

Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' indstilling til Medicinrådet om vurdering af velmanase alfa (Lamzede) til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose. Indstillingen er baseret på en vurdering af lægemidlets meromkostninger sammenholdt med den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	28-06-2018
Firma	Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Lægemiddel	velmanase alfa (Lamzede)
Indikation	Velmanase alfa (Lamzede) er som enzymerstatningsbehandling indiceret til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose.

Amgros' indstilling

- Det indstilles, at velmanase alfa (Lamzede) *ikke* anbefales som mulig standardbehandling til alle vurderede populationer.

Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at behandling med velmanase alfa (Lamzede) til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose har ingen klinisk merværdi sammenlignet med SOC.

Behandling med velmanase alfa (Lamzede) er forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 2.795.000 kr. sammenlignet med behandling med SOC.

Med den nuværende aftalepris på velmanase alfa (Lamzede) vurderer Amgros, at meromkostningerne for velmanase alfa (Lamzede) *ikke* er rimelige sammenlignet med den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder.

Amgros har indgået en aftale med Chiesi Farmaceutici S.p.A. om indkøb af velmanase alfa (Lamzede) til en aftalepris, som er lavere end AIP. Konklusionen er baseret på aftaleprisen for velmanase alfa (Lamzede).

Tabel 1: Merværdi, meromkostninger og Amgros' anbefaling

Intervention	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forhold mellem omkostninger og klinisk merværdi	Anbefaling som mulig standardbehandling
velmanase alfa (Lamzede)	SOC	Ingen klinisk merværdi	Lav evidenskvalitet	Ikke acceptabelt	Nej

Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Den forhandlede aftalepris på velmanase alfa (Lamzede) påvirker nedenstående resultater i moderat grad. Foretages analyserne på baggrund af aftalepriser og ikke på AIP, er forskellen på behandlingsomkostningerne mindre, end de er i de analyser, der er præsenteret nedenfor. De vigtigste resultater fra afrapporteringen på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen.

Inkrementelle omkostninger per patient

Behandling med velmanase alfa (Lamzede) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC.

Tabel 1: Estimerede inkrementelle omkostninger pr. patient, AIP

Intervention	Komparator	Inkrementelle omkostninger, pr patient.
Velmanase alfa (Lamzede)	SOC	2.795.416 DKK

Budgetkonsekvenser

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med velmanase alfa (Lamzede) pr. år med udgangspunkt i nuværende patienter, som estimerer at ca. 3 patienter kandiderer til velmanase alfa (Lamzede) behandling. Ansøger antager, at alle patienterne modtager kontinuerlig behandling. Ansøger antager, at 100 % af den samlede population behandles med velmanase alfa (Lamzede), hvis velmanase alfa (Lamzede) anbefales som mulig standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med velmanase alfa (Lamzede), hvis velmanase alfa (Lamzede) ikke anbefales som mulig standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Velmanase alfa (Lamzede) som standardbehandling vil være 8,16 mio. kr. år 1 og efterfølgende år.

Kontraktforhold

Amgros har indgået en rammeaftale med Leverandøren om en rabat på Velmanase alfa (Lamzede). Aftalen er gældende fra 13.08.2018 og gælder indtil 31.03.2019 med mulighed for forlængelse.

VELMANASE ALFA (LAMZEDE)

PATIENTER MED
ALFA-MANNOSIDOSE

Opsummering

Baggrund

Velmanase alfa (Lamzede) er som enzymerstatningsbehandling indiceret til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose. Ca. 3 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med velmanase alfa (Lamzede) til følgende population:

- P1: Patienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af velmanase alfa (Lamzede) sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne er angivet i AIP.

- For P1 er velmanase alfa (Lamzede) forbundet med meromkostninger per patient på ca. 2.795.416 kr. sammenlignet med behandling med SOC.

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne for at behandle med velmanase alfa (Lamzede) til at være 8,16 mio. kr. år 1 og efterfølgende år, sammenlignet med SOC.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med velmanase alfa (Lamzede) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne drives udelukkende af lægemiddelomkostningerne til velmanase alfa (Lamzede).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
EMA	European Medicines Agency

INDHOLD

Liste over forkortelser	3
<hr/>	
1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af alfa-mannosidose	6
1.3.1 Nuværende behandling af alfa-mannosidose	6
1.3.2 Behandling med velmanase alfa (Lamzedo)	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7
<hr/>	
2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	9
<hr/>	
3 Resultater	10
3.1 Ansøgers hovedanalyse	10
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	10
<hr/>	
4 Budgetkonsekvenser	11
4.1 Ansøgers estimater	11
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	11
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	11
<hr/>	
5 Diskussion	12
Referencer	13

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Chiesi Farmaceutici S.p.A
Handelsnavn:	Lamzede
Generisk navn:	Velmanase alfa
Indikation:	Velmanase alfa (Lamzede) er som enzymerstatningsbehandling indiceret til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose
ATC-kode:	A16AB15

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	05-04-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	09-04-2018
Endelig rapport færdig:	18-05-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	39 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig Asbjørn Lydert Hansen

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Velmanase alfa (Lamzede) er som enzymerstatningsbehandling indiceret til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose. Ca. 3 patienter kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Chiesi (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af velmanase alfa (Lamzede) og har den 09.04 2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af velmanase alfa (Lamzede) som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af velmanase alfa (Lamzede) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med velmanase alfa (Lamzede) med SOC, tilsvarende placebo.

1.2 Patientpopulation

Alfa-mannosidose er en sjælden medfødt sygdom. I Danmark kendes seks patienter med alfa-mannosidose, hvoraf tre patienter har sygdommen i mild til moderat grad. Estimatet er et øjebliksbillede, da identifikationen af en ny familie med alfa-mannosidose kan påvirke antallet.

Alfa-mannosidose er specifikt forårsaget af nedsat α -mannosidaseaktivitet. Svigt i enzymfunktionen medfører en gradvis ophobning af glykoproteiner, hvilket fører til celleskader og -død og forårsager både fysiske og mentale skader. Det kliniske udtryk omfatter 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)

1.3 Behandling af alfa-mannosidose

1.3.1 Nuværende behandling af alfa-mannosidose

Der er til dato ingen tilgængelig medicinsk behandling af alfa-mannosidose. Patienterne tilbydes 'best supportive care' med det formål at øge livskvaliteten samt symptomlindre. Symptombehandlingen indebærer f.eks. fysioterapi, dræn af øre, behandling af infektioner og hydrocephalus (ophobning af hjernevæske), socialpædagogisk intervention samt anskaffelse af hjælpemidler såsom kørestol og høreapparat. Behandlingen vil variere med hensyn til funktionsbillede, almindelig helbredtstilstand samt alder. Der er således ikke nogen standardbehandling.(1)

Behandlingen af patienter med alfa-mannosidose varetages på Rigshospitalets Center for Medfødte Stofskiftesygdomme (CMS), der har landsfunktion.(1)

1.3.2 Behandling med velmanase alfa (Lamzede)

Indikation

Velmanase alfa (Lamzede) er indiceret til behandling af ikke-neurologiske manifestationer hos patienter med let til moderat alfa-mannosidose.

Virkningsmekanisme

Velmanase alfa er en rekombinant form af humant alfa-mannosidase. Aminosyresekvensen for det monomere protein er identisk med det naturligt forekommende humane enzym, alfa-mannosidase.(2)

Dosering

Anbefalede dosis af velmanase alfa (Lamzede) er 1 mg /kg legemsvægt, administreret en gang ugentligt intravenøst.

Komparator:

Nuværende behandling (SOC), tilsvarende placebo.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med velmanase alfa (Lamzede) til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose sammenlignet med SOC:

- Patienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på 12 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med velmanase alfa (Lamzede) med behandling med SOC.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i nævnte population.

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder, og inkluderer udelukkende omkostninger forbundet med anskaffelse af velmanase alfa (Lamzede) og administration. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger forbundet med SOC, da ansøger vurderer at disse omkostninger ubetydelige for det endelige resultat. Tilgangen må betragtes som en konservativ tilgang.

Ansøger har estimeret den totale dosis for velmanase alfa (Lamzede) på baggrund af de nuværende patienters kropsvægt.

Amgros' vurdering

Den anvendte model er meget forenklet, men Amgros vurderer at tilgangen er acceptabel, da omkostningerne udelukkende drives af omkostningerne forbundet med velmanase alfa (Lamzede). Som ansøger har angivet, bevirker den valgte konservative tilgang at omkostningerne til SOC formentlig underestimeres, hvilket dog ikke forventes at have signifikant påvirkning på meromkostningerne.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. Lægemiddelomkostninger og hospitalsomkostninger.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten stemmer ligeledes overens med tidshorisonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse og administration af velmanase alfa (Lamzede).

Amgros vurdering

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Amgros vurderer derfor, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Ansøger har anvendt AIP for alle inkluderede lægemidler.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

Tabel 1: Lægemiddelpris angivet i AIP, kr.

Navn	Styrke	Pakning	Pris
------	--------	---------	------

Velmanase alfa (Lamzede)	10 mg	1 stk.	8.725,00
--------------------------	-------	--------	----------

Dosering

Ansøger anvender i modellen anbefalede dosis jævnfør produktresumeeet (1 mg/mg) og nuværende patienters vægt. Ansøger har medtaget spild i analysen.

Behandling med velmanase alfa (Lamzede) består af 1 mg pr. kg hver uge.

Tabel 2: Dosering over 12 måneder for ansøgers analyse

	Vægt	Antal hætteglas	Pris pr. hætteglas	Omkostning pr. uge	Omkostning pr. år
Patient 1	75,00	8,00	8.725,00	69.800,00	3.629.600,00
Patient 2	70,00	7,00	8.725,00	61.075,00	3.175.900,00
Patient 3	25,00	3,00	8.725,00	26.175,00	1.361.100,00

Amgros' vurdering

De anvendte doseringer stemmer overens med doserne, specificeret i produktresumeeet. Amgros vurderer, at den valgte tilgang giver et rimeligt estimat for dosering af de pågældende patienter.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger forbundet med administration. Ansøger estimerer, at den ugentlige administration er forbundet med en omkostning på 1.3983,00 kr., baseret på den inkrementelle omkostning for en IV infusion sammenlignet med oral administration deriveret fra Amgros' afrapportering for Tofacitinib, som værdisættes til 922 kr. Herudover antager ansøger at et ambulatoriebesøg værdisættes til halvdelen af de førnævnte 922 kr. Alt i alt 1.383 kr. pr ugentlig administration, resulterende i en omkostning over 12 måneder på 72.000 kr.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers tilgang ikke er korrekt. Amgros vurderer at ambulante DAGS-takster giver et mere korrekt estimat for omkostningerne forbundet med administration, og har derfor korrigeret analysen med 2017 DAGS-taksten DG30F - Endokrinologi, sjældne sygdomme, som takseres til 1.408 kr. efter diskontering. Den årlige omkostning forbundet med administration af velmanasa alfa (Lamzede) bliver derefter 73.216 kr.

Tværasektorielle omkostninger

Ansøger har ikke inkluderet tværasektorielle omkostninger.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

Patientomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet patientomkostninger.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af følsomhedsanalyser

Som udgangspunkt bør ansøger altid udarbejde følsomhedsanalyser for de estimater, der er forbundet med størst usikkerhed, og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog udelukkende af lægemiddelprisen, hvorfor Amgros accepterer at ansøger ikke har udarbejdet følsomhedsanalyser.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

Amgros vurderer, at analysen er rimeligt opbygget og værdisætning af ressourceforbrug er sket i tråd med Amgros' vejledninger. Ansøgers indsendte estimater for ressourceforbruget vurderer Amgros repræsenterer ressourceforbruget indenfor protokollens tidshorisont. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model, med de justeringer foretaget af Amgros, som er præsenteret i ovenstående afsnit.

Opsummeret er justeringerne følgende:

- Ændring af værdisætningen for administration af velmanase alfa (Lamzede)

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med velmanase alfa (Lamzede) sammenlignet med behandling med SOC er på 2.795.416 kr. over 12 måneder.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 3: Behandlingsomkostninger efter 12 måneder, kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Velmanase alfa (Lamzede)	Lægemiddel (AIP)	2.722.200
	Ydelser på hospital	73.216
	I alt	2.795.416
SOC	Lægemiddel (AIP)	0
	Ydelser på hospital	0
	I alt	0
Inkrementel omkostning		<u>2.795.416</u>

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med velmanase alfa (Lamzede) pr. år med udgangspunkt i nuværende patienter, som estimerer at ca. 3 patienter kandiderer til velmanase alfa (Lamzede) behandling. Ansøger antager, at alle patienterne modtager kontinuerlig behandling.

Ansøger antager, at 100 % af den samlede population behandles med velmanase alfa (Lamzede), hvis velmanase alfa (Lamzede) anbefales som mulig standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med velmanase alfa (Lamzede), hvis velmanase alfa (Lamzede) ikke anbefales som mulig standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Sammenlignet med SOC estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med velmanase alfa (Lamzede) til at være 8,16 mio. kr. år 1, og efterfølgende år.

Overstående estimater for budgetkonsekvenser skal tolkes med forsigtighed, da den ene patient på 25 kg forventes at stige i vægt, som følge af naturlig vækst.

Tabel 4: Estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., 12 måneder

År 1	
Anbefaling	8,16
Anbefales ikke	0
Forskel	8,16

5 DISKUSSION

Behandling med velmanase alfa (Lamzede) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med SOC. Meromkostningerne er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for velmanase alfa (Lamzede). Hospitalsomkostninger en meget lille betydning for resultatet.

Den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af velmanase alfa til behandling af alfa-mannosidose. 2018;1–14. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/7032/protokol-10-velmanase-alfa-alfa-mannosidose.pdf>
2. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Lamzede. 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124



6. juni 2018

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3. th.
2100 København Ø

Attn.: Madina Saidj

Høringssvar Vedr. Medicinrådets kategorisering af Lamzede® (Velmanase Alfa)

Chiesi takker for muligheden for at afgive høringssvar vedr. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for Lamzede®.

