begge artikler accepteret til publikation men endnu ikke offentlig tilgængelige.

Medicinerådet har desuden konsulteret studieregistreringen på *European Clinical Trials Database* (EUDRACT No.: 2012-000979-17) samt EPAR'en ved udarbejdelse af vurderingsrapporten [10].

Fagudvalget bemærker, at der ved vurderingen af øvrige data end de adspurgte i protokollen er en risiko for selektiv rapportering ("*cherry picking*") fra firmaets side ved præsentation af data i den endelige ansøgning.

4 Litteratursøgning

Ansøger har søgt og udvalgt litteratur som beskrevet i protokollen. De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, er dokumenteret separat for hver af de to databaser MEDLINE og CENTRAL.

Den samlede udvælgelsesproces er ikke fuldt gennemskuelig, idet en eksklusionsliste af fuldtekstartikler med begrundelse ikke fremgår i den endelige ansøgning, og det indsendte PRISMA-flowdiagram ikke er sammenstemmende med de to litteratursøgninger. Medicinerådets sekretariat vurderer dog ikke, at det har påvirket den endelige inklusion af studier og har ikke fundet det nødvendigt at supplere ansøgers litteratursøgning. Dette beror på, at litteratursøgningen ikke giver anledning til inklusion af publicerede studier.

Følgende to studier, som ligger til grund for lægemiddelregistreringen, er inkluderet i ansøgers endelige ansøgning og i Medicinerådets vurderingsrapport:

- rhLAMAN-05: klinisk hovedstudie anvendt til besvarelse af Medicinerådets kliniske spørgsmål for vurdering af den kliniske merværdi (Borgwardt 2018) [12].
- rhLAMAN-10: opfølgingsstudie inddraget til perspektivering og belysning af langtidseffekt (Lund 2018) [13].

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som "kritiske", "vigtige" og "mindre vigtige". I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest, og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis per effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen per effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne "mindste klinisk relevante forskel". Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

5 Databehandling

Ansøger har i den endelige ansøgning præsenteret en sammenlignende analyse mellem velmanase alfa og komparator (placebo) på alle effektmål. De anvendte analysemetoder med justeringer for baselineværdier og alder er i overensstemmelse med statistiske standarder. Medicinrådet har fundet det nødvendigt at supplere med følgende to beregninger:

- For at vurdere om den mindste klinisk relevante forskel for effektmålet livskvalitet (der i protokollen er defineret som 0,5 af standardafvigelsen, SD, af baselinemålingen) er opnået, har sekretariatet udregnet en forskel i SD baseret på SD i behandlingsgruppen (velmanase alfa) og komparatorgruppen (placebo).
- For at anskue bivirkningsprofilen har sekretariat udregnet den procentvise andel af patienter med hhv. uønskede hændelser og alvorlige bivirkninger på baggrund af de angivne tal i den endelige ansøgning.

Fagudvalget har i protokollen haft en teoretisk formodning om, at tidlig behandling med lægemidlet måtte give bedst effekt, hvorfor fagudvalget har ønsket at se data for hele studiepopulationen samt "opdelt på børn (0-11 år), unge (12-17 år) og voksne (18 år og op) eller anden tilsvarende aldersinddeling, som tager højde for de tre grupperinger", jf. formulering i protokollen. Da der som forventet ved aldersinddelingen er tale om meget få patienter i hver aldersgruppe, hhv. 6, 6 og 13 patienter fordelt på både behandling og placebo, er tallene derfor behæftet med væsentlig statistisk usikkerhed. Der bør derfor udvises stor forsigtighed med tolkningen af disse deskriptive data.

6 Klinisk merværdi

6.1 Konklusion klinisk spørgsmål

Hvad er den kliniske merværdi af velmanase alfa til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose?

Medicinerådet vurderer på baggrund af de foreliggende data at velmanase alfa til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose giver **ingen klinisk merværdi** (lav evidenskvalitet).

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en aldersdifferentieret vurdering af klinisk merværdi af velmanase alfa.

6.1.1 Gennemgang af studier

Karakteristika

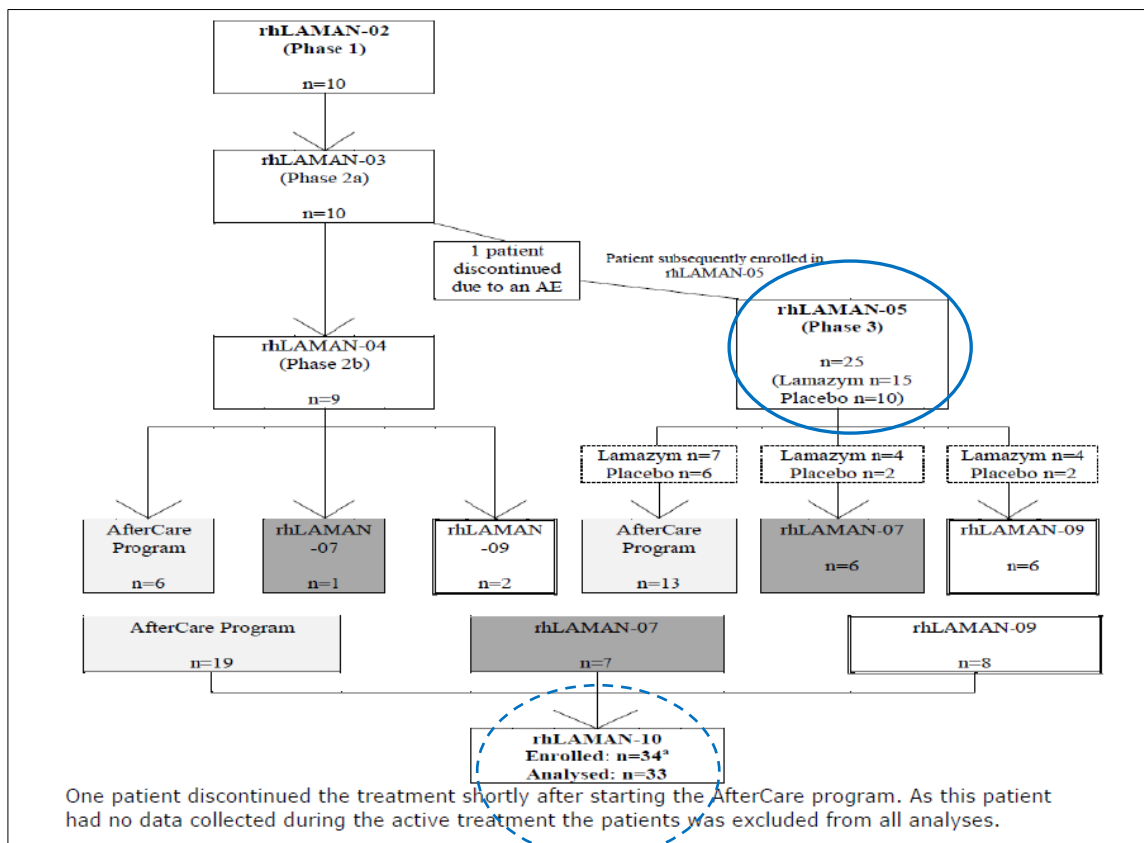
rhLAMAN-05 (studie anvendt til vurdering af klinisk merværdi)