Chiesi noterer sig, at Lamzede® kategoriseres som havende "Ingen klinisk merværdi" til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose. Chiesi noterer sig yderligere, at Medicinrådet vurderer evidenskvaliteten til at være lav, samt at det ikke er muligt, på baggrund af den tilgængelige evidens, at foretage en aldersdifferentieret vurdering af klinisk merværdi af velmanase alfa.

Chiesi mener ikke denne vurdering giver et retmæssigt billede af den behandlingsmæssige værdi af Lamzede®. Vi har forståelse for, at der inden for den metodologi som fagudvalget skal følge, er en udfordring med de eksisterende data for behandlingsværdien: alene at vurdere Lamzede®s kliniske merværdi ud fra det et-årige placebo kontrollerede studium (rhLAMAN-05¹). Netop dette er et tydeligt eksempel på, hvorfor Medicinrådets metoder for vurdering af nye lægemidler ikke fungerer, når det kommer til orphan drugs, hvor patientgruppen er meget lille, og hvor der er en begrænset mængde data og derfor svært at vise statistisk signifikans på et 1-årigt datagrundlag. Desuden er alfa-mannosidosis en langsom progressiv sygdom, hvor det er nødvendigt at vurdere den kliniske effekt over en flerårig periode. Dette er også EMAs konklusion, idet de skriver:

' The observation period of one year is not considered sufficient to fully characterise the magnitude of the changes. As alpha-mannosidosis is a very rare disease, the CHMP agreed that it is not possible to provide comprehensive data on the efficacy and safety under normal conditions of use. Therefore, the Committee recommended granting a marketing authorisation under exceptional circumstances and requested the applicant to complete an open label study to further characterise the efficacy in patients under six years of age and develop an alpha-mannosidosis disease registry, to evaluate long-term effectiveness and safety of the treatment.'²

Ydermere skriver CHMP følgende:

¹ Borgwardt, L. 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 multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial, Journal of Inherited Metabolic Disease <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0185-0>

²http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/01/news_detail_002891.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

'The CHMP noted that it is not feasible to generate a comprehensive data set due to the rarity of the disease which reduces dramatically the availability of the subjects for the conduct of the trials but also the variability in clinical symptoms of the condition which means that there is no disease specific validated clinically relevant endpoint. In addition, due to the nature of the disease it is reasonable to expect that in order to demonstrate statistically compelling effects, clinical trials of longer duration would be required. Such placebo-controlled trials are not considered feasible due to ethical considerations.'³

samt:

'Additional evidence of efficacy was provided from the integrated analysis of all the clinical studies conducted with velmanase alfa (rhLAMAN-10⁴). In a post-hoc, multi-parametric responder analysis a large majority of patients showed a significant response in two of the three investigated domains (pharmacodynamic, functional and Quality of Life). Additional analyses revealed that the youngest patients were the ones most likely to benefit from treatment.'⁵

Konklusionen fra EMA:

1. Et et-årige placebokontrollerede studium er for kort tid til fuldt ud at vurdere effekten af Lamzede[®] til behandling af AM patienterne, hvorfor EMA anbefaler marketing godkendelse under 'exceptional conditions'
2. Det er ikke muligt at køre placebo-kontrollerede studier i mere end et år af etiske grunde
3. Der er yderligere dokumentation for Lamzede[®]'s effekt i 3 studier (rhLAMAN-10, responder analyse samt aldersinddelt sub-gruppe analyser).

Kategoriseringen "Ingen klinisk merværdi" henviser til, at der ikke er nogen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. I Medicinrådets egen vurderingsrapport redegøres som følger: "*Der er til dato ingen tilgængelig medicinsk behandling af alfa-mannosidose. Patienterne tilbydes "best supportive care" med det formål at øge livskvaliteten samt symptomlindre*"⁶. Der eksisterer altså ikke nogen medicinsk behandling til alfa-mannosidose på nuværende tidspunkt. Medicinrådets kategorisering betyder derfor, at man ikke finder at behandling med Lamzede[®] har større klinisk værdi end ingen behandling. Det er en konklusion som Chiesi har meget svært ved at følge.

Ifølge fagudvalgets protokol skal Chiesi kunne illustrere klinisk merværdi for parametrene: 6MWT, 3MSCT, BOT-2 test, EQ-5D Index, Hørelse samt Alvorlige bivirkninger i placebokontrolleret studie. Som nævnt ovenfor er der en god grund til at dette ikke giver en klinisk merværdi for Lamzede[®], hvorfor Chiesi har valgt at vise et datagrundlag i den endelige ansøgning til fagudvalget og Medicinrådet, som er mere relevant for Lamzede[®]. Vi står uforstående overfor, at Medicinrådet ikke har valgt at vurdere Lamzede[®] ud fra dette datagrundlag.

³ Assessment report EMA/205473/2018 Page 82

⁴ Lund, A. et al, Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis, Journal of Inherited Metabolic Disease <https://doi.org/10.1007/s10545-018-0175-2>

⁵ Assessment report EMA/205473/2018 Page 82-83

⁶ "Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af velmanase alfa til behandling af alfa-mannosidose", s. 6

Chiesi mener derfor ikke, at Medicinrådets vurdering er fyldestgørende, fordi analyse af den totale datamængde viser klinisk effekt jvf. EMAs vurdering. Denne analyse, en multi-domæne responder analyse, er gennemgået nedenfor:

Post-hoc, multi-domæne responder analyse for rhLAMAN-05 og rhLAMAN-10^{7,8}

I lyset af de adskillige organsystemer, der var negativt påvirket af AM, og som svar på en anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) blev der udført en post-hoc responderanalyse med flere domæner, der kombinerede flere endepunkter i enkelte domæner, der repræsenterer klinisk vigtige virkninger for rhLAMAN-05 og rhLAMAN-10.

Denne tilgang understøttes af nyere undersøgelser i Duchenne muskeldystrofi (DMD), MPS IVA og MPS VII. Undersøgelser, der vurderer patienter med DMD, har vist, at brugen af en kombination af resultatforanstaltninger er en effektiv tilgang, der kunne give information om forskellige aspekter af motorfunktionen, hvilket måske ikke påvises ved en enkelt foranstaltning.⁹

For en sjælden og heterogen sygdomstilstand som f.eks. AM, anses denne tilgang for at være mere reflekterende over sygdommens overordnede virkning; måling af behandlingseffekt ved brug af enkeltparametre er forvirret af store værdier og små patientnumre. Da AM er en sjælden sygdom, anses aggregering af flere klinisk relevante endepunkter med det formål at generere en samlet responsrate som bevis for behandlingsrespons (og være følsomme nok til at vise manglende reaktion mellem behandling og placebo grupper), der ikke må fanges ved hjælp af en enkelt foranstaltning på tværs af patienter, der er ramt af alvorlig skade.

For yderligere at undersøge den kliniske værdi af Lamzede[®] blev der derfor udført en post-hoc multi-domain responder analyse. Nogle endepunkter blev grupperet i tre domæner, der afspejler patofysiologien og byrden af sygdommen:

- Farmakodynamisk domæne - serumoligosaccharid
- Funktionelt domæne - 3-MSCT, 6-MWT og FVC (% af forudsagt)
- QoL domæne - CHAQ handicap indeks og CHAQ smerte (VAS)

En patient kvalificeret som responder til behandling, hvis svarkriterierne blev nået i mindst to domæner; en patient blev betragtet som responder i et domæne, hvis de viste et svar for mindst en effektivitetsparameter inden for dette domæne ved at opnå den vedtagne minimale klinisk vigtige forskel (MCID) for dette resultat. For hvert slutpunkt blev en MCID vedtaget. MCID'er for de kliniske endepunkter, der blev anvendt i Lamzede[®]-forsøgene, er ikke tidligere defineret for patienter med AM.

⁷ Chiesi's endelige ansøgning til Medicinrådet

⁸ Harmatz, P. et al, Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis, *Molecular Genetics and Metabolism* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.04.003>

⁹ Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2010 Nov;20(11):712-6.

Samlet set viser responderanalyserne med flere domæner en meningsfuld behandlingseffekt i både de kontrollerede og ukontrollerede dataanalyser:

- I rhLAMAN-05 opnåede 87% af patienterne i Lamzede-gruppen et respons på behandlingen sammenlignet med 30% i placebogruppen efter 12 måneder
- I Lamzede[®]-gruppen svarede 73% på to domæner, mens 13% opnåede et svar på alle tre domæner
- Ingen patient i placebogruppen opnåede et svar på alle tre domæner, og kun tre patienter reagerede på to domæner
- Overordnet set giver brugen af et responderkriterium med to domæner tilstrækkelig følsomhed til at observere en behandlingseffekt sammenlignet med placebo over 12 måneder
- I alt opnåede 88% af patienterne, der blev analyseret i det integrerede datasæt rhLAMAN-10, et svar på Lamzede-behandling ved sidste observation
- Analysen i rhLAMAN-10 viste, at alle pædiatriske patienter (100%) og de fleste voksne patienter (71%) opnåede et svar på mindst to domæner og derfor oplevede sygdomsforbedring (i modsætning til sygdomsstabilisering, som ikke er fanget i analysen)
- Ved sidste observation reagerede 46% på alle tre domæner, mens 42% reagerede på to domæner
- Stigningen i antallet af tre domænerresponsere fra rhLAMAN-05 (12 måneder) til rhLAMAN-10 (op til 48 måneder) understøtter den fortsatte fordel ved længerevarende behandling af AM med Lamzede[®].

I praktikken er den kliniske mer-værdi også illustreret ved, at patienterne har rejst fra andre byer og lande til behandling på Bispebjerg hospital hver eneste uge i ca. 6 år.

Vi vil også anbefale Medicinrådet at tage kontakt til MD Allan Lund samt MD Line G Borgwardt på rigshospitalet for at få yderligere information om Lamzede[®]'s effekt på de to danske patienter, som er i compassionate use program. Desuden kunne Medicinrådet tale med patienternes familie for at få disses opfattelse af Lamzede[®]'s effekt på patienterne.

Vi håber, at Medicinrådet vil tage disse kommentarer til efterretning, og at rådet vil genoverveje deres vurdering af klinisk merværdi, med henblik på at sikre ibrugtagning af Lamzede[®] som eneste behandling mod alfa-mannosidose.

Såfremt I har spørgsmål, er I velkomne til at kontakte undertegnede på telefon (2835 3326) eller e-mail (a.heyman@chiesi.com).

Med venlig hilsen

Anette Heymann, cand.pharm., HD(A)
Rare Diseases Manager, Nordics

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	30. maj 2018
Offentliggørelsesdato	30. maj 2018
Dokumentnummer	19798
Versionsnummer	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 staircase 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 overvejelsen 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 adspurgt 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

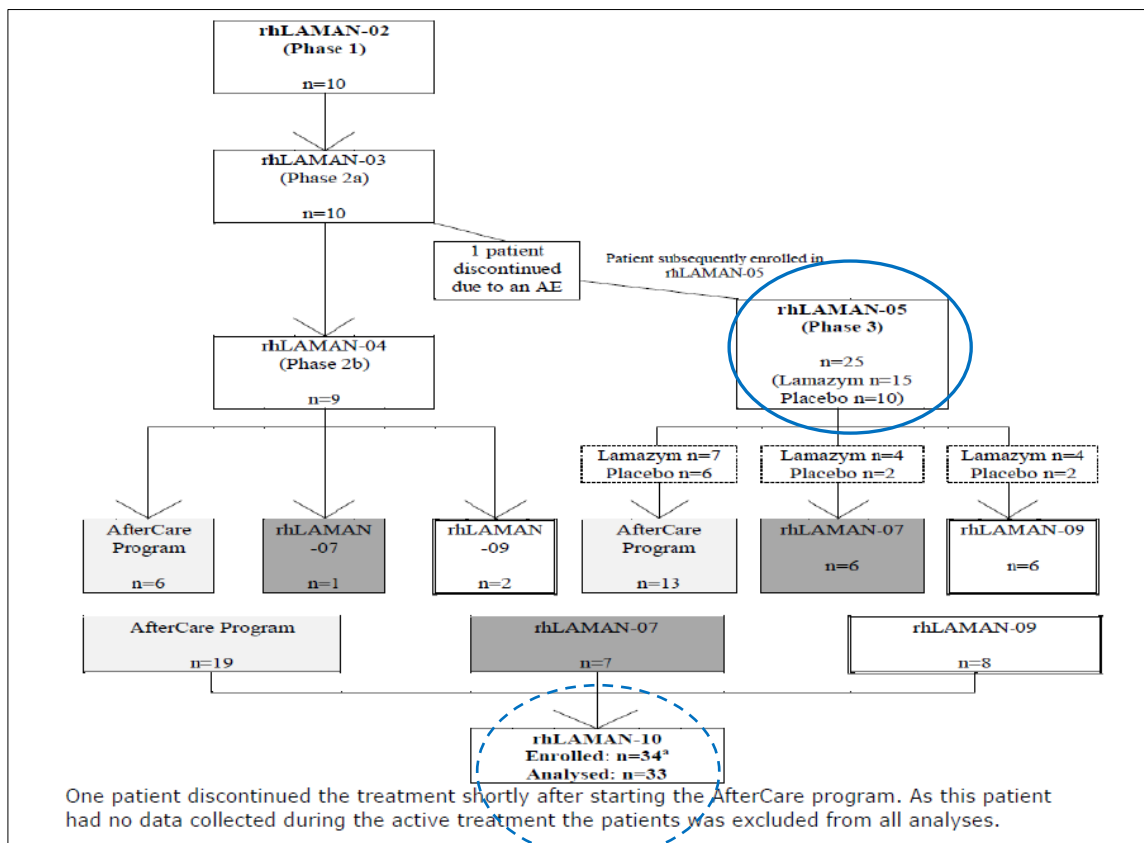
rhLAMAN-05 (studie anvendt til vurdering af klinisk merværdi)

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 voksne gruppe ≥ 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	Medicinerådets 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 Medicinerådets 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 Medicinerådets 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 Medicinerådet, 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. Medicinerådets 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/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.

Application for the assessment of clinically added value of Lamzede[®] (velmanase alfa) for enzyme replacement therapy for the treatment of non-neurological manifestations in patients with mild to moderate alpha-mannosidosis

Contents

1	Basic information.....	3
2	Abbreviations.....	4
3	Summary.....	6
4	Literature search.....	7
4.1	Relevant studies	8
4.2	Main characteristics of included studies	10
5	Clinical questions.....	15
5.1	3MSCT.....	15
5.1.1	Presentation of relevant studies	15
5.1.2	Results per study	15
5.1.3	Comparative analyses.....	19
5.2	6MWT	19
5.2.1	Presentation of relevant studies	19
5.2.2	Results per study	19
5.2.3	Comparative analyses.....	22
5.3	BOT2	22
5.3.1	Presentation of relevant studies	22
5.3.2	Results per study	23
5.3.3	Comparative analyses.....	27
5.4	EQ-5D INDEX.....	28
5.4.1	Presentation of relevant studies	28
5.4.2	Results per study	28
5.4.3	Comparative analyses.....	30
5.5	PTA.....	30
5.5.1	Presentation of relevant studies	30
5.5.2	Results per study	30
5.5.3	Comparative analyses.....	32
5.6	SAEs	33
5.6.1	Presentation of relevant studies	33
5.6.2	Results per study	33
5.6.3	Comparative analyses.....	34
6	References	35
7	Appendices	37

1 Basic information

Table 1 Contact information

Name	Anette Heymann
Title	Rare Diseases Manager, Nordics
Area of responsibility	Marketing, Sales, Market Access
Phone	+45 2835 3326
E-mail	a.heyman@chiesi.com
Name	Patrick Svarvar
Title	Business Unit Director Specialty Care and Rare Diseases, Nordics
Area of responsibility	Marketing, Sales, Market Access
Phone	+46 70-965 10 35
E-mail	p.svarvar@chiesi.com

Table 2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	Lamzede®
Generic name	Velmanase alfa
Marketing authorization holder in Denmark	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo 26/A 43122 Parma, Italy
ATC code	A16AB15
Pharmacotherapeutic group	Other alimentary tract and metabolism products, enzymes
Active substance(s)	One vial contains 10 mg of velmanase alfa*. After reconstitution, one mL of the solution contains 2 mg of velmanase alfa (10 mg / 5 mL). *Velmanase alfa is produced in mammalian Chinese Hamster Ovary (CHO) cells using recombinant DNA technology.
Pharmaceutical form(s)	Powder for solution for infusion. White to off white powder.
Mechanism of action	Velmanase alfa, the active substance of Lamzede, is a recombinant form of human alpha mannosidase. The amino acid sequence of the monomeric protein is identical to the naturally occurring human enzyme, alpha mannosidase. Velmanase alfa is intended to supplement or replace natural alpha mannosidase, an enzyme that catalyses the sequential degradation of hybrid and complex high mannose oligosaccharides in the lysosome, reducing the amount of accumulated mannose rich oligosaccharides.
Dosage regimen	The recommended dose regimen is 1 mg/kg of body weight administered once every week by intravenous infusion at a controlled speed.

Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Lamzede® (velmanase alfa) for enzyme replacement therapy for the treatment of non-neurological manifestations in patients with mild to moderate alpha mannosidosis
Other approved therapeutic indications	No
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	No
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	Pack sizes of 1, 5 or 10 vials per carton. Not all pack sizes may be marketed.
Orphan drug designation	On 26 January 2005, orphan designation (EU/3/04/260) was granted by the European Commission to Zymenex A/S, Denmark, for recombinant human α -mannosidase for the treatment of α -mannosidosis. The sponsorship was transferred to Chiesi Farmaceutici S.p.A., Italy, in January 2015.

2 Abbreviations

3-MSCT	3-minute stair climb test
6-MWT	6-minute walk test
ADA	Anti-drug antibody
AE	Adverse event
AM	Alpha-mannosidosis
ANCOVA	Analysis of covariance
BC	Bilateral coordination
BL	Baseline
BMI	Body mass index
BSC	Best supportive care
BOT2	Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency 2nd edition
CEV	Comprehensive evaluation visit
CHAQ	Childhood health assessment questionnaire
CI	Confidence interval
CNS	Central nervous system
dBHL	Decibel hearing loss
ECG	Electrocardiography
ERT	Enzyme replacement therapy
EQ-5D	EuroQoL five-dimension questionnaire
EQ-5D-5L	EuroQoL five-dimension five-level questionnaire

FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second
FMI	Fine motor integration
FMP	Fine motor precision
FVC	Forced vital capacity
GFAp	Glial fibrillary acidic protein
HSCT	Haematopoietic stem cell transplantation
IgG	Immunoglobulin G
IMP	Investigational medicinal product
IRR	Infusion-related reaction
LSD	Lysosomal storage disease
MCID	Minimal clinically important difference
MD	Manual dexterity
NFLp	Neurofilament protein
PEF	Peak expiratory flow
PFT	Pulmonary function test
PTA	Pure tone audiometry
QoL	Quality of life
RSA	Running speed and agility
SAE	Serious adverse event
SD	Standard deviation
SE	Standard error
ULC	Upper limb coordination
VA	Velmanase alfa
VAS	Visual analogue scale
WC	Wheelchair dependent
WU	Walking unassisted
WWA	Walking with assistance
WHO	World Health Organization

3 Summary

Velmanase alfa (VA) is a recombinant form of human α -mannosidase that is administered once weekly by IV infusion (1 mg/kg) for the treatment of AM – this treatment is known as enzyme replacement therapy (ERT). Through this administration, VA is introduced into the bloodstream and is internalised into the lysosomes, where it replaces the inactive form (1).

The efficacy and safety of VA is demonstrated in three Phase I/II trials (rhLAMAN-02 (2), rhLAMAN-03 (3) and rhLAMAN-04 (4)) and two Phase III trials (rhLAMAN-05 (5) and rhLAMAN-10 (6)), with a total patient population of 34. The results from rhLAMAN-05 and rhLAMAN-10 provide pivotal data supporting the efficacy and safety of VA:

- rhLAMAN-05 provides data on the relative 12-month efficacy and safety of VA (N=15) compared with placebo (N=10)
- rhLAMAN-10 provides data on the efficacy and safety of VA (N=33) for up to 48 months

Data on rhLAMAN-05 is presented in the main part of this application.

Data on rhLAMAN-10 will be presented in company appendix 2 as the Scientific Committee has requested answering the Clinical Questions with data obtained in the placebo controlled study, i.e. the rhLAMAN-05 only. Chiesi is of the opinion that the full picture of the benefit/risk profile is best assessed if using all patient data (33 patients) and at as long follow-up time as possible, which is done in rhLAMAN-10. The rhLAMAN-10 has also been part of the evaluation by the European Medicinal Agency (EMA) for the centralized procedure of marketing authorization. As reported in the press release issued by EMA on the 26th January 2018, the observation period of one year is not considered sufficient to fully characterise the magnitude of the changes (7).

Treatment with VA for 12 months (rhLAMAN-05) significantly (statistically) improved (reduced) serum oligosaccharide levels and resulted in numerical differences for measures of mobility/functional capacity (3-minute stair climb test [3-MSCT] and 6-minute walk test [6-MWT]) and lung function (forced vital capacity [FVC] % of predicted) compared with placebo. Levels of serum immunoglobulin G (IgG) were significantly (statistically) improved (greater) in the VA group compared with the placebo group at Month 12. These data suggest that VA may help to improve immune function in patients with AM. Overall, treatment with VA was generally well tolerated. Infusion-related reactions (IRR) occurred in only one patient (receiving VA); although this patient experienced 11 IRR events (all mild or moderate in intensity), the patient was still able to continue treatment.

Long-term efficacy and safety of velmanase alfa

Long-term treatment (up to 48 months) with VA in rhLAMAN-10 resulted in significant (statistically) and sustained improvements in serum oligosaccharide and IgG levels, mobility/functional capacity (3-MSCT and 6-MWT), lung function, QoL, motor function, cognitive function, and hearing from baseline to last observation. Of note, of the ten patients who required a device or third-party assistance for ambulation at baseline, seven (70%) became independent of assistance at last observation. Two paediatric patients and one adult who required a wheelchair for long-distance mobility at baseline discontinued using the wheelchair at last observation.

Overall, VA was well tolerated – no special safety concerns were raised, including immunogenicity, and the long-term safety profile of VA was found to be acceptable. Overall, 19 IRR events were recorded in three patients, of which 14 occurred in a single patient. All IRRs were mild or moderate in intensity and were resolved.

Post-hoc, multi-domain responder analysis

Key endpoints (serum oligosaccharides, 3-MSCT, 6-MWT, FVC [% of predicted], childhood health assessment questionnaire (CHAQ) disability index and CHAQ pain [visual analogue scale; VAS]) were grouped into three domains that reflect the pathophysiology and the burden of AM (8). Patients were considered as responders if they achieved the response criteria in ≥ 2 out of 3 domains (8).

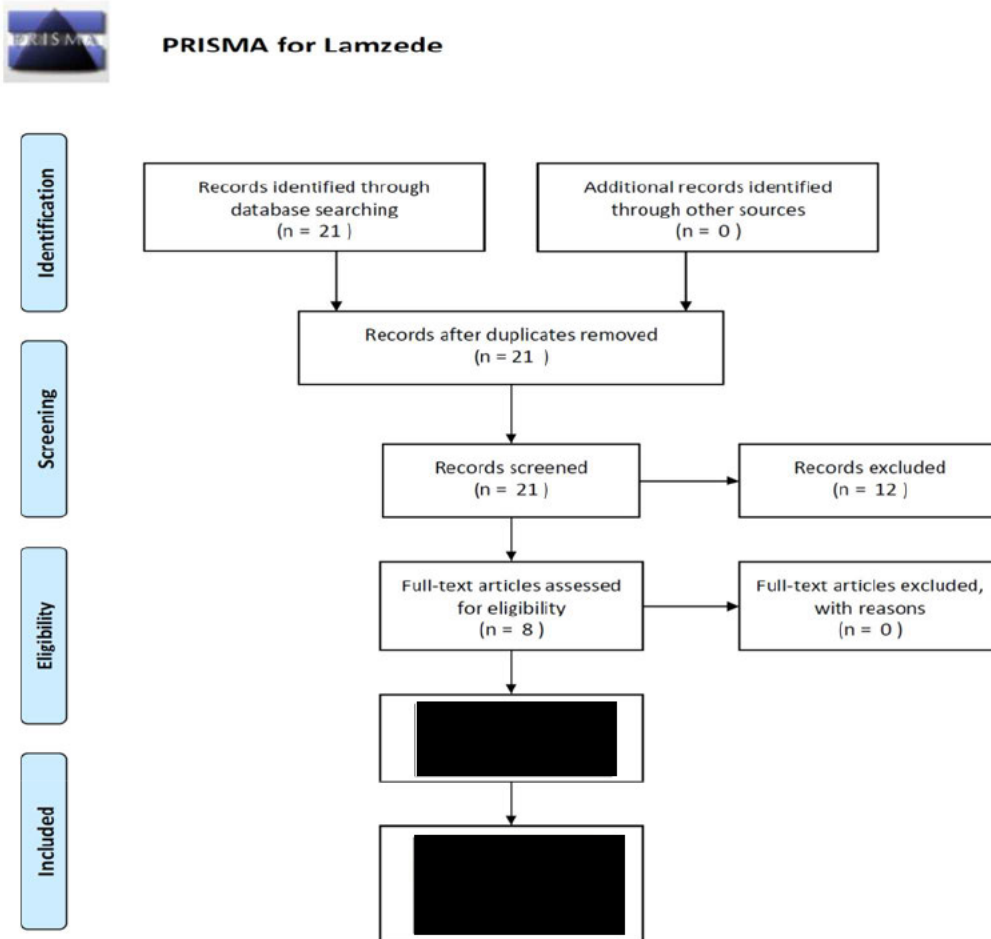
In rhLAMAN-05, 87% of patients in the VA group achieved a response to treatment at 12 months, compared with 30% in the placebo group; therefore, the use of a two-domain responder criterion provides enough sensitivity to observe a treatment effect compared with placebo (8).

Following long-term treatment with VA in rhLAMAN-10, 88% (100% of paediatric patients and 71% of adult patients) achieved a response at last observation (between 12–48 months of treatment) (8). The higher proportion of three-domain responders at last observation in rhLAMAN-10 (46%) compared with rhLAMAN-05 (13%) may also be indicative of benefit received from long-term treatment (up to 48 months) with VA (8).

4 Literature search

The research on Lamzede for the treatment of alpha-mannosidosis (AM) was carried out on MEDLINE and CENTRAL databases. Please refer to the PRISMA flowchart for the details of the exclusion criteria and the records selected in figure 1.

FIGURE 1: PRISMA FLOWCHART FOR LAMZEDE



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

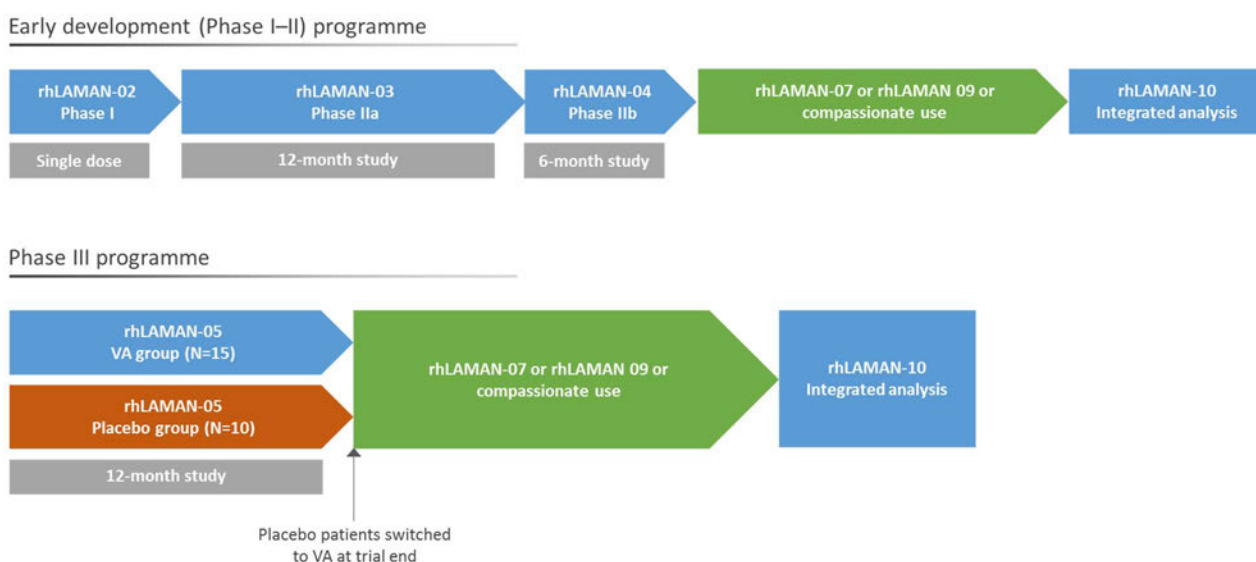
Please find further literature search details as enclosure of this application:

- 1) Report on Lamzede – Medline literature search.
- 2) Report on Lamzede – Central literature search.