rhLAMAN-05 er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie med en opfølgningstid på 52 uger. 25 patienter med mild til moderat alfa-mannosidose, i alderen 6-35 år ved påbegyndelse af behandling, indgik i studiet. Patienterne blev randomiseret 3:2 til at modtage hhv. behandling med velmanase alfa ved en dosis på 1 mg per kg kropsvægt givet ugentligt som en intravenøs infusion eller placebo. I begge studiearme blev der givet minimum 49 og maksimalt 55 infusioner til hver patient. Randomiseringen i et 3:2 forhold foregik via aldersstratificering.

Studiets primære endepunkter var reduktion af oligosakkarider i serum og 3-minutters trappegangtest (3-minute stair climbing test, 3MSCT). Endepunkter inkluderer herudover funktionalitet herunder lungefunktion, motorik, hørelse, immunologi, kognition samt livskvalitet (jf. EUDRACT protokol, No.: 2012-000979-17).

rhLAMAN-10 (studie anvendt til perspektivering, se punkt 6.1.4)

Den langvarige virkning og sikkerhed af velmanase alfa blev undersøgt i et ikkekontrolleret, åbent, fase 3-studie, rhLAMAN-10. 33 personer (19 pædiatriske og 14 voksne), som tidligere havde deltaget i studier med velmanase alfa herunder fase I og II studier og *compassionate use*-program, indgik i opfølgingsstudiet. En database blev dannet ved at 'poole' kumulative data fra alle registreringsstudierne. Studiets primære endepunkter var identiske med rhLAMAN-05, dvs. reduktion af oligosakkarider i serum og 3-minutters trappegangtest. Alle patienter, der indgik i analyserne, havde modtaget velmanase alfa i ≥ 12 mdr. Patienter fra den aktive behandlingsgruppe af rhLAMAN-05 har maksimalt modtaget 36 måneders behandling, mens patienter fra placebogruppen af rhLAMAN-05 vil have modtaget velmanase alfa i relativt kortere tidsperioder (via rhLAMAN-07, rhLAMAN-09 eller et *compassionate use*-program) forud for inklusion i det integrerede rhLAMAN-10-datasæt. Patienter, der indgik i *compassionate use*-program, er ikke med i studieopgørelsen af bivirkninger. Nedenstående figur illustrerer relationen mellem de forskellige kliniske registreringsstudier og den samlede rhLAMAN-10-opgørelse.



Figur fra EPAR, Figur 10: Patient Disposition by Parental Study and by Current Trial at Time of Enrolment in rhLAMAN-10 [10].

Population

rhLAMAN-05 (studie anvendt til vurdering af klinisk merværdi)

Patienter inkluderet i rhLAMAN-05 var 12 pædiatriske patienter i aldersintervallet 6 til 17 år (gennemsnit: 10,9 år) og 13 voksne patienter i aldersintervallet 18 til 35 år (gennemsnit: 24,6 år). Alle patienter, undtagen én, var behandlingsnaive med hensyn til velmanase alfa (se ovenstående figur). I alt 15 patienter (7 pædiatriske og 8 voksne) fik aktiv behandling med velmanase alfa, og 10 patienter fik placebo (5 pædiatriske og 5 voksne). Patienter blev diagnosticeret baseret på alfa-mannosidase-aktivitet < 10 % af normal aktivitet i leukocytter. Patienter med den sværeste fænotype med hurtig progression (med en forværring inden for et år og involvering af centralnervesystemet) blev ekskluderet. Baseret på dette eksklusionskriterie indgik patienter med mild til moderat sygdom, der præsenterede heterogen sværhedsgrad, men var i stand til at udføre udholdenhedstests, og med anselig variabilitet af kliniske manifestationer og alder for sygdomsdebut [11]. Eksklusionskriterier indbefattede desuden: alfa-mannosidase-aktivitet $\geq 10\%$; hvis patienten ikke er i stand til at gå selv uden støtte; anden kromosomal abnormalitet eller syndrom, der påvirker psykomotorisk udvikling; historie af stamcelle transplantation; sygdom i det renale, hepatiske, kardiovaskulære, pulmonale eller anden sygdom/symptomer herunder større planlagt kirurgi, der jf. investigator kunne forhindre patienten i at deltage i studiet; enhver psykotisk tilstand også ved aftagen; graviditet og amning; deltagelse i andre lægemiddelforsøg herunder velmanase alfa-forsøg de sidste 3 mdr.; patienter, der jf. investigator ikke kunne give samtykke, eller som ikke har værgemål; patienter med Immunoglobulin E (IgE) > 800 IU/ml; kendt allergi overfor lægemidlet og dets hjælpestoffer (jf. appendiks i endelig ansøgning). Baselinekarakteristika på patienter, som indgik i studierne, kan ses i efterfølgende tabel.

rhLAMAN-10 (studie anvendt til perspektivering, se punkt 6.1.4)

Patienter inkluderet i rhLAMAN-10 var 19 pædiatriske patienter i aldersintervallet 6 til 17 år (gennemsnit: 11,6 år) og 14 voksne i aldersintervallet 18 til 35 år (gennemsnit: 24,6 år). Der laves en integreret database og analyse (såkaldt "integrated analyse"), hvor patienterne fra alle tidligere registreringsstudier herunder fase I og II samt compassionate use-programmer kan medtages, dvs. LAMAN 02, -03, -04, -05 compassionate use program samt rhLAMAN-07 eller -09, som foregik i Frankrig, Polen og Norge i stedet for compassionate use program [11]. Inklusionskriterier indbefattede, at patienten stadig skulle modtage ugentlig behandling med velmanase alfa i henhold til set-up i det pågældende forsøgsprogram. 9 placebo patienter fra rhLAMAN-05-studiet indgik ved baseline, 7 af patienterne indgik stadig ved 12 mdr. Gennemsnitlig eksponerings/behandlingsstid med velmanase alfa var 29,3 (15,2) mdr. Ved 48 mdrs. opfølgning er der data på 9 ud af 33 patienter (27,3 %). Alle 9 patienter var under 18 år (jf. tabel 31 i EPAR [10]). Eksklusionskriterier indbefattede: historie af stamcelletransplantation, sygdom i det renale, hepatiske, kardiovaskulære, pulmonale eller anden sygdom, der jf. investigator kunne forhindre patienten i at deltage i studiet; graviditet og amning; deltagelse i andre kliniske studieprogrammer samt pausering fra behandling med velmanase alfa på to sammenhængende uger den forgangne måned (jf. appendiks i endelig ansøgning).