4.1 Relevant studies

Velmanase alfa (VA) was assessed throughout a series of Phase I, II and III clinical trials in patients with AM. All patients were enrolled in one of two parental clinical trials: Phase I/II trial (rhLAMAN-02/03/04) or rhLAMAN-05 (5) (a 12-month Phase III trial). Figure 2 shows a schematic diagram of the VA clinical trial programme. To address the need for long-term data, patients receiving VA in the compassionate use programme were enrolled in rhLAMAN-10. A one-week comprehensive evaluation visit (CEV) was scheduled according to the time point the patient attended the last assessment visit in the previous trial. At the same time, patients enrolled in rhLAMAN-07 and rhLAMAN-09 undertook a CEV as part of their respective studies. Data from the CEVs (database of rhLAMAN-10) were integrated with the databases of rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04, rhLAMAN-05, rhLAMAN-07 and rhLAMAN-09 to form the rhLAMAN-10 integrated data set.

FIGURE 2: SCHEMATIC OF THE VA CLINICAL DEVELOPMENT PROGRAMME (PHASE I TO RHLAMAN-10 INTEGRATED ANALYSIS)



EXTENT OF EXPOSURE TO VA

In the rhLAMAN-10 study, mean standard deviation (SD) exposure was 890.5 (461.5) days (Table 1). Exposure was greater in patients whose parental study was the Phase I/II trial (mean exposure 1585.2 days), than in those whose parental study was rhLAMAN-05 (mean exposure of 630.0 days). As the Phase I/II trial only enrolled paediatric patients, exposure for patients aged <18 years was higher than for patients aged ≥18 years.

The mean (SD) number of infusions reported was 84.8 (63.1), with a higher number reported in patients whose parental study was the Phase I/II trial, and consequently in patients aged <18 years. The actual number of infusions was higher than that reported, as administrations in the compassionate use programme were not recorded.

TABLE 1: EXTENT OF EXPOSURE TO VA

	Overall (N=33)	<18 years (n=19)	≥18 years (n=14)	rhLAMAN-05 (n=24)
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Number of infusions	84.9 (63.1)	105.6 (71.0)	56.7 (36.4)	62.8 (44.2)
Exposure (days)	890.5 (461.5)	1085.9 (508.7)	625.4 (185.8)	630.0 (191.0)

The efficacy and safety of VA has been demonstrated in three Phase I/II trials and two Phase III trials. In this assessment the main focus will be on the two Phase III trials presented in Table 2.

TABLE 2: RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question
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, Borgwardt et al., 2018, accepted for publication to the Journal of Inherited Metabolic Disease JIMD	rhLAMAN-05	EudraCT no: 2012-000979-17	Completed	6-minute walk test (6-MWT) 3-minute stair climb test (3-MSCT) Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency 2nd edition (BOT2) EuroQol five-dimension questionnaire (EQ-5D) INDEX Pure tone audiometry (PTA) Adverse events (AEs)
Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis accepted for publication by the Journal of Inherited Metabolic Disease.	rhLAMAN-10	NCT02478840	Completed	6-MWT 3-MSCT BOT2 EQ-5D-INDEX PTA AEs

Data presented in this application:

- Data from a post-hoc analyses ‘Efficacy analyses on rhLAMAN-05 population by age class: 6–11, 12–17 and ≥18 years old’ is included in paragraph 5 – Clinical Questions – as requested by the Scientific Committee.
- Serum immunoglobulin G (IgG): Patients with AM suffer from recurrent infections, suggestive of immunodeficiency (9). Immunoglobulins play a major role in adaptive immunity (10). In particular, serum IgG

levels comprise 70–80% of the total serum immunoglobulin content and low levels of serum IgG are associated with an increased risk of infections (10). Serum IgG levels were measured in order to assess the level of immunodeficiency, with an increase in levels representing an improvement. The biomarker of serum IgG is well accepted as a surrogate for humoral deficiency, and for patients with hypogammaglobulinaemia, and the standard therapy is replacement with immunoglobulins (11). Data on this can be found in company appendix 1 (rhLAMAN-05) and in company appendix 2 (rhLAMAN-10).

- Data on rhLAMAN-10 will be presented in company appendix 2 as the Scientific Committee has requested answering the Clinical Questions with data obtained in the placebo controlled study, i.e. the rhLAMAN-05 only. Chiesi is of the opinion that the full picture of the benefit/risk profile is best assessed if using all patient data (33 patients) and at as long follow-up time as possible, which is done in rhLAMAN-10. The rhLAMAN-10 has also been part of the evaluation by the European Medicinal Agency (EMA) for the centralized procedure of marketing authorization. As reported in the press release issued by EMA on the 26th January 2018, the observation period of one year is not considered sufficient to fully characterise the magnitude of the changes (7).
- Moreover, data from a post-hoc analyses: Efficacy analyses on overall trial (rhLAMAN-05 & rhLAMAN-10) population by age class: 6–11, 12–17 and ≥18 years old is included in company appendix 3.
- Furthermore, the results of the Multi-domain responder analysis, requested and assessed by EMA, for rhLAMAN-05 and rhLAMAN-10 is included in company appendix 4.

4.2 Main characteristics of included studies

Description of clinical assessments

The lack of α -mannosidase activity results in impaired cellular function and organ toxicity due to reduced oligosaccharide clearance, which manifests as a wide range of symptoms affecting multiple systems (1). Accordingly, a range of tests were employed as endpoints throughout the rhLAMAN clinical trial programme, which assessed the key systems affected in AM. These tests were selected on the basis of the literature from other similar indications and also informed from the natural history study (12) and via agreement with the EMA. An overview of the tests presented in this application is provided in Table 3.

TABLE 3: OVERVIEW OF THOSE TESTS USED IN THE RHLAMAN CLINICAL TRIAL PROGRAMME PRESENTED IN THIS APPLICATION

Test	Description	Relation to AM	Direction of effect
Assessment of oligosaccharides	The levels of oligosaccharides in serum is measured to evaluate VA activity and its efficacy in clearing oligosaccharides.	Patients with AM have increased levels of oligosaccharides due to the lack of activity of α -mannosidase (13). Enzyme replacement therapy with VA may restore oligosaccharide clearance.	A decrease in values represents an improvement.
Evaluation of functional capacity	3-MSCT – evaluation of the number of steps climbed in 3 minutes to assess functional capacity. 6-MWT – evaluation of the distanced walked in 6 minutes to assess functional capacity.	Due to the array of symptoms present (including skeletal abnormalities and impaired motor function), patients with AM have reduced functional capacity (1). This includes an ability to walk (14). Treatment with VA may help to restore functional capacity.	An increase in 3-MSCT scores and an increase in 6-MWT scores represents an improvement.
Pulmonary function tests	Assessment of forced vital capacity (FVC) (L and % of predicted), forced expiratory volume in 1 second (FEV ₁) (L and % of predicted) and peak expiratory flow (PEF) (L/s) to evaluate lung function.	α -mannosidase is highly expressed in the lungs and repeated lung infections are thought to contribute to the impaired lung function observed in AM patients (15). Treatment with VA may help to restore normal lung function; improvement in lung function may also result from improvements in skeletal damage.	An increase in age- and height-adjusted values represents an improvement.
Assessment of motor skills	Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency 2nd edition (BOT2) assessment to evaluate motor skills.	AM is known to affect areas of the brain involved in motor function and muscle coordination (14). Treatment with VA may help improve these faculties.	An age-adjusted increase in values represents an improvement.
Pure tone audiometry (PTA)	Assessment of hearing loss.	Hearing loss is seen in the majority of patients with AM and is caused by a combination of conductive hearing loss (due to recurrent infections) and sensorineural hearing loss (due to damage to the middle ear) (1). Treatment with VA may help to improve hearing.	A decrease in values represents an improvement.
Immunology	Assessment of serum Immunoglobulin G (IgG).	AM is associated with immunodeficiency which leads to an increase in infections (9). Treatment with VA may restore levels of serum IgG, which may improve the immune function of patients.	An increase in values represents an improvement.

Test	Description	Relation to AM	Direction of effect
Quality of life	Evaluation of Quality of Life (QoL) using Childhood health assessment questionnaire (CHAQ) and EuroQol five-dimension questionnaire (EQ-5D) (assessments were completed by parent/caregiver on behalf of patient, i.e. indirect measures only).	Patients with AM may have a reduced QoL. If treatment with VA reduces symptom burden, patients may experience a better QoL.	A decrease in CHAQ values represents an improvement. An increase in EQ-5D values represents an improvement.

rhLAMAN-05

There is one placebo controlled study for VA which provide pivotal data supporting the efficacy and safety of VA:

- rhLAMAN-05 provides data on the relative 12-month efficacy and safety of VA (N=15) compared with placebo (N=10)
- Patients who were enrolled in rhLAMAN-05 (n=25) were randomised 3:2 to receive active treatment (1 mg/kg) or placebo. Study details are presented in appendix Table A2.
- Demography and other baseline characteristics of rhLAMAN-05 is presented in Table 4.

TABLE 4: DEMOGRAPHY AND OTHER BASELINE CHARACTERISTICS OF rHLAMAN-05

	VA (N=15)	Placebo (N=10)
Age, n (%)		
<12	4 (26.7)	2 (20.0)
12–<18	3 (20.0)	3 (30.0)
≥18	8 (53.3)	5 (50.0)
Female, n (%)	6 (40.0)	5 (50.0)
Male, n (%)	9 (60.0)	5 (50.0)
Race (white)	15 (100.0)	10 (100.0)
Weight, kg		
Mean (SD)	60.2 (21.5)	64.2 (12.2)
Height, metres		
Mean (SD)	1.51 (0.19)	1.61 (0.14)
BMI, kg/m ²		
Mean (SD)	25.1 (4.9)	24.7 (2.7)
3-MSCT, steps/min		
Mean (SD)	52.9 (11.2)	55.5 (16.0)
35–45, n (%)	1 (6.7)	3 (30.0)
45–55, n (%)	9 (60.0)	2 (20.0)
55–65, n (%)	3 (20.0)	1 (10.0)
≥65, n (%)	2 (13.3)	4 (40.0)
6-MWT, metres		
Mean (SD)	460 (72.3)	466 (140)
200–400, n (%)	2 (13.3)	3 (30.0)
400–500, n (%)	11 (73.3)	3 (30.0)
≥500, n (%)	2 (13.3)	2 (40.0)
FVC		
% of predicted, mean (SD)	81.7 (20.7)	90.4 (10.4)
L, mean (SD)	2.5 (1.1)	3.3 (0.9)
FEV ₁		
% of predicted, mean (SD)	80.3 (19.6)	85.9 (18.2)
L, mean (SD)	2.3 (1.0)	2.9 (0.9)
PEF, L/s		
Mean (SD)	4.6 (2.2)	5.7 (1.6)
Leiter-R, years		
TEA-AME mean (SD)	6.3 (2.6)	6.6 (1.8)
TEA-VR mean (SD)	5.7 (1.7)	6.1 (1.6)
Serum oligosaccharides, μmol/L		
Mean (SD)	6.8 (1.2)	6.6 (1.9)

	VA (N=15)	Placebo (N=10)
CSF oligosaccharides, $\mu\text{mol/L}$ Mean (SD)	11.4 (3.0)	10.3 (2.9)
BOT2 Total Score, points Mean (SD)	94.93 (41.68)	109.2 (51.84)
CHAQ disability index, score Mean (SD)	1.37 (0.82)	1.59 (0.64)
EQ-5D index, score Mean (SD)	0.61 (0.19)	0.61 (0.18)

Body Mass Index (BMI), Cerebrospinal fluid (CSF)

Oligosaccharides – a biomarker of AM

Due to the loss of α -mannosidase activity, patients with AM accumulate mannose-rich oligosaccharides throughout the body, including in serum and cerebrospinal fluid (CSF). Therefore, a reduction of serum oligosaccharide content in serum and CSF after treatment with VA is an important biomarker that can be used to assess the efficacy of VA in AM patients. In the natural history study of AM (12), low oligosaccharide levels (measured in the urine) corresponded to a longer walking distance (6-MWT) and more steps climbed (3-MSCT), suggesting that the level of oligosaccharides may be clinically relevant. Change in serum oligosaccharides, rather than urine oligosaccharides, was used as a primary endpoint in the rhLAMMAN trials. It was considered logistically easier to measure serum oligosaccharides in the context of centralised visits, as the collection of 24-hour urine samples was not reliable and associated with low quality data (16).

Change from baseline to month 12 in serum oligosaccharides

At Month 12, serum oligosaccharide clearance was significantly (statistically) improved in the VA group compared with the placebo group (Table 2).

TABLE 2: CHANGE FROM BASELINE TO MONTH 12 IN SERUM OLIGOSACCHARIDES

	VA (N=15)	Placebo (N=10)
Change from baseline to Month 12 in serum oligosaccharide ($\mu\text{mol/L}$)		
Absolute mean change (SD)	-5.1 (1.2)	-1.6 (1.7)
Adjusted mean relative change, % (95% CI)	-77.60 (-81.58, -72.76)	-24.14 (-40.31, -3.59)
Adjusted mean difference from placebo, % (95% CI)	-70.47 (-78.35, -59.72)	-
p-value for difference	<0.001	-

Confidence interval (CI)

The adjusted (for baseline value and age) mean relative change from baseline was -77.60% (95% CI: -81.58, -72.76) in the VA group and -24.14% (95% CI: -40.31, -3.59) in the placebo group; the adjusted mean difference (relative change from baseline) was -70.47% (95% CI: -78.35, -59.72; $p < 0.001$). The adjusted (for baseline value and age) mean absolute change from baseline to Month 12 was -5.11 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -5.66, -4.56) in the VA group and -1.61 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -2.28, -0.94) in the placebo group. The adjusted mean difference (absolute change from baseline) for VA vs. placebo was -3.50 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: -4.37; -2.62; $p < 0.001$).