Tabel over baselinepatientkarakteristika

Patientkarakteristika ved baseline	rhLAMAN-05* (n=25) RCT, 12 mdrs. follow-up		rhLAMAN-10 (n=33) open label, 29,3 (± 15,3) mdrs. follow-up
	Behandlingsarm <i>Velmanase alfa</i>	Komparatorarm <i>Placebo</i>	
Antal patienter	15	10	33
Alder, år (middelværdi)			17,1 (7,8) ^c
6-11 år (antal)	4	2	9
12-17 år (antal)	3	3	10
> 17 år (antal)	8	5	14
Etnicitet, andel hvide	100 %	100 %	100 %
Køn, andel mænd	60 %	50 %	60,6 %
Vægt, kg (middelværdi, (SD))	60,2 (21,5)	64,2 (12,2)	58,8 (18,6)
Højde, meter (middelværdi, (SD))	1,51 (0,19)	1,61 (0,14)	1,53 (0,18)
BMI, kg/m ² (middelværdi, (SD))	25,1 (4,9)	24,7 (2,7)	24,3 (4,3)
6MWT, meter (middelværdi, (SD))	460 (72,3)	466 (140)	467 (90)
3MSCT, trin/minut (middelværdi, (SD))	52,9 (11,2)	55,5 (16)	53,6 (12,5)
BOT-2 total, point (middelværdi, (SD))	94,9 (41,7)	109,2 (51,8)	107 (47,6)
EQ-5D index, score (middelværdi, (SD))	0,61 (0,19)	0,61 (0,18)	0,62 (0,17) ^a
Hørelse PTA (middelværdi, (SD))			
Air conduction right ear	65,3 (16,4)	60,8 (16,6)	n/a ^b
Air conduction left ear	64,8 (16,1)	60 (18,5)	n/a ^b
Bone conduction best ear	54,5 (11,3)	51,8 (11)	n/a ^b

Vurderingen af den kliniske merværdi per effektmål beror alene på studiet rhLAMAN-05. rhLAMAN-10-studiet er inddraget til diskussion af langtidsopfølgning ved behandling med velmanase alfa. *Studiet er foretaget i Danmark med patienter fra følgende lande: Spanien (n=3), Sverige (n=1), Belgien (n=1), Danmark (n=4), Frankrig (n=6) og Tyskland (n=8). ^a n=24 patienter med EQ-5D livskvalitetsmåling. ^b Baselineværdier for hørelse er ikke rapporteret for rhLAMAN-10 i den endelige ansøgning. ^c Alder er angivet jf. tidspunkt for første behandling med velmanase alfa. Seks patienter er siden overgået fra pædiatrisk < 18 år til voksengruppe ≥ 18 år.

Fagudvalget finder ikke grund til at tro, at studiepopulationerne er forskellige fra den danske gruppe af patienter med alfa-mannosidose, men bemærker, at fordelingen af patienter med hensyn til, om de har alfa-mannosidose i mild eller moderat grad, ikke er oplyst.

6.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som vigtige, følger nedenfor. Som beskrevet i protokollen finder fagudvalget ikke, at der er klinisk belæg for, at enkelte af de valgte effektmål bør vægte tungere (dvs. som kritiske effektmål) i forhold til betydningen for den vurdering, der skal foretages.

Alle effektmål, som blev defineret i protokollen, med undtagelse af bivirkninger, er kontinuerlige. Da det ikke er muligt at udregne relative forskelle baseret på ændring i effekt på kontinuert skala, angives resultaterne derfor alene som absolutte forskelle. Fordi patientgrupperne er små, er resultaterne behæftet med anelig usikkerhed. Dette afspejles for alle effektmål ved meget brede konfidensintervaller omkring de opgjorte effektestimater oftest indeholdende værdien nul, hvilket statistisk indikerer ingen forskel mellem grupper.

For alle effektmål, på nær EQ-5D og bivirkninger, er resultaterne angivet som den absolutte forskel mellem gennemsnittet af de relative ændringer fra baseline justeret for alder og baselineværdi.

3 minutters trappegangtest (vigtig)

3-minutters trappegangtest afspejler, ligesom 6MWT, mobilitet. Fagudvalget finder, at 3MST derudover kan afspejle patienternes lungefunktion. Testen måler antal gået trin i løbet af tre minutter og opgøres som trin pr. minut. Testen gentages to gange, og der tages det bedste resultat.

Vurdering af klinisk merværdi: 3-minutters trappegangstest (3MST)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinerådets vurdering (forskel i procentvis ændring fra baseline (95 % CI))
Absolutte forskelle	Absolut forskel på 10 % ift. komparator	3,01 % (-9,86;17,72)
Relative forskelle	Ikke muligt at udregne relative forskelle baseret på ændring i kontinuerlige effektmål	
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder det i protokollen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinerådets vurdering.

I gennemsnit gik gruppen, der modtog behandling med velmanase alfa, 0,46 flere trin per minut, mens placebogruppen gik 2,16 trin færre per minut efter 12 måneder. Det justerede gennemsnit af den relative ændring fra baseline var hhv. -1,07 % og -3,97 % for patienter behandlet med hhv. velmanase alfa og placebo. Den procentvise forskel fra baseline mellem de to grupper er justeret i gennemsnit 3,01 % (95 % CI -9,86;17,72), hvilket betyder, at den mindste klinisk relevante forskel på 10 % ikke opnås. Ligesom for 6MWT er konfidensintervallerne brede og indeholder 0, hvorfor fagudvalget finder, at det er tvivlsomt, om velmanase alfa har en effekt på trappegangsevnen sammenlignet med placebobehandling.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at data ikke kan dokumentere en klinisk merværdi mellem velmanase alfa og placebo, hvad angår 3MST, hvorfor dette primære studieendepunkt kategoriseres som: **ingen klinisk merværdi**.

6 minutters gangtest (vigtig)

6 minutters gangtest er en standardiseret test, der måler, hvor langt en patient kan gå på seks minutter. Gangtesten afspejler patientens mobilitet samt overordnede funktionsniveau. Gangdistancen vil afhænge af bl.a. lungefunktion, skeletdeformiteter, muskuloskeletale symptomer, synsevne og gangbesvær, som alt sammen har betydning for patientens mulighed for daglig færden. Testen gentages to gange, og der tages det bedste resultat. Testen opgøres i antal gået meter.

Vurdering af klinisk merværdi: 6-minutters gangtest (6MWT)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering (forskel i procentvis ændring fra baseline (95 % CI))
Absolutte forskelle	Absolut forskel på 10 % ift. komparator	1,86 % (-6,63;11,12)
Relative forskelle	Ikke muligt at udregne relative forskelle baseret på ændring i kontinuerlige effektmål	
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder det i protokollen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

I gennemsnit gik gruppen, der modtog behandling med velmanase alfa, 3,74 meter længere, mens placebogruppen gik 3,61 meter kortere på 6MW-testen efter 12 måneder. Det justerede gennemsnit af den relative ændring fra baseline var hhv. 0,64 % og -1,20 % for patienter behandlet med velmanase alfa og placebo. Den procentvise forskel fra baseline mellem de to grupper er 1,86 % (95 % CI -6,63;11,12), hvilket betyder, at den mindste klinisk relevante forskel på 10 % ikke opnås. Konfidensintervallerne er desuden brede og indeholder 0, hvilket understreger usikkerheden om, hvorvidt velmanase alfa forbedrer gangevnen i 6MW-testen sammenlignet med placebobehandling.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at data ikke kan dokumentere en klinisk merværdi mellem velmanase alfa og placebo, hvad angår 6MWT, hvorfor effektmålet kategoriseres som: **ingen klinisk merværdi**.

BOT-2 test Total (vigtig)

BOT-2 (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, 2nd edition) er en standardiseret test, der afspejler fin- og grovmotoriske evner, udviklet til patienter i alderen 4-21 år [7]. Testen undersøger grovmotoriske færdigheder som at hoppe og løbe, boldfærdigheder, balance, styrke og koordinering samt finmotoriske færdigheder som præcision, tegning og skrivning. Patienterne testes i otte forskellige delprøver, som tilsammen udgør fire forskellige sammensatte måleenheder af testen ("fine manual control", "manual coordination", "body coordination", "strength and agility").

Fagudvalget har præspecificeret, at resultater for BOT-2-testen skal opgøres som den totale score; hvilket tilrådes, da den samlede score er den mest omfattende og pålidelige måling af patientens motoriske færdigheder [7]. Firmaet har i den endelige ansøgning angivet, at de ikke har evalueret og opsamlet data for det domæne, der vedrører ”styrke” (”strength”) pga. patientpopulationens karakteristika. Fagudvalget har accepteret at benytte den modificerede totale score af de resterende tre domæner.

Vurdering af klinisk merværdi: BOT-2-test total

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering (forskul i procentvis ændring fra baseline (95 % CI))
Absolutte forskelle	Absolut forskel på 10 % ift. komparator	Modificeret totale score: 6,04 % (-3,21;16,17)
Relative forskelle	Ikke muligt at udregne relative forskelle baseret på ændring i kontinuerlige effektmål	
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder det i protokollen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Det justerede gennemsnit af den relative ændring fra baseline var hhv. 9,99 % og 3,73 % for patienter behandlet med velmanase alfa eller placebo. Patienterne, der modtog velmanase alfa, opnåede i justeret gennemsnit 6,04 % (95 % CI -3,21;16,17) flere point på BOT-2-testen sammenlignet med patienter behandlet med placebo. Den mindste klinisk relevante forskel på 10 % er ikke opnået. Desuden rummer konfidensintervallet 0, dvs. det er usikkert, om der er en effekt på BOT-2 ved behandling med velmanase alfa sammenlignet med placebo.

Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at data ikke kan dokumentere en klinisk merværdi mellem velmanase alfa og placebo, hvad angår BOT-2, hvorfor effektmålet kategoriseres som: **ingen klinisk merværdi**.

Livskvalitet EQ-5D Index (vigtig)

Til måling af livskvalitet hos patienterne er anvendt EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions), som er et generisk instrument udviklet med henblik på at vurdere helbredsrelateret livskvalitet på tværs af sygdomme. Det består af fem spørgsmål om hhv. mobilitet, personlig pleje, udførelse af dagligdagsaktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression, der giver en samlet index score mellem -0.4 (værest tænkelige helbred) og 1.0 (bedst tænkelige helbred). Fagudvalget bemærker, at EQ-5D blev rapporteret af patientens primære omsorgsgiver (forældre/værg) og ikke af patienten selv. Om end livskvalitetsmålingen af denne grund indfanger noget andet end patientens selv-rapporterede livskvalitet, finder fagudvalget det fornuftigt og rimeligt jf. patienternes kliniske udtryk.

Vurdering af klinisk merværdi: EQ-5D Index

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	0,5 SD (0,095 point) absolut forskel	0,01 point (-0,11;0,13)
Relative forskelle	Ikke muligt at udregne relative forskelle baseret på ændring i kontinuerlige effektmål	
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder det i protokollen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Fagudvalget havde sat den mindste klinisk relevante forskel til 0,5 SD. Ved baseline var standardafvigelsen fra gennemsnittet 0,19 i gruppen behandlet med velmanase alfa og 0,18 i placebogruppen. Medicinrådet benytter derfor 0,095 point som 0,5 SD.

I gennemsnit steg scoren på EQ-5D for begge grupper. Gruppen behandlet med velmanase alfa steg i gennemsnit 0,04 point (SD: 0,09), mens placebogruppen steg 0,03 point (0,16) efter 12 måneder. På dette grundlag har Medicinrådets sekretariat udregnet, at gruppen, der modtog velmanase alfa, i gennemsnit steg 0,01 point (95 % CI -0,11;0,13) mere end placebogruppen på EQ-5D index. Dette overstiger ikke den mindste klinisk relevante forskel på 0,095 point. Fagudvalget vurderer som følge heraf, at data ikke kan dokumentere en klinisk merværdi mellem velmanase alfa og placebo, hvad angår EQ-5D, hvorfor effektmålet kategoriseres som: **ingen klinisk merværdi**.