5 Clinical questions

5.1 3MSCT

5.1.1 Presentation of relevant studies

rhLAMAN-05 provides data on the relative 12-month efficacy and safety of VA (N=15) compared with placebo (N=10).

5.1.2 Results per study

Change from baseline to Month 12 in the 3-MSCT

At Month 12, an effect on functional capacity (as measured by the 3-MSCT) was observed in the VA group compared with the placebo group, although no statistically significant difference was detected (Table 6).

TABLE 6: CHANGE FROM BASELINE TO MONTH 12 IN THE 3-MSCT

Change from baseline to Month 12 in the 3-MSCT	VA (N=15)	Placebo (N=10)
Change from baseline to Month 12 in the 3-MSCT (steps/min)		
Absolute mean change (SD)	0.6 (8.6)	-2.4 (5.5)
Adjusted mean relative change, % (95% CI)	-1.07 (-9.05, 7.61)	-3.97 (-13.38, 6.47)
Adjusted mean difference from placebo, % (95% CI)	3.01 (-9.86, 17.72)	-
p-value for difference	0.648	-

The adjusted (for baseline value and age) mean absolute change from baseline to Month 12 was 0.46 steps/min (95% CI: -3.58, 4.50) in the VA group and -2.16 steps/min (95% CI: -7.12, 2.80) in the placebo group.

The adjusted mean difference (absolute change from baseline) for VA vs. placebo was 2.62 steps/min (95% CI: -3.81, 9.05; p=0.406).

The 3-MSCT is effort-dependent and may be subject to limitations in paediatric and neurologically- and cognitively-impaired patients. Potential confounders leading to poor performance at Month 12 (i.e., test values below baseline) for specific patients in the VA group are summarised in Table 7.

TABLE 7: POTENTIAL CONFOUNDERS LEADING TO POOR PERFORMANCE IN 3-MSCT IN THE VA GROUP AT MONTH 12

Patient	Reason
A	[REDACTED]
B	[REDACTED]
C	[REDACTED]
D	[REDACTED]
E	[REDACTED]
F	[REDACTED]

Results from the sub-group analysis:

a) As defined by Chiesi:

3-MSCT primary endpoint by age class (<18 vs. ≥18 years)

The subgroup analysis for the relative change from baseline at Month 12 for the 3-MSCT is shown in Table 8.

For the 3-MSCT, the 10.2 percentage point difference between the paediatric VA and placebo groups (in favour of VA) was greater than the percentage point difference observed in the adult population (–1.3 percentage points in favour of placebo).

TABLE 8: 3-MSCT BY AGE CLASS

Primary endpoints	VA	Placebo	VA – Placebo [†]
<18 years, n	7	5	-
≥18 years, n	8	5	-
Relative mean change from baseline to Month 12 in 3-MSCT, % (SD)			
<18 years	5.8 (18.0)	-4.4 (10.8)	10.2
≥18 years	-4.1 (13.7)	-2.8 (16.4)	-1.3

b) As defined by the Scientific Committee:

The subgroup analysis for the relative change from baseline at Month 12 for the 3-MSCT is shown in Table 9 (0-11 years), in Table 10 (12-17 years) and in Table 11 (≥18 years).

TABLE 9: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR THE 3-MSCT (0-11 YEARS)

3MSCT (Steps/min) – (0-11 years)	VA	Placebo
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

3MSCT (Steps/min) – (0-11 years)	VA	Placebo
Relative_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

TABLE 10: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR THE 3-MSCT (12-17 YEARS)

3MSCT (Steps/min) – (12-17)	VA N=3	Placebo N=3
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Relative_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

TABLE 11: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR THE 3-MSCT (≥18 years)

3MSCT (Steps/min) – (≥18 years)	VA	Placebo
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		

3MSCT (Steps/min) – (≥18 years)	VA	Placebo
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Relative_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

5.1.3 Comparative analyses

NA

5.2 6MWT

5.2.1 Presentation of relevant studies

rhLAMAN-05 provides data on the relative 12-month efficacy and safety of VA (N=15) compared with placebo (N=10).

5.2.2 Results per study

Change from baseline to Month 12 in the 6-MWT

At Month 12, a trend for improvement in functional capacity (as measured by the 6-MWT) was observed in the VA group compared with the placebo group (Table 12).

TABLE 12: CHANGE FROM BASELINE TO MONTH 12 IN THE 6-MWT

Change from baseline to Month 12 in the 6-MWT	VA (N=15)	Placebo (N=10)
Change from baseline to Month 12 in the 6-MWT (metres)		
Absolute mean change (SD)	4.40 (46.12)	-4.60 (40.79)
Adjusted mean relative change, % (95% CI)	0.64 (-4.74, 6.32)	-1.20 (-7.63, 5.68)
Adjusted mean difference from placebo, % (95% CI)	1.86 (-6.63, 11.12)	-
p-value	0.664	-

The adjusted (for baseline value and age) mean absolute change from baseline to Month 12 was 3.74 m (95% CI: -20.32, 27.80) in the VA group and -3.61 m (95% CI: -33.10, 25.87) in the placebo group.

The adjusted mean difference (absolute change from baseline) for VA vs. placebo was 7.35 m (95% CI: -30.76; 45.46; p=0.692).

Results from the sub-group analysis:

a) As defined by Chiesi:

6-MWT – a prioritised secondary endpoint - by age class (<18 vs. ≥18 years)

The subgroup analysis of the relative change from baseline at Month 12 for the 6-MWT is shown in Table 13.

Overall, both adult and paediatric patients receiving VA had favourable changes from baseline in the 6-MWT. In contrast, the 6-MWT difference between VA and placebo was greater in adult patients (3.2 percentage points in favour of VA) compared with paediatric patients (0.8 percentage points in favour of VA).

TABLE 13: 6-MWT BY AGE CLASS (<18 vs. ≥18 YEARS)

Prioritised secondary endpoint	VA	Placebo	VA – Placebo [†]
Relative mean change from baseline to Month 12 in 6-MWT			
<18 years, n	7	5	-
<18 years, % (SD)	2.0 (7.8)	1.2 (9.4)	0.8
≥18 years, n	8	5	-
≥18 years, % (SD)	0.4 (11.7)	-2.8 (12.8)	3.2

b) As defined by the Scientific Committee:

The subgroup analysis for the relative change from baseline at Month 12 for the 6-MWT is shown in Table 14 (0-11 years), in Table 15 (12-17 years) and in Table 16 (≥18 years).

TABLE 14: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR THE 6-MWT (0-11 YEARS)

6MWT (m) – (0-11 years)	VA	Placebo
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

6MWT (m) – (0-11 years)	VA	Placebo
Relative_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

TABLE 15: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR THE 6-MWT (12-17 YEARS)

6MWT (M) – (12-17 years)	VA	Placebo
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Relative_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

TABLE 16: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR THE 6-MWT (≥18 YEARS)

6MWT (m) - (≥ 18 years)	VA	Placebo
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Relative_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

5.2.3 Comparative analyses

NA

5.3 BOT2

5.3.1 Presentation of relevant studies

rhLAMAN-05 provides data on the relative 12-month efficacy and safety of VA (N=15) compared with placebo (N=10).

The Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT2) is a standardized, individually administered measurement of fine and gross motor skills in children and young adults. It is based on a large normative sample and possesses strong psychometric properties.

The BOT2 test includes the following subtests:

- Fine Motor Precision (FMP): 7 items: e.g. drawing line through a path, connecting dots, cutting out a circle
- Fine Motor Integration (FMI): 8 items: e.g. copying a star, square or diamond, copying overlapping pencil figures
- Manual Dexterity (MD): 5 items: e.g. transferring pennies, sorting cards, placing pegs in a pegboard and stringing beads
- Upper Limb Coordination (ULC): 7 items e.g. throwing a ball at a target, catching a dropped ball, catching a tossed ball

- Bilateral Coordination (BC): 7 items e.g. touching finger to nose with eyes closed, tapping foot and fingers on same side synchronized and on opposite side synchronized, jumping jacks
- The Strength subtest was not evaluated and collected due to the characteristics of the patient population. The subtest point scores for the 7 remaining subtests: FMP, FMI, MD, ULC, BC, Balance and Running speed and agility (RSA) were summed to achieve a total subtest point score. The maximum point value that could be achieved for all 7 subtests was 278.

The total point score provides a composite measure of fine and gross motor proficiency and was used to measure efficacy and global skill acquisition across multiple domains in the rhLAMANO5 trial. The BOT2 Total Motor Composite score is the most reliable and preferred method to measure overall proficiency (Bruininks, 2005) but could not be calculated without inclusion of the Strength subtest so the total point score for the 7 available subtests was used. In rhLAMANO-05 a wide variety of ages were represented, paediatric and adult, and the BOT2 total point score provided a measurement of global skill acquisition that could be completed across multiple ages.

The original validation sample included children 4 through 21 years of age. Even though the patients included in this study can be up to 35 years old, the equivalent age is expected to be below 21 years. This is based on previous studies. The test is divided into 4 subtests; fine manual control, manual coordination, body coordination, strength, and agility. Each of the subtests is validated and can be used together or alone. In this trial, subtests for evaluating fine manual control, manual coordination and body coordination will be performed, reflecting the major motor function disturbances in subjects with AM.

5.3.2 Results per study

Change from baseline in BOT2 scores

Overall, a trend for improved motor function was observed in the VA group compared with the placebo group. The Month-12 adjusted (for baseline value and age) relative change from baseline for the BOT2 total point score and four composite (domain) point scores are summarised in Table 17; an increase in the score represents an improvement. With the exception of running speed and agility, VA demonstrated a numerical advantage over placebo for the total point score and remaining composite point scores, although no statistically significant differences were observed.

TABLE 17: BOT2 TOTAL SCORE AND DOMAIN SCORES

BOT2	VA (N=15)	Placebo (N=10)
Change from baseline to Month 12 in total score (points)		
Adjusted mean relative change, % (95% CI)	9.99 (3.89, 16.45)	3.73 (-3.39, 11.37)
Adjusted mean difference from placebo, % (95% CI)	6.04 (-3.21, 16.17)	-
p-value for difference	0.208	-
Change from baseline to Month 12 in running speed and agility† (points)		
Adjusted mean relative change, % (95% CI)	0.80 (-19.76, 26.63)	5.76 (-22.63, 44.55)
Adjusted mean difference from placebo, % (95% CI)	-4.69 (-35.32, 40.46)	-
p-value for difference	0.808	-
Change from baseline to Month 12 in body coordination (points)		
Adjusted mean relative change, % (95% CI)	5.78 (-14.38, 30.68)	-6.39 (-28.59, 22.71)
Adjusted mean difference from placebo, % (95% CI)	13.00 (-19.84, 59.30)	-
p-value for difference	0.485	-
Change from baseline to Month 12 in fine manual control (points)		
Adjusted mean relative change, % (95% CI)	14.15 (6.45, 22.40)	5.51 (-3.98, 15.95)
Adjusted mean difference from placebo, % (95% CI)	8.18 (-3.79, 21.65)	-
p-value for difference	0.189	-
Change from baseline to Month 12 in manual coordination (points)		
Adjusted mean relative change, % (95% CI)	18.66 (4.85, 34.29)	13.66 (-3.08, 33.29)
Adjusted mean difference from placebo, % (95% CI)	4.40 (-14.66, 27.72)	-
p-value for difference	0.675	-

Results from the sub-group analysis:

a) As defined by Chiesi:

The subgroup analysis of the relative change from baseline at Month 12 for BOT2 (total and domain scores) is shown in Table 18. Overall, the difference between VA and placebo was greater (more improved) in the paediatric group than in adults for BOT-2 total and domain scores.

TABLE 18: SUBGROUP ANALYSIS OF THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR BOT2

BOT-2 secondary endpoint	VA	Placebo	VA – Placebo [†]
<18 years, n	7	5	-
≥18 years, n	8	4	-
Relative mean change from baseline to Month 12 in total score, % (SD)			
<18 years	21.8 (22.4)	4.8 (19.6)	17.0
≥18 years	4.0 (15.7)	1.9 (4.7)	2.1
Relative mean change from baseline to Month 12 in running speed and agility, % (SD)			
<18 years	20.0 (57.4)	-19.9 (21.0)	39.9
≥18 years	3.2 (45.9)	47.5 (101.8)	-44.3
Relative mean change from baseline to Month 12 in body coordination, % (SD)			
<18 years	24.0 (66.8)	-7.4 (62.0)	31.4
≥18 years	8.4 (44.1)	-3.7 (25.0)	12.1
Relative mean change from baseline to Month 12 in fine manual control, % (SD)			
<18 years	37.4 (49.9)	21.3 (32.3)	16.1
≥18 years	5.7 (18.5)	-3.4 (6.9)	9.1
Relative mean change from baseline to Month 12 in manual coordination, % (SD)			
<18 years	40.9 (58.2)	3.3 (17.3)	37.6
≥18 years	11.6 (29.6)	22.7 (24.9)	-11.1

b) As defined by the Scientific Committee:

The subgroup analysis for the relative change from baseline at Month 12 for the BOT2 is shown in Table 19 (0-11 years), in Table 20 (12-17 years) and in Table 21 (≥18 years).

TABLE 19: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR THE BOT2 (0-11 years)

BOT2 Total (Points) – (0-11 years)	VA	Placebo
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		

BOT2 Total (Points) – (0-11 years)	
Mean (SD)	
Median	
Min - Max	
Absolute_change	
n	
Mean (SD)	
Median	
Min - Max	
Relative_change	
n	
Mean (SD)	
Median	
Min - Max	

TABLE 20: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR THE BOT2 (12-17 YEARS)

BOT2 Total (Points) – (12-17 years)		VA	Placebo
Baseline			
n			
Mean (SD)			
Median			
Min - Max			
M12			
n			
Mean (SD)			
Median			
Min - Max			
Absolute_change			
n			
Mean (SD)			
Median			
Min - Max			
Relative_change			
n			
Mean (SD)			
Median			
Min - Max			

TABLE 21: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR THE BOT2 (≥18 YEARS)

BOT2 Total (Points) – (≥18 years)	VA	Placebo
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Relative_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

5.3.3 Comparative analyses

NA

5.4 EQ-5D INDEX

5.4.1 Presentation of relevant studies

rhLAMAMAN-05 provides data on the relative 12-month efficacy and safety of VA (N=15) compared with placebo (N=10).

5.4.2 Results per study

The results of the EQ-5D Index at Month 12, the absolute mean change in score (SD) from baseline was:

- 0.04 (0.09) in the VA group and 0.03 (0.16) in the placebo group for the EQ-5D Index (both improved).

As defined by the Scientific Committee:

The subgroup analysis for the relative change from baseline at Month 12 for the EQ-5D-5L Index is shown in Table 22 (0-11 years), in Table 23 (12-17 years) and in Table 24 (≥18 years).

TABLE 22: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR EQ-5D-5L INDEX (0-11 YEARS)

EQ-5D-5L Index (0-11 years)	VA	Placebo
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Relative_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

TABLE 23: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR EQ-5D-5L INDEX (12-17 YEARS)

EQ-5D-5L Index (12-17 years)	VA	Placebo
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Relative_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

TABLE 24: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR EQ-5D-5L INDEX (≥18 YEARS)

EQ-5D-5L Index (≥18 years)	VA	Placebo
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Relative_change		

EQ-5D-5L Index (≥ 18 years)	VA	Placebo
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

5.4.3 Comparative analyses

NA

5.5 PTA

5.5.1 Presentation of relevant studies

rhLAMAN-05 provides data on the relative 12-month efficacy and safety of VA (N=15) compared with placebo (N=10).

5.5.2 Results per study

Hearing was measured by PTA in the unit decibel hearing loss (dBHL) and was performed in all patients without hearing aids. It included audiometry in the left and right ear using air conduction and in the best ear using bone conduction. For the PTA tests, a decrease in decibel hearing loss was considered as an improvement for the patients.

Change from baseline in PTA

The Month-12 adjusted (for baseline value and age) relative change from baseline for PTA endpoints are summarised in Table 25. For the PTA tests, a decrease in dBHL (decibel hearing loss) represents an improvement. Overall, no statistically significant differences were observed between the VA and placebo group.

TABLE 25: PTA OUTCOMES

PTA	VA (N=15)	Placebo (N=10)
Change from baseline to Month 12 in bone conduction best ear (dBHL)		
Adjusted mean relative change, % (95% CI)	6.31 (0.16, 12.83)	-1.94 (-8.62, 5.24)
Adjusted mean difference from placebo, % (95% CI)	8.40 (-1.17, 18.90)	-
p-value for difference	0.087	-
Change from baseline to Month 12 in air conduction left ear (dBHL)		
Adjusted mean relative change, % (95% CI)	3.44 (-3.70, 11.10)	0.34 (-8.10, 9.56)
Adjusted mean difference from placebo, % (95% CI)	3.09 (-8.05, 15.57)	-
p-value for difference	0.586	-
Change from baseline to Month 12 in air conduction right ear (dBHL)		
Adjusted mean relative change, % (95% CI)	4.42 (-4.47, 14.12)	-5.20 (-15.01, 5.74)
Adjusted mean difference from placebo, % (95% CI)	10.15 (-4.42, 26.93)	-
p-value for difference	0.171	-

As defined by the Scientific Committee:

The subgroup analysis for the relative change from baseline at Month 12 for PTA is shown in Table 26 (0-11 years), in Table 27 (12-17 years) and in Table 28 (≥ 18 years).

TABLE 26: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR BONE CONDUCTION BEST EAR (dBHL) (0-11 YEARS)

Bone conduction best ear (dbHL) (0-11)	VA	Placebo
Baseline		
N		
Mean (SD)		
Median		
Min – Max		
M12		
N		
Mean (SD)		
Median		
Min – Max		
Absolute_change		
N		
Mean (SD)		
Median		
Min – Max		
Relative_change		
N		
Mean (SD)		
Median		
Min – Max		

TABLE 27: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR BONE CONDUCTION BEST EAR (dBHL) (12-17 YEARS)

Bone conduction best ear (dbHL) (12-17)	VA	Placebo
Baseline		
N		
Mean (SD)		
Median		
Min – Max		
M12		
N		
Mean (SD)		
Median		
Min – Max		

Bone conduction best ear (dbHL) (12-17)	VA	Placebo
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Relative_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

TABLE 28: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR BONE CONDUCTION BEST EAR (DBHL) (≥18 YEARS)

Bone conduction best ear (dbHL) (≥18)	VA	Placebo
Baseline		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
M12		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Absolute_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		
Relative_change		
n		
Mean (SD)		
Median		
Min - Max		

Data on right and left ear are also available if the Scientific Committee wishes to see these.

5.5.3 Comparative analyses

NA

5.6 SAEs

5.6.1 Presentation of relevant studies

rhLAMAN-05 provides data on the relative 12-month efficacy and safety of VA (N=15) compared with placebo (N=10).

5.6.2 Results per study

A total of 270 AEs were reported by 24 subjects (157 in the VA group and 113 in the Placebo group). The most frequently reported TEAEs were nasopharyngitis (30 events in 10 patients of the VA group and 16 events in 7 patients of the Placebo group), pyrexia (11 events in 6 patients of the VA group and 11 events in 5 patients of the Placebo group) and headache (7 events in 5 patients of the VA group and 9 events in 3 patients of the Placebo group).

Among the related AEs 27 events were mild, 20 in 5 patients of the VA group and 7 in 4 patients of the Placebo group, while 12 events were moderate (10 in 4 patients of the VA group and 2 in 1 patient of the Placebo group).

Five (5) patients reported a SAE (knee deformity (Genua valga both sites), joint swelling (swollen ankle), Sjogren's Syndrome, sepsis and renal failure acute), which were treatment emergent SAEs (see below). Only one of the SAEs was severe in intensity, the sepsis.

In the whole trial, five SAEs occurred in the VA arm, only one possibly related to treatment:

- 1) Acute renal failure in one Patient (event described as moderate; patient recovered; drug temporarily interrupted; the patient had received ibuprofen 600 mg, Q12h dosing as a concomitant medication since 1998);
- 2) Sepsis in one Patient (event described as severe; not related; patient recovered; dose not changed; hypogammaglobulinemia detected (the condition was not diagnosed; sepsis occurred at the beginning of the trial, while a beneficial effect of the treatment was reported after treatment with an increase of the IgG level in serum);
- 3) Joint swelling in one Patient (event described as moderate; not related; patient recovered; dose not changed);
- 4) Knee deformity (Genua valga), bilaterally in one Patient (event described as mild; not related; patient recovered with sequelae; dose not changed);
- 5) Sjogren's syndrome in one Patient (event described as moderate; not related; patient not recovered; dose not changed).

No adverse events (AEs) (related or unrelated) leading to a discontinuation appeared. No deaths were reported. Overall, no clinically relevant changes were observed in hematology, CSF, blood chemistry and urinalysis. The overall observations in the physical examination reflected the clinical symptoms manifesting the AM disease and were as expected. No clinically significant changes occurred in vital signs, body measurements and electrocardiography (ECG).

As defined by the Scientific Committee:

The subgroup analysis for the relative change from baseline at Month 12 for SAE for the age subgroups (0-11 years), (12-17 years) and (≥ 18 years) is shown in Table 29.

TABLE 29: SUBGROUP ANALYSIS FOR THE RELATIVE CHANGE FROM BASELINE AT MONTH 12 FOR SAE

	VA		Placebo
	SAE?		SAE?
	No	Yes	No
	N	N	N
0-11 years	█	█	█
12-17 years	█	█	█
≥ 18 years	█	█	█
All	█	█	█

5.6.3 Comparative analyses

NA

6 References

- 1) Borgwardt L, Lund AM, Dali CI. Alpha-mannosidosis - a review of genetic, clinical findings and options of treatment. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep;12 Suppl 1:185-91.
- 2) Chiesi Farmaceutici S.p.A. Clinical Study Report – rhLAMAN-02. A single center, open-label, dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of rhLAMAN (recombinant human alpha-mannosidase or Lamazym) for the treatment of patients with alpha-mannosidosis. 2015.
- 3) Chiesi Farmaceutici S.p.A. Clinical Study Report – rhLAMAN-03. A single center, randomized, open-label, multiple-dose study of the efficacy and long-term safety of rhLAMAN (recombinant human alpha-mannosidase or Lamazym) for the treatment of patients with alpha-mannosidosis. 2015.
- 4) Chiesi Farmaceutici S.p.A. Clinical Study Report – rhLAMAN-04. A multi-center, open-label trial of the long-term efficacy and safety of Lamazym for the treatment of patients with alpha-Mannosidosis. 2014.
- 5) Chiesi Farmaceutici S.p.A. Clinical Study Report – rhLAMAN-05. A multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group trial, investigating the efficacy and safety of repeated Lamazym treatment of subjects with alpha-mannosidosis. 2016.
- 6) Chiesi Farmaceutici S.p.A. Clinical Study Report – rhLAMAN-10. A single center, open label clinical trial investigating the long-term efficacy of rhLAMAN-(recombinant human alpha-mannosidase or Lamazym) treatment in subjects with alpha-mannosidosis who previously participated in Lamazym trials. 2016.
- 7) http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/01/news_detail_002891.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- 8) Chiesi Farmaceutici S.p.A. Data on file: clinical question 137. 2017.
- 9) Malm D, Halvorsen DS, Tranebjaerg L, Sjursen H. Immunodeficiency in alpha-mannosidosis: a matched case-control study on immunoglobulins, complement factors, receptor density, phagocytosis and intracellular killing in leucocytes. *Eur J Pediatr.* 2000 Sep;159(9):699-703.
- 10) Furst DE. Serum immunoglobulins and risk of infection: how low can you go? *Semin Arthritis Rheum.* 2009 Aug;39(1):18-29.
- 11) Sewell WA, Kerr J, Behr-Gross ME, Peter HH, Kreuth Ig Working G. European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur J Immunol.* 2014 Aug;44(8):2207-14.
- 12) Beck M, Olsen KJ, Wraith JE, Zeman J, Michalski JC, Saftig P, et al. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Jun 20;8:88.
- 13) Malm D, Riise Stensland HM, Edvardsen O, Nilssen O. The natural course and complications of alpha-mannosidosis--a retrospective and descriptive study. *J Inherit Metab Dis.* 2014 Jan;37(1):79-82.
- 14) Malm D, Nilssen O. Alpha-Mannosidosis. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA); 2001 [Updated 2012].
- 15) Borgwardt LL, AM; De Meirleir, L; Amraoui, Y; Andersen, O; Dolhem, P; Campos, M. G; Guffon, N; Héron, B; Jameson, E; Jones, S. A. Improvement in pulmonary function and serum immunoglobulin G in long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) in alpha-mannosidosis patients. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2017;120(1):S29.
- 16) Chiesi Farmaceutici S.p.A. Chiesi Advisory Board – Saturday 28th January 2017. Enzyme replacement therapy for alpha mannosidosis. 2017.

- 17) Malm D, Pantel J, Linaker OM. Psychiatric symptoms in alpha-mannosidosis. *J Intellect Disabil Res.* 2005 Nov;49(Pt 11):865-71.
- 18) Phillips DR, I.; Cattaneo, F. Evaluating Health-Related Quality of Life, Disability, and Pain in Alpha-Mannosidosis: long-term data using the EQ-5D-5L and CHAQ to measure the efficacy of velmanase alfa. [in preparation]. 2017.
- 19) Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2010 Nov;20(11):712-6.
- 20) European Medicines Agency. Vimizim® (elosulfase alfa) European Public Assessment Report. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002779/WC500169242.pdf. Accessed: December 2017.
- 21) Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Oct 12;8:160.
- 22) du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Dec 15;184(12):1382-9.
- 23) Dempster H, Porepa M, Young N, Feldman BM. The clinical meaning of functional outcome scores in children with juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001 Aug;44(8):1768-74.
- 24) Dhanani S, Quenneville J, Perron M, Abdoell M, Feldman BM. Minimal difference in pain associated with change in quality of life in children with rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 2002 Oct 15;47(5):501-5.

7 Appendices

Main characteristics of included studies

Study characteristics

Table A2 Main study characteristics of rhLAMMAN-05

Trial name	A MULTI-CENTER, DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBOCONTROLLED, PARALLEL GROUP TRIAL, INVESTIGATING THE EFFICACY AND SAFETY OF REPEATED VA TREATMENT OF SUBJECTS WITH ALPHA-MANNOSIDOSIS
NCT number	EUDRACT No.: 2012-000979-17
Objective	The overall objective of this trial was to evaluate the efficacy and safety of repeated VA intravenous (i.v.) treatment compared to Placebo in subjects 5-35 years of age with alpha-Mannosidosis.
Publications – title, author, journal, year	Efficacy and safety of VA 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 , Borgwardt L. et al., 2018, accepted for publication to Journal of Inherited Metabolic Disease
Study type and design	A multi-centre, double-blind, randomized, Placebo-controlled, parallel group trial investigating the efficacy and safety of repeated Lamzedo treatment of subjects with alpha-mannosidosis.
Follow-up time	The trial was conducted over 12 months
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>No formal sample size calculation was performed for this trial. The total of 25 patients represents a compromise between availability of patients who can fulfil the admission criteria and the minimum amount of data that can support an assessment of efficacy and safety of the treatment regimen.</p> <p>Inclusion Criteria</p> <p>To be considered for participation in this trial, patients had to fulfil the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Subject or subjects legally authorized guardian(s) must provide signed, informed consent prior to performing any trial-related activities. 2. The subject and his/her guardian(s) must have the ability to comply with the protocol. 3. The subject must have a confirmed diagnosis of alpha-Mannosidosis as defined by alpha-Mannosidase activity <10% of normal activity (historical data). 4. The subject must have an age at the time of screening ≥ 5 years and ≤ 35 years. 5. The subject must have the ability to physically and mentally cooperate in the tests. 6. The subject must have an ECHO without abnormalities that, in the opinion of the Investigator, would preclude participation in the trial.