Hørelse (vigtig)

Hørelse målt ved PTA, pure tone audiometry, afspejler graden af høretab/-nedsættelse. Hørenedsættelsen kan både være konduktiv eller sensorineural. Konduktivt høretab indebærer mekanisk svigt i mellemøret eller det ydre øre, hvorved lyd ikke når det indre øre. Sensorineuralt høretab involverer det indre øres funktion og indebærer svigt/defekt i cochlea eller retrocochleær [14]. Ansøger har målt hørelsen ved såkaldt luftkonduktion (*air conduction*) og benkonduktion (*bone conduction*). De to typer kan sammenholdes for at belyse typen af hørenedsættelse. Luftkonduktion testes almindeligvis ved at teste lyd foran ørekanalen, mens benkonduktion testes ved at producere lyd på et knogleudspring på siden af hovedet, mastoidet, hvor lyden går direkte ind i det indre øre [14,15].

Ansøger har opgjort det absolutte justerede gennemsnit af den relative ændring fra baseline mellem de to grupper for luftkonduktion og benkonduktion. Begge måles i enheden "decibel hearing loss" (dB HL). Et fald i dB HL er derfor en forbedring af hørelsen. Ved høretab over 60-70 dB HL hører man ikke normal tale, og over 90-100 dB HL hører man ikke råb.

Vurdering af klinisk merværdi: Hørelse (PTA, pure tone audiometry)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering (forskell i procentvis ændring fra baseline (95 % CI))
Absolutte forskelle	Absolut forskel på 5 % ift. komparator	Højre øre luftkonduktion: 10,15 % (-4,42;26,93) Venstre øre luftkonduktion: 3,09 % (-8,05;15,57) Bedste øre benkonduktion: 8,40 % (-1,17;18,90)
Relative forskelle	Ikke muligt at udregne relative forskelle baseret på ændring i kontinuerlige effektmål	
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder det i protokollen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Hørelsen, målt ved "luftkonduktion venstre øre", var ved 12 mdr. forværret både i gruppen behandlet med velmanase alfa og placebo. dB HL steg i gennemsnit med hhv. 1 og 0,8 (ikke-justeret). Målt ved "højre øre" oplevede velmanase alfa-gruppen en gennemsnitlig forværring på 1,9 dB HL, hvorimod placebo-gruppen oplevede en gennemsnitlig forbedring på 1,9 dB HL. Måles hørelsen ved "benkonduktion på bedste øre" blev hørelsen gns. forværret 2,4 dB HL i gruppen, der blev behandlet med velmanase alfa, mens hørelsen kun blev gns. 0,1 dB HL dårligere i placebo-gruppen.

Det justerede gennemsnit af den absolutte forskel på den relative ændring fra baseline var: 10,15 % (95 % CI -4,42;26,93) for luftkonduktion på højre øre; 3,09 % (95 % CI -8,05;15,57) for luftkonduktion på venstre øre; samt 8,40 % (95 % CI -1,17;18,90) for benkonduktion på bedste øre.

Resultaterne viser, at hørelsen forværres i de patienter, der blev behandlet med velmanase alfa sammenlignet med placebo-behandling. Fagudvalget erfarer endvidere, at punktestimatet for benkonduktion og luftkonduktion i højre øre er større end den mindste klinisk relevante forskel, hvilket indikerer, at velmanase forværres hørelsen i en størrelsesorden, der er klinisk betydende. Igen skal det her bemærkes, at konfidensintervallerne er brede og indeholder 0 (=ingen forskel mellem grupper). Tilsvarende vurderer fagudvalget, at forværringen ikke er udtryk for bivirkninger ved behandling med velmanase alfa, men at den alene skydes variation. Fagudvalget bemærker endvidere, at de fleste patienter ved baseline har hørenedsættelse svarende til behov for høreapparat, hvorfor en yderligere hørenedsættelse ikke nødvendigvis vil have klinisk betydning for patienten.

På baggrund af de absolutte effektestimater, deres konfidensintervaller og ovenstående argumentation, vurderer fagudvalget, at data ikke kan dokumentere en klinisk merværdi for effektmålet hørelse, hvorfor effektmålet kategoriseres som havende **ingen klinisk merværdi**. Fagudvalget hæfter sig desuden ved, at hørenedsættelse påvirker funktions- og aktivitetsniveauet, de sociale relationer og kan afstedkomme isolation og en følelse af udelukkelse, som resulterer i en forringet livskvalitet.

Bivirkninger (vigtig)

Den samlede bivirkningsprofil belyses, da behandlingen i udgangspunktet vil skulle være livsvarig. Bivirkninger af velmanase alfa vurderes således på baggrund af en kvantitativ gennemgang af alvorlige bivirkninger (serious adverse reactions, SAR) og en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser (adverse

events, AEs) og bivirkninger (adverse reactions, AR)¹. En alvorlig bivirkning er en alvorlig uønsket hændelse (serious adverse event, SAE), der er blevet vurderet at være relateret til lægemidlet.

Effekt målet opgøres som andelen af patienter, der oplever en eller flere alvorlige bivirkninger.

Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlige bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering
Absolutte forskelle	5 %-point absolut forskel	6,6 %
Relative forskelle	Ikke muligt at udregne relative forskelle fordi der var 0 events i placebogruppen	
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder det i protokollen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Ansøger har indsendt data for uønskede hændelser og bivirkninger. Fem patienter i velmanase alfa-behandlingsgruppen udviklede en alvorlig uønsket hændelse i løbet af studiets 12 mdr., hvoraf én (et tilfælde af akut nyresvigt) blev vurderet mulig relateret til behandling med velmanase alfa og er opgjort som en alvorlig bivirkning. Dette har Medicinrådets sekretariat udregnet til en relativ hændelsesrate på 6,6 % (= 1 tilfælde ud af 15 patienter i behandlingsarmen). I patientgruppen, der modtog placebo, var der ingen alvorlige uønskede hændelser og derfor heller ingen registrerede alvorlige bivirkninger. Hændelsesraten var derfor 0 %. Den mindste klinisk relevante forskel for alvorlige bivirkninger var sat til en andel af patienter på 5 %. Den relative forskel 6,6 %, udregnet af Medicinrådet, overstiger dermed den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel. Estimatet er dog yderst usikkert, da det beror på ét enkelt tilfælde; fagudvalget finder derfor heller ikke bevæggrund for en kategorisering af effekt målet som negativ merværdi på dette svage grundlag.

Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser og bivirkningsprofil

Fagudvalget har også bedt om en kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser for at få et mere fuldkomment indblik i lægemidlets sikkerhedsprofil, da behandling vil skulle være livslang. Til dette har fagudvalget konsulteret den endelige ansøgning, SpC'et [11] og EPAR [10].

I rhLAMAN-05-studiet var der i alt 270 uønskede hændelser blandt 24 patienter i hele studiepopulationen (n=25): 157 hændelser i velmanase alfa-gruppen (n=15) og 113 i placebogruppen (n=10). Ansøger har angivet de mest hyppige uønskede hændelser, som kan ses i tabellen nedenfor. Medicinrådets sekretariat har udregnet andelen af patienter for hændelserne.

¹ Bivirkninger er en uønsket hændelse, som er relateret til lægemidlet, mens en alvorlig bivirkning opfylder en eller flere alvorligheds-kriterier. Alvorligheds-kriterierne er, at lægemidlet resulterer i død, er livstruende, medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af aktuelt hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, eller som medfører en medfødt anomali eller misdannelse.

Uønsket hændelse	Velmanase alfa (n=15)			Placebo (n=10)		
	Events (n)	Patienter (n)	Andel patienter med event*	Events (n)	Patienter (n)	Andel patienter med event*
Nasopharyngitis	30	10	66,6 %	16	7	46,6 %
Feber	11	6	40 %	11	5	50 %
Hovedpine	7	5	33,3 %	9	3	30 %

Tabel: oversigt over de hyppigste uønskede hændelser (adverse events, AEs) i rhLAMAN-05-studiet. *Andel er udregnet af Medicinrådet.

I produktresuméet for velmanase alfa fremgår det, at de hyppigste bivirkninger, dvs. hyppighed ≥ 1 per 10 patienter, i de kliniske studier (rhLAMAN-05 + rhLAMAN-10) var: diarré, feber og vægtøgning. Tre patienter i rhLAMAN-10 udviklede alvorlige uønskede hændelser, hvoraf én (et tilfælde af bevidstløshed hos en patient, som havde indgået i hhv. rhLAMAN-02, -03 og -04), blev vurderet relateret til behandling med velmanase alfa og er i produktresuméet opgjort som en alvorlig bivirkning. Ansøger har i den endelige ansøgning beskrevet at hhv. 1 (anafylaktoid reaktion) og 3 (overfølsomhed) patienter havde bivirkninger relateret til infusionsadministration. Disse reaktioner var ikke alvorlige og med en intensitet på let til moderat [10,11].

Fagudvalget finder, at de hyppigste bivirkninger er acceptable, men bemærker, at de kan være generende og negativt påvirke patientens livskvalitet. Fagudvalget hæfter sig endvidere ved, at de rapporterede alvorlige bivirkninger (et tilfælde af akut nyresvigt og et tilfælde af bevidstløshed) har tvivlsom relation til behandling med lægemidlet. Fagudvalget vurderer derfor, at lægemidlets bivirkningsprofil **ikke påvirker den kliniske merværdi** for velmanase alfa sammenlignet med placebo.

6.1.3 Subgrupper

Fagudvalget har bedt om subgruppeanalyser for patienter i aldrene 0-11 år, 12-17 år og ≥ 18 år. På baggrund af de meget små antal patienter i hver aldersgruppe og den store spredning er der ikke grundlag for en vurdering af velmanase alfa i de tre aldersgrupper.

Fagudvalget har også orienteret sig i det tilsendte materiale ved inddeling over og under 18 år.

Uanset valg af aldersopdeling (børn/unge/voksne vs. over/under 18 år) finder fagudvalget det ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en vurdering af klinisk merværdi for patienter i de forskellige aldersgrupper.

6.1.4 Længere opfølgingsdata fra integreret analyse

Ansøger har i et appendiks til den endelige ansøgning rapporteret data fra rhLAMAN-10-opfølgingsstudiet begrundet i CHMPs tilkendegivelse af, at et års opfølgning ikke er tilstrækkeligt til at karakterisere størrelsen af velmanase alfas effekt. Omend det ukontrollerede studie rhLAMAN-10 *ikke* opfylder kriterierne beskrevet i protokollen og derfor *ikke* indgår i kategoriseringen af den kliniske merværdi, har fagudvalget orienteret sig i de rapporterede resultater. Her følger en sammenfatning af fagudvalgets observationer og kommentarer vedr. effektmål:

Ved sidste opfølgning (last observation) rapporterer ansøger en gennemsnitlig ændring fra baseline på:

- 7,1 % (95 % CI: -0,7;14,9) på 6MWT
- 13,77 % (95 % CI: 4,61;22,92) på 3MST*
- 13,0 % (95 % CI: 1,0;25,0) på BOT-2 modificeret total score
- 0,05 point på EQ-5D-skalaen

- Desuden sås et gennemsnitligt fald i høretab ved benkonduktion og luftkonduktion på venstre øre.

* 3MST er også opgjort ved 12 mdrs. opfølgning fra baseline. Her rapporteres en gns. *forbedring* i 3MST på 9,32 % (95 % CI: 2,14;16,49). Dette er i kontrast til det justerede gennemsnit i rhLAMAN-05 med gns. *forværring* på 1,07 % (95 % CI: -9,05;7,61) ved 12 mdrs. opfølgning.

Fagudvalget bemærker, jf. studiebeskrivelse i afsnit 6.1.1, at data fra rhLAMAN-10-studiet er opgjort som en integreret analyse af de patienter, der indgik i enten fase I/II-studier, fase III-studiet rhLAMAN-05 og poolet med data fra patienter, der indgik i enten rhLAMAN-07 (n=7) og -09 (n=8) eller compassionate use program (se figur i afsnit 6.1.1). Kun ni patienter blev fulgt i fulde 48 måneder, og fordelingen af de resterende patienter fremgår ikke. Grundlaget for en valid og sikker sammenfatning på baggrund af disse meget blandede og ukontrollerede data er således usikkert.

6.1.5 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for velmanase alfa til behandling af patienter med mild til moderat alfa-mannosidose er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

Evidensens kvalitet er vurderet efter GRADE-metoden, der angiver vurderingskriterier inden for fem domæner (risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, indirekte evidens, risiko for publikationsbias). Evidensens kvalitet vurderes først pr. effektmål, dernæst for den samlede evidensmængde. GRADE evidensprofil samt risiko for bias-vurdering findes i bilag 2.

Overvejelserne vedrørende evidensens kvalitet er følgende: data er baseret på et veludført randomiseret, kontrolleret studie, der starter på høj evidenskvalitet iht. GRADE. Fagudvalget vurderer, at rhLAMAN-05-studiet har lav risiko for bias. Særlig essentielt i vurderingen er, at blinding i studiet synes sikret igennem hele studiet bl.a. ved brug af dummyinjektioner og identisk behandlingsregime. Det forekommer uklart, om alle effektmål er målt på den mest adækvate måde, dog ikke i en sådan grad, at der synes grund til påvirkning af den samlede lave risiko for bias.

Der er for alle effektmål nedgraderet for 1) inkonsistens (inconsistency), hvilket skyldes, at der kun foreligger ét studie til grund for vurdering af effektmålene samt for 2) unøjagtighed (imprecision), hvilket skyldes, at det totale patientantal i studiet ikke giver tilstrækkelig styrke til at kunne udvise sikre statistiske forskelle (som for øvrige lægemiddelstudier til små patientgrupper). Specifikt for alvorlige bivirkninger gør det sig gældende, at alene ét event ligger til grund for effekttestimatet. For 3MST, der sammen med serumreduktion i oligosakkarider er de primære studieendepunkter, er konfidensintervallet på effekttestimatet så bredt, at det indfanger en konklusion på begge sider af den mindste klinisk relevante forskel på 10 % (øvre konfidensinterval: 17,72; nedre konfidensinterval: -9,86, der ved afrunding giver 10 %), dvs. i positiv og negativ klinisk betydende favør for velmanase alfa. Der er dog ikke fundet grund til at nedgradere yderligere for unøjagtighed, da dette formodes at bero på den utilstrækkelige styrke i studiet, som der i forvejen er nedgraderet for.

Dette betyder, at evidenskvaliteten for alle effektmålene (3MST, 6MWT, BOT-2, E-5D, hørelse samt alvorlige bivirkninger) angives som lav. **Fagudvalget vurderer således den samlede evidenskvalitet som lav.**

7 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, på baggrund af de foreliggende data, at velmanase alfa giver:

- **Ingen klinisk merværdi** til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose.
Evidenskvaliteten i det foreliggende datamateriale er lav.

For ingen af effektmålene lever effekten op til den mindste klinisk relevante forskel, når den bliver sammenlignet med placebo. Dvs. at effektstørrelserne for hvert enkelt effektmål ikke kan dokumentere en merværdi baseret på de tilgængelige data i løbet af behandling med velmanase alfa i 12 mdr.

Som beskrevet i protokollen finder fagudvalget, at det for de fleste effektmål er usikkert, hvordan disse relaterer sig til sygdommen/behandlingen. Fagudvalget finder derfor ikke grundlag for, at enkelte af de valgte effektmål bør vægte tungere i forhold til betydningen for den vurdering, der skal foretages, hvorfor alle valgte effektmål er vægtet ligeligt i vurderingen af den samlede kliniske merværdi. Der er ikke datagrundlag for at konkludere på den kliniske merværdi i forskellige aldersgrupper eller ved langtidsbehandling. Fagudvalget noterer sig, at resultaterne indikerer, at velmanase alfa muligvis vil kunne have en klinisk betydende effekt efter 12 måneder og på længere sigt, men fremhæver og vægter, at effekten er usikker, og at datagrundlaget hverken er tilstrækkeligt eller egnet til at danne grundlag for en konklusion. Der kan derfor ikke konkluderes på "langtidseffekten" (> 12 mdr.) af behandling med velmanase alfa. Det er heller ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en aldersdifferentieret vurdering af den kliniske merværdi af velmanase alfa.

CHMP's markedsføringsgodkendelse under særlige vilkår beror blandt andet på, at en farmakodynamisk virkning med en statistisk signifikant reduktion i oligosakkarider i serum, sammenlignet med placebo, blev vist. Fagudvalget vil se frem til at vurdere et fremtidigt nyt datagrundlag for effekten af velmanase alfa på patientrelevante effektmål bl.a. ved oprettelse af et patientregister med alfa-mannosidose og afsluttede pædiatriske studier i patienter under 6 år, jf. de påkrævede foranstaltninger ved markedsføringsgodkendelse under særlige vilkår. Fagudvalget ønsker i den forbindelse at påpege, at et stort klinisk forsøg ikke kan forventes grundet sygdommens sjældenhed.

Evidenskvaliteten er i det fremlagte datamateriale lav for alle effektmålene. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den samlede evidenskvalitet er lav.

8 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, på baggrund af de foreliggende data, at velmanase alfa giver:

- **Ingen klinisk merværdi** til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose.
Evidenskvaliteten i det foreliggende datamateriale er lav.

Det er ikke muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en aldersdifferentieret vurdering af klinisk merværdi af velmanase alfa.

9 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger ingen behandlingsvejledning fra RADS eller Medicinrådet på området.

10 Referencer

- [1] Borgwardt L, Lund AM, Dali CI. Alpha-mannosidosis - a review of genetic, clinical findings and options of treatment. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12(suppl 1):185-91.
- [2] Malm D, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:21.
- [3] EMA, European Medicines Agency. Summary of positive opinion Lamzede (velmanase alfa). 25 January 2018.
- [4] Schrover R, Evans K, Giugliani R, et al. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):78.
- [5] Beck M, Olsen KJ, Wraith JE, et al. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:88.
- [6] Casanova C, Celli BR, Barria P, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *European Respiratory Journal.* 2011;37:150-6.
- [7] Bruininks BD. Using the BOT-2 to Identify and Support Students with Fine and Gross Motor Difficulties. 2015. Presentation available online <http://downloads.pearsonclinical.com/videos/BOT-2-092115/BOT-2-Webinar-Handout-092115.pdf>
- [8] Deitz JC, Kartin D, Kopp K. Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). *Phys Occup Ther Pediatr.* 2007;27(4):87-102.
- [9] Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care.* 2003;41:582–92.
- [10] EMA (European Medicines Agency). European Assessment report (EPAR) Lamzede velmanase alfa. January 25, 2018.
- [11] EMA (European Medicines Agency). Produktresumé Lamzede, SpC. April 3, 2018.
- [12] Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, et al. Efficacy and safety of velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: Results from the core and extension phase analysis of a Phase III multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. 2018, accepted for publication to the *Journal of Inherited Metabolic Disease, JIMD*.
- [13] Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, et al. Efficacy and safety of velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: Results from the core and extension phase analysis of a Phase III multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. 2018, accepted for publication to the *Journal of Inherited Metabolic Disease, JIMD*.
- [14] Nielsen LH, Kjeldsen HC, Hansen BL. Hørenedsættelse. *Lægehåndbogen. Fagligt opdateret: 18.08.2017* på [sundhed.dk](https://www.sundhed.dk): <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/oere-naese-hals/symptomer-og-tegn/hoerenedsaettelse/>

[15] Kutz JW, Mullin G, Campbell KCM. Audiology Pure-Tone Testing. Medscape April 2016.
<https://emedicine.medscape.com/article/1822962-overview>.