	<p>Exclusion Criteria</p> <p>Patients were excluded from the trial if they did not meet the specific inclusion criteria or if any of the following criteria applied:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The subjects' diagnosis cannot be confirmed by AM activity <10% of normal activity. 2. The subject cannot walk without support. 3. Presence of known chromosomal abnormality and syndromes affecting psychomotor development, other than AM. 4. History of Bone Marrow Transplantation (BMT). 5. Presence of known clinically significant cardiovascular, hepatic, pulmonary, or renal disease or other medical conditions that, in the opinion of the Investigator, would preclude participation in the trial. 6. Any other medical condition or serious intercurrent illness, or extenuating circumstance that, in the opinion of the Investigator, would preclude participation in the trial. 7. Pregnancy: pregnant woman is excluded. Before start of the treatment the Investigators will, for women of childbearing potential, perform a pregnancy test and decide whether or not there is a need for contraception. 8. Psychosis: any psychotic disease, also in remission. 9. Planned major surgery that, in the opinion of the Investigator, would preclude participation in the trial. 10. Participation in other interventional trials testing IMP (including VA) within the last 3 months. 11. Adult patients who, in the opinion of the Investigator, would be unable to give consent, and who does not have any legal protection or guardianship. 12. Total IgE >800 IU/ml. 13. Known allergy to the IMP or any excipients (Sodium-Phosphate, Glycine, Mannitol).
Intervention	Weekly i.v.dosing of VA/Placebo through 12 months; a minimum of 49 infusions and a maximum of 55 infusions were administered to each patient.
Baseline characteristics	Demography and Other Baseline Characteristics: please consult Table 4 in paragraph 4.2.
Primary and secondary endpoints	<p>Primary efficacy endpoint</p> <p>The co-primary endpoints for rhLAMAN-05 were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change from baseline to Month 12 in serum oligosaccharides • Change from baseline to Month 12 in the 3-MSCT <p>Prioritised secondary efficacy endpoints</p> <p>The prioritised secondary endpoints for rhLAMAN-05 were:</p> <p>Change from baseline to Month 12 in 6-MWT</p>

	<p>Change from baseline to Month 12 in FVC as a percentage of predicted normal value</p> <p>Other secondary efficacy endpoints</p> <p>Additional secondary efficacy endpoints for rhLAMANA-05 were:</p> <p>Change from baseline to other visits in PFTs (FEV₁ [L], FEV₁ [% of predicted value], FVC [L] and PEF [L/s])</p> <p>Change from baseline to other visits in BOT2 (total score and domain scores)</p> <p>Change from baseline to other visits in the Leiter-R</p> <p>Change from baseline to other visits in CSF oligosaccharides and CSF biomarkers (tau, Neurofilament protein (NFLp) and Glial fibrillary acidic protein (GFAP))</p> <p>Change from baseline to other visits in PTA (air conduction left and right ear and bone conduction for the best ear)</p> <p>Change from baseline to other visits in CHAQ and EQ-5D (total score and domain scores)</p>
Method of analysis	<p>No formal sample size calculation was performed for this trial. The total of 25 patients represents a compromise between availability of patients who can fulfil the admission criteria and the minimum amount of data that can support an assessment of efficacy and safety of the treatment regimen.</p> <p>The primary analysis of the co-primary endpoints (serum oligosaccharides and 3-MSCT) and prioritised secondary endpoints (FVC [% of predicted] and 6-MWT) was performed on the relative change from baseline to Month 12. Data were log transformed and then submitted to an ANCOVA with treatment as a fixed factor and corresponding baseline values and age as continuous covariates. The adjusted means in each treatment group, the adjusted mean difference between VA and placebo, their 95% CIs and associated p-values were estimated by the model.</p> <p>For primary endpoints, demonstration of efficacy was defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • a statistically significant improvement in the two primary endpoints (at significance levels of 0.025 [serum oligosaccharides] and 0.05 [3-MSCT]) at the interim analysis (Month 6), or; • a statistically significant reduction in serum oligosaccharides (at a significance level of 0.025) and a trend for improvement in the 3-MSCT and one of the prioritised secondary endpoints at the 12-month analysis
Subgroup analyses	<p>Post hoc analysis on 3 subgroups of patients (0-11 years old, 11-17 years old and ≥ 18 years of age) were carried out on the end points selected by the Scientific Committee which were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3-MSCT • 6-MWT • BOT2 • EQ-5D Index • PTA • SAEs

Table A2 Main study characteristics of rhLAMAN-10

Trial name	rhLAMAN-10
NCT number	NCT02478840
Objective	The overall objective of the trial was the evaluation of the long-term efficacy of VA treatment in patients with AM who were previously enrolled in trials with VA and were currently receiving VA in the compassionate use programme. These data were combined with all available data across the rhLAMAN clinical trial programme, as part of an integrated analysis.
Publications – title, author, journal, year	Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (VA) treatment in patients with alpha-mannosidosis, Lund et al. 2018, accepted for publication by the Journal of Inherited Metabolic Disease
Study type and design	<p>A one-week, open-label, Phase III study.</p> <p>All patients had previously received VA and belonged to one of two parental studies: Phase I/II trial (rhLAMAN-02/03/04) or rhLAMAN-05 (Phase III trial).</p> <p>Study rhLAMAN-10 comprised:</p> <p>rhLAMAN-10 data collection – a one-week assessment visit (the CEV) for patients in the compassionate use programme.</p> <p>Patients enrolled in the compassionate use programme were not assessed for efficacy. In order to obtain long-term efficacy data for these patients, patients were invited to enrol in rhLAMAN-10 and undergo a CEV</p> <p>Patients attended a screening visit (Visit 0) on Day 1, at which eligibility was checked and informed consent was signed. After consent was obtained, patients attended the CEV (also on Day 1), at which they underwent pre-infusion evaluations, and then received their infusion of VA. This infusion was the weekly infusion for that week as part of the compassionate use programme. Further evaluations were then carried out over Days 1–6 (Visit 1). Visit 3 (final visit) was held on Day 6 after the evaluations had been completed and before the patient left the trial site</p> <p>rhLAMAN-10 integrated data set analysis</p> <p>As patients enrolled in rhLAMAN-07 and -09 were subject to annual efficacy evaluations as part of the trial protocol, they were not enrolled in the rhLAMAN-10 data collection (as defined by the exclusion criteria). In order to obtain long-term follow-up data, rhLAMAN 07 and 09 were amended to include a CEV</p> <p>CEV data from rhLAMAN-07, rhLAMAN-9 and the rhLAMAN-10 data collection were pooled and analysed with data from rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04, rhLAMAN-05, and pre-CEV rhLAMAN-07 and 09 data points</p>
Follow-up time	The patients had different follow up time based on the parental trial of origin. Patients from the Phase I/II studies had been receiving VA for the longest time (48 months), while patients in the active treatment group of rhLAMAN-05 will have

	received a maximum of 36 months of treatment. Patients in the placebo arm of rhLAMAN-05 will have received VA for a maximum of 18 months. Mean (SD) exposure time was 29.3 (15.2) months.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>A total of 33 patients were included in the integrated data set.</p> <p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> • The patient must have participated in rhLAMAN 02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04 or rhLAMAN-05 • The patient had to still be receiving weekly intravenous infusions of VA according to the after-trial studies or compassionate use programme • The patient's legally authorised guardian(s) had to provide signed, informed consent prior to performing any trial-related activities • The patient and his/her guardian(s) had to have the ability to comply with the protocol <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • History of Haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) • Presence of known clinically significant cardiovascular, hepatic, pulmonary or renal disease or other medical conditions that would have precluded participation in the trial†. Patients unable to perform the motor tests independently from support were permitted to participate in the trial and were to be evaluated for the remnant non-motor endpoints • Any other medical condition or serious intercurrent illness, or extenuating circumstance that would have precluded participation in the trial • Pregnant and/or lactating women • Participation in other interventional trials testing Investigational medicinal product (IMP), including rhLAMAN-07 and rhLAMAN-09 • Pause of the IMP for two consecutive weeks during the last month. Patients were allowed to be re-screened
Intervention	Single dose of VA by IV at 1 mg/kg body weight
Baseline characteristics	Demography and Other Baseline Characteristics: please consult Company appendix 2 Table 31
Primary and secondary endpoints	<p>Primary efficacy endpoints</p> <p>The co-primary endpoints for rhLAMAN-10 were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change from baseline in serum oligosaccharides • Change from baseline in the 3-MSCT <p>Secondary efficacy endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> • Change from baseline in the 6-MWT (metres and % of predicted)

	<ul style="list-style-type: none"> • Change from baseline in PFTs (FEV1 [L], FEV1 [% of predicted value], FVC [L], FVC [% of predicted value], and PEF [L/s]) • Change from baseline in BOT2 (total score and domain scores) • Change from baseline in the Leiter-R • Change from baseline in CSF oligosaccharides and CSF biomarkers (tau, NFLp and GFAP) • Change from baseline in PTA (air conduction left and right ear and bone conduction for the best ear) • Change from baseline in CHAQ and EQ-5D (total score and domain scores)
Method of analysis	<p>Statistical test in primary analysis of primary efficacy outcome</p> <p>The absolute and relative changes from baseline to each time point were estimated and analysed using the paired t-test and presented with their p-value and 95% CI.</p> <p>Secondary analyses of primary efficacy outcome</p> <p>The following subgroups were considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age group (<18 years, ≥18 years) • Parental study (Phase I/II, rhLAMMAN-05) • Anti-drug antibody (ADA) status (positive or negative) <p>In order to characterise the general patient status, a performance status analysis was performed. The patient status was categorised for each parameter at each time point, in one of the following three classes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Not impaired/slightly impaired 2) Impaired 3) Seriously impaired
Subgroup analyses	<p>The following subgroups were considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Age group (<18 years, ≥18 years) • Parental study (Phase I/II, rhLAMMAN-05) • Anti-drug antibody (ADA) status (positive or negative) <p>In order to characterise the general patient status, a performance status analysis was performed. The patient status was categorised for each parameter at each time point, in one of the following three classes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Not impaired/slightly impaired 2) Impaired 3) Seriously impaired

Company appendix 1

rhLAMAN-05 study results on IgG

The absolute changes from baseline to Month 12 in serum IgG (g/L) were analysed by Analysis of covariance (ANCOVA) with treatment as a fixed factor, and baseline values and age as continuous covariates. An increase in serum IgG represented an improvement.

Serum IgG mean (SD) values at baseline were 9.00 g/L (5.02) and 7.27 g/L (1.64) for the VA and placebo groups, respectively. At Month 12, treatment with VA resulted in a statistically significant increase in serum IgG levels compared with placebo. The adjusted (for baseline value and age) mean change from baseline was 3.59 g/L (95% CI: 2.75, 4.43) in the VA group and 0.12 g/L (95% CI: -0.91, 1.16) in the placebo group; the adjusted mean difference was 3.47 g/L (95% CI: 2.12, 4.81; $p < 0.001$).

When expressed in terms of normal range, 5/15 patients in the VA group and 3/10 in the placebo group had low serum IgG levels, comparable with hypogammaglobulinaemia, at baseline. At Month 12, 3/5 patients in the VA group reverted to normal serum IgG levels, while the other two patients experienced substantial improvements. In contrast, no patients in the placebo group reverted to normal serum IgG levels after 12 months.

Company appendix 2

rhLAMAN-10 study results

Data on rhLAMAN-10 are presented here in company appendix 2 as the Scientific Committee has requested answering the Clinical Questions with data obtained from the placebo controlled study, i.e. for rhLAMAN-05 only.

Chiesi is of the opinion that the full picture of the benefit/risk profile is best assessed if using all patient data (33 patients) and at as long follow-up time as possible, which is done in rhLAMAN-10.

The rhLAMAN-10 has also been part of the evaluation by the EMA for the centralized procedure of marketing authorization. As reported in the press release issued by EMA on the 26th January 2018, the observation period of one year is not considered sufficient to fully characterise the magnitude of the changes (7).

Study objective

The overall objective of the trial was the evaluation of the long-term efficacy of VA treatment in patients with AM who were previously enrolled in trials with VA and were currently receiving VA in the compassionate use programme. These data were combined with all available data across the rhLAMAN clinical trial programme, as part of an integrated analysis.

Study design

rhLAMAN-10 was a one-week, open-label, Phase III study. All patients had previously received VA and belonged to one of two parental studies: Phase I/II trial (rhLAMAN-02/03/04) or rhLAMAN-05 (Phase III trial). Study rhLAMAN-10 comprised:

- rhLAMAN-10 data collection – a one-week assessment visit (the CEV) for patients in the compassionate use programme.
 1. Patients enrolled in the compassionate use programme were not assessed for efficacy. In order to obtain long-term efficacy data for these patients, patients were invited to enrol in rhLAMAN-10 and undergo a CEV
 2. Patients attended a screening visit (Visit 0) on Day 1, at which eligibility was checked and informed consent was signed. After consent was obtained, patients attended the CEV (also on Day 1), at which they underwent pre-infusion evaluations, and then received their infusion of VA. This infusion was the weekly infusion for that week as part of the compassionate use programme. Further evaluations were then carried out over Days 1–6 (Visit 1). Visit 3 (final visit) was held on Day 6 after the evaluations had been completed and before the patient left the trial site

- rhLAMAN-10 integrated data set analysis
 1. As patients enrolled in rhLAMAN-07 and -09 were subject to annual efficacy evaluations as part of the trial protocol, they were not enrolled in the rhLAMAN-10 data collection (as defined by the exclusion criteria). In order to obtain long-term follow-up data, rhLAMAN-07 and 09 were amended to include a CEV
 2. CEV data from rhLAMAN-07, rhLAMAN-9 and the rhLAMAN-10 data collection were pooled and analysed with data from rhLAMAN-02, rhLAMAN-03, rhLAMAN-04, rhLAMAN-05, and pre-CEV rhLAMAN-07 and 09 data points

- At the time of analysis, patients included in the rhLAMAN-10 integrated data set were expected to have follow-up times ranging from a minimum of 1 year to a maximum of 4 years.

- Number of patients is presented in Table 30.
- Demography and other baseline characteristics is presented in Table 31.