11 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende alfa-mannosidose

<i>Formand</i>	<i>Indstillet/udpeget af</i>
Flemming Skovby Specialeansvarlig overlæge	LVS og Region Sjælland
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
Brian Nauheimer Andersen Afdelingslæge	Region Midtjylland
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Syddanmark
Sabine Grønborg Overlæge	Region Hovedstaden
Jon Trærup Andersen Læge, lektor, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
To patienter/patientrepræsentanter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Madina Saidj (projekt- og metodeansvarlig), Thea Christensen, Diana Odrobináková (projektdeltagere), Ilse Linde (koordinator), Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

12 Bilag 2: GRADE-evidensprofiler

12.1 Cochrane Risk of Bias

Studiernes risiko for bias er vurderet ved brug af tjeklisten Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1 del 2.8 se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>)

Studie: rhLAMAN-05 (Borgwardt 2018; EUDRACT 2012-000979-17; se også tillæg til endelig ansøgning)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Double-blind, randomized, parallel group trial design has been chosen. Patients were randomly assigned in a 3:2 ratio into active treatment (velmanase alfa) or placebo group. Stratification on age was used to allocate the patients into blocks. Within the blocks, a standard randomization into active and Placebo was performed.
Allocation concealment	Low	Subject identification and randomization were documented at Larix, with sets of sealed code/label. Randomization code list was kept at Larix. The code list was first released after the database was released for statistical analysis. Codes could be broken in case of medical emergency.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Investigator-reported outcomes: 6MWT, 3MST, BOT-2	Low	Double-blind study design with intravenous dosing of solution for infusion used in placebo. Placebo and active drug infusions were visually and physiological indistinguishable (EPAR). Dosage and administration details for placebo were the same as for active treatment group. Study blinding judged adequate: Treatment blinding maintained through week 52 (pre-specified criteria for early discontinuation due to demonstrated efficacy were not reached at week 26.). Efficacy endpoints were assessed by same personnel at one central site, thus increasing reliability of the results.
Patient-reported outcomes: EQ-5D	Low	Ibid. <i>EQ-5D was not reported in the publication Borgwardt 2018, however based on study blinding judged adequate and information provided in the final application, risk of bias is judged as low.</i>
Objective outcomes: Pure Tone Audiometry (PTA), Serious adverse events, Adverse events	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Investigator-reported outcomes: 6MWT, 3MST, BOT-2	Low	Nothing suggests risk of detection bias. Site investigator collected the data and the CRO, Larix, conducted data analyses. 6MWT and 3MST tests are reported to be administered in accordance with standards. BOT-2 test did not include the strength subtest due to patient characteristics and was administered also in patients >21 yrs (BOT-2 is originally validated for 4-21 yrs) because equivalent age is expected to be

		below this age. The reasoning for both deviations is judged acceptable. Hence detection bias still judged low for BOT-2 test.
Patient*-reported outcomes: EQ-5D	Low	Ibid. *Legal guardians completed the EQ-5D-5L questionnaire, due to the patient characteristics this approach is judged reasonable. Assessment is otherwise reported to be administered in accordance with standards.
Objective outcomes: Pure Tone Audiometry (PTA), Serious adverse events, Adverse events	Low	Ibid. A PTA was administered for all patients in accordance with standards, including audiometry in left and right ear using air conduction in both ears and bone conduction in the best ear. Severity of AEs were assessed by the Investigator as either 'mild', 'moderate' or 'severe' in intensity based on subjective medical judgment. Record of adverse events judged adequate. Treatment emergent AEs were coded in according to MedDRA. Exacerbation in disease signs, symptoms, and/or laboratory abnormalities, which in the opinion of the Investigator were caused by progression of alpha-Mannosidosis, were not recorded as AEs, they were however recorded continuously during the trial and were a part of the end evaluation.
Attrition bias: incomplete outcome data.	Low	Endpoints analyzed according to patients' randomized treatment group (full-analysis set). Safety analyses included all patients. For the ANCOVA models, in case of missing data, under the assumption of missing at random, a multiple imputation method was applied before performing the analysis. This approach assumes that measures for withdrawn patients follow the pattern of patients who remained in the study. Imputation was performed by proc multiple imputation (MI) using the Markov Chain Monte Carlo (MCMC) approach by treatment. Each record included baseline, 26 weeks and 52 weeks and the baseline age. 1000 imputations were created. The imputed data sets are then analyzed with PROC MIANALYSE.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting, cf. endpoint hierarchy in study registration.
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

12.2 GRADE evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af velmanase alfa

GRADE evidensprofil for sammenligning af velmanase alfa vs. placebo

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Velmanase alfa	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
6 minutters gangtest (6MWT), % absolut forskel ift. komparator (follow up: 12 mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	15	10	-	mean 1.86 % higher (6.63 lower to 11.12 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
3 minutters trappegangtest (3MST), % absolut forskel ift. komparator (follow up: 12 mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^{b,c}	none	15	10	-	mean 3.01 % higher (9.86 lower to 17.72 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
BOT-2 test, Total score, % absolut forskel ift. komparator (follow up: 12 mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	15	10	-	mean 6.04 % higher (3.21 lower to 16.17 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Helbredsrelateret livskvalitet målt ved EQ-5D, Total index, SD absolut forskel (follow up: 12 mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	15	10	-	SD 0.01 higher (0.11 lower to 0.13 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
Hørelse PTA (Pure Tone Audiometry) absolut effekt angivet for bone conduction best ear (follow up: 12 mdr.)												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	15	10	-	mean 8.4 db HL higher (0.85 lower to 15.57 higher)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Velmanase alfa	placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Alvorlige bivirkninger, %-point absolut forskel												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^{b,d}	none	15	10	-	mean 6.66 % higher	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT

CI: 95 % konfidensinterval.

a. Due to only one study.

b. Optimal information size (OIS) criteria not met.

c. Confidence intervals give a range of values which contain conclusions in both directions (positive and negative effect).

d. The effect is only based on a single event.