TABLE 30: NUMBER OF PATIENTS WITH AVAILABLE DATA PER TIME POINT

Study contribution, n (% of total rhLAMAN-10)	Total N=33		
	Baseline	Month 12	Month 48
rhLAMAN-10	33 (100.0)	31 (93.9)	9 (27.3)
Phase I/II [†]	9 (27.3)	9 (27.3)	9 (27.3)
rhLAMAN-05			
Active	15 (45.5)	15 (45.5)	N/A
Placebo → Active	9 (27.3) [†]	7 (21.2)	N/A

Key: gray cells indicate data derived from rhLAMAN-07 and 09 (baseline to CEV), or rhLAMAN-10 data collection.

Methods used to account for missing data

Missing data was not imputed. Unless otherwise specified, missing values were included in the denominator count when computing percentages. When continuous data were summarised, only non-missing values were evaluated for computing summary statistics.

TABLE 31: DEMOGRAPHY AND OTHER BASELINE CHARACTERISTICS CHARACTERISTIC OF rhLAMAN-10

	Overall (N=33)	<18 years (N=19)	≥18 years (N=14)
Age of starting treatment, years			
Mean (SD)	17.1 (7.8)	11.6 (3.7)	24.6 (5.3)
Female, n (%)	13 (39.4)	6 (31.6)	7 (50.0)
Male, n (%)	20 (60.6)	13 (68.4)	7 (50.0)
Race (white)	33 (100.0)	19 (100.0)	14 (100.0)
Weight, kg			
Mean (SD)	58.8 (18.6)	49.8 (19.7)	70.9 (6.2)
Height, metres			
Mean (SD)	1.53 (0.18)	1.46 (0.20)	1.63 (0.08)
BMI, kg/m ²			
Mean (SD)	24.3 (4.3)	22.4 (4.2)	26.9 (2.9)
3-MSCT, steps/min			
Mean (SD)	53.60 (12.53)	54.04 (13.34)	53.00 (11.82)
6-MWT, metres			
Mean (SD)	466.6 (90.1)	454.2 (86.3)	483.4 (95.6)

	Overall (N=33)	<18 years (N=19)	≥18 years (N=14)
FVC			
n	29	17	12
% of predicted, mean (SD)	84.9 (18.6)	79.6 (16.4)	92.5 (19.4)
L, mean (SD)	2.65 (1.08)	2.24 (0.93)	3.23 (1.05)
FEV ₁			
n	29	17	12
% of predicted, mean (SD)	83.8 (17.6)	79.0 (15.0)	90.5 (19.3)
L, mean (SD)	2.44 (1.00)	2.06 (0.83)	2.98 (1.00)
PEF, L/s			
n	29	17	12
Mean (SD)	4.85 (2.04)	3.90 (1.58)	6.20 (1.90)
Leiter-R TEA-VR, years			
Mean (SD)	5.88 (1.57)	5.40 (1.40)	6.53 (1.59)
Leiter-R TEA-AME, years			
n	24	10	14
Mean (SD)	6.51 (2.18)	5.93 (2.11)	7.03 (1.92)
Serum oligosaccharides, µmol/L			
Mean (SD)	6.90 (2.30)	7.63 (2.52)	5.91 (1.54)
CSF oligosaccharides, µmol/L			
Mean (SD)	10.64 (3.53)	10.65 (3.84)	10.62 (3.20)
BOT-2 total score, points			
Mean (SD)	107.0 (47.6)	101.9 (53.8)	113.9 (38.6)
CHAQ disability index, score			
Mean (SD)	1.36 (0.77)	1.22 (0.89)	1.55 (0.55)
EQ-5D index, score			
n	24	10	14
Mean (SD)	0.62 (0.17)	0.70 (0.18)	0.57 (0.14)

Change from baseline in serum oligosaccharides: Subgroup analysis

The analysis of serum oligosaccharides by time point and age of starting treatment with VA is presented in Figure 3. This analysis confirms that VA can reduce serum oligosaccharides in both paediatric and adult patients. The relative mean (SD) change from baseline to last observation was similar in both age groups (Table 32): -66.6% (36.09%) for patients aged <18 years and -57.6% (30.46%) for patients aged ≥18 years. The absolute mean (SD) changes from baseline were -5.26 µmol/L (3.74 µmol/L) and -3.68 µmol/L (2.20 µmol/L), respectively.

FIGURE 3: CHANGE FROM BASELINE IN SERUM OLIGOSACCHARIDES (MMOL/L) – OVERALL, PAEDIATRICS AND ADULTS

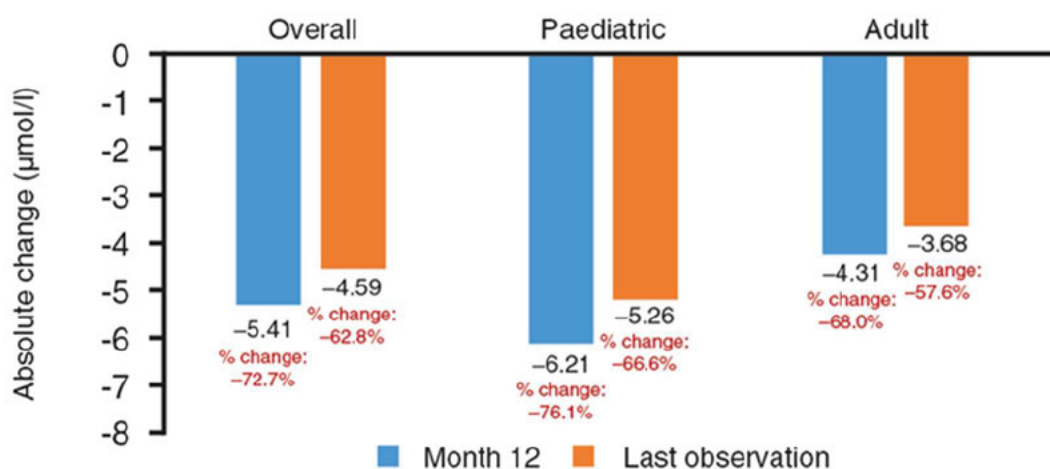


TABLE 32: OUTCOMES FROM RHLAMAN-10 – SERUM OLIGOSACCHARIDES BY TIME POINT AND AGE GROUP

Time point	Change from baseline in serum oligosaccharides (µmol/L)	Overall			<18 years		≥18 years	
		n	Mean (95% CI)	p vs. BL	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	Actual value	33	6.90	-	19	7.63 (2.52)	14	5.91 (1.54)
Month 12	Absolute change	31	-5.41 (-6.47, -4.36)	<0.001	18	-6.21 (3.26)	13	-4.31 (1.82)
	Relative change, %		-72.7 (-81.4, -64.1)	<0.001		-76.1 (24.10)		-68.0 (22.83)
Last observation	Absolute change	33	-4.59 (-5.74, -3.45)	<0.001	19	-5.26 (3.74)	14	-3.68 (2.20)
	Relative change, %		-62.8 (-74.7, -50.8)	<0.001		-66.6 (36.09)		-57.6 (30.46)

BL: baseline

Change from baseline in the 3-MSCT: Subgroup analysis

The analysis of the 3-MSCT by time point and age of starting treatment with VA is presented in Figure 4. While both paediatric and adult patients improved from baseline, there was a trend for a greater improvement in the 3-MSCT in paediatric patients compared with adults. The relative mean (SD) change from baseline to last observation was 23.11% (27.27%) for patients aged <18 years and 1.08% (17.65%) for patients aged ≥18 years; the absolute mean (SD) changes from baseline were 10.65 steps/min (10.32 steps/min) and 0.60 (7.97 steps/min), respectively (Table 33).

FIGURE 4: CHANGE FROM BASELINE IN 3-MSCT (STEPS/MIN) – OVERALL, PAEDIATRICS AND ADULTS

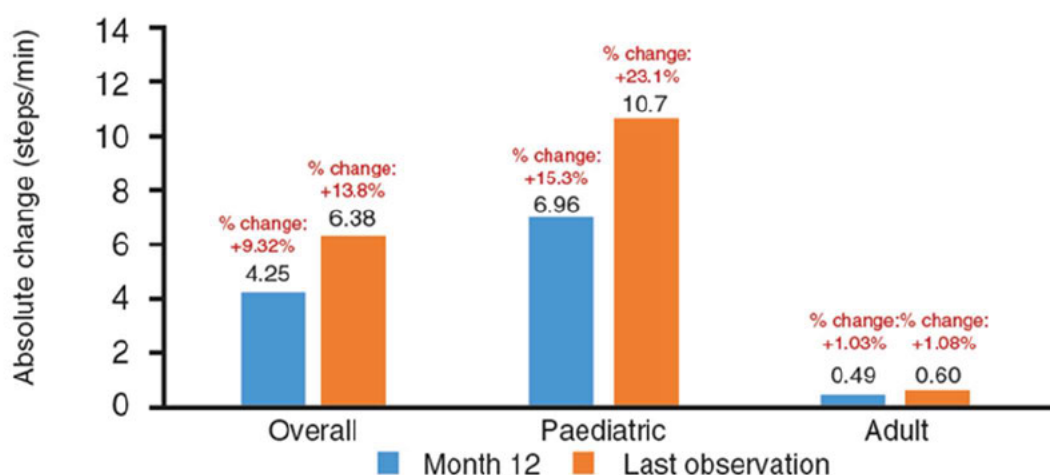


TABLE 33: OUTCOMES FROM RHLAMAN-10 – 3-MSCT BY TIME POINT AND AGE GROUP

Time point	Change from baseline in the 3-MSCT (steps/min)	Overall			<18 years		≥18 years	
		n	Mean (95% CI)	p vs. BL	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Baseline	Actual value	33	53.60	-	19	54.04 (13.34)	14	53.00 (11.82)
Month 12	Absolute change	31	4.25 (1.10, 7.39)	0.010	18	6.96 (8.59)	13	0.49 (7.27)
	Relative change, %		9.32 (2.14, 16.49)	0.013		15.30 (20.20)		1.03 (15.85)
Last observation	Absolute change	33	6.38 (2.65, 10.12)	0.001	19	10.65 (10.32)	14	0.60 (7.97)
	Relative change, %		13.77 (4.61, 22.92)	0.004		23.11 (27.27)		1.08 (17.65)

Change from baseline in the 6-MWT: Subgroup analysis

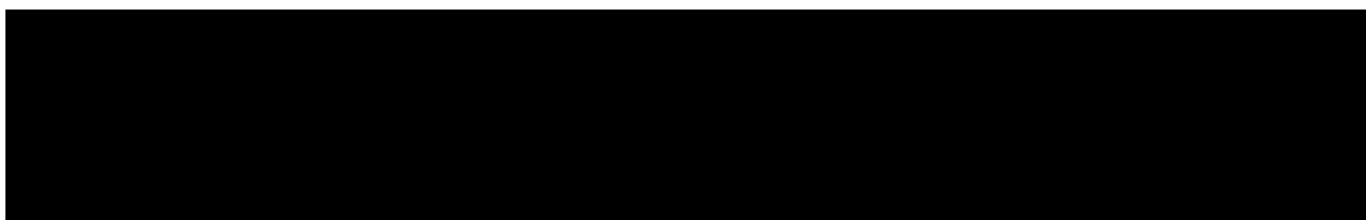


TABLE 34: OUTCOMES FROM RHLAMAN-10 – 6-MWT OVERALL AND BY AGE GROUP

Time point	Change from baseline in 6-MWT (metres)	Overall (N=33)		
		Mean (95% CI)	p vs. BL	
Last observation	Absolute change	22.4 (0.0, 44.8)	0.050	
	Relative change, %	7.1 (-0.7, 14.9)	0.071	

Change from baseline in BOT2 scores: Subgroup analysis

In the subgroup analysis by age, the benefit of VA on motor function was predominantly restricted to paediatric patients, with higher scores observed in patients <18 years old for the BOT2 total point score and all four domains than in patients >18 years old (Table 35).

TABLE 35: OUTCOMES FROM RHLAMAN-10 – BOT2 SCORES (TOTAL) OVERALL AND BY AGE GROUP

Time point	Change from baseline	Overall (N=33)		
		Mean (95% CI)	p vs. BL	
Last observation	Absolute change	5.1 (-3.4, 13.6)	0.230	
	Relative change, %	13.0 (1.0, 25.0)	0.035	

Change from baseline in EQ-5D

TABLE 36: OUTCOMES FROM RHLAMAN-10 – EQ-5D (INDEX AND VAS) OVERALL AND BY AGE

EQ-5D Index (score) [†]					
Time point	Change from baseline	Overall (N=24)		<18 years (n=10)	≥18 years (n=14)
		Mean (95% CI)	p vs. BL	Mean (SD)	Mean (SD)
Last observation	Absolute change	0.05 (-0.01, 0.11)	0.080		
	Relative change, %	11.23 (0.79, 21.67)	0.036		
EQ-5D VAS (score) [†]					
Time point	Change from baseline	Overall (N=24)		<18 years (n=9)	≥18 years (n=14)
		Mean (95% CI)	p vs. BL	Mean (SD)	Mean (SD)
Last observation	Absolute change	3.3 (-4.5, 11.1)	0.391		
	Relative change, %	11.5 (-3.1, 26.1)	0.117		

†: scores were collected in patients previously in rhLAMAN-05

Change from baseline in PTA: Subgroup analysis



TABLE 36: OUTCOMES FROM RHLAMAN-10 – EQ-5D (INDEX AND VAS) OVERALL AND BY AGE

Time point	Change from baseline	Overall (N=33)			<18 years (n=19)	≥18 years (n=14)
		n	Mean (95% CI)	p vs. BL	Mean (SD)	Mean (SD)
Bone conduction best ear (dBHL)						
Last observation	Absolute change	32	-0.49 (-2.86, 1.88)	0.674	18	
	Relative change, %		-0.72 (-5.96, 4.52)	0.782		
Air conduction left ear (dBHL)						
Last observation	Absolute change		-2.83 (-5.36, -0.29)	0.030		
	Relative change, %		-3.79 (-7.58, 0.00)	0.050		
Air conduction right ear (dBHL)						
Last observation	Absolute change		-1.41 (-5.06, 2.25)	0.438		
	Relative change, %		0.54 (-6.62, 7.70)	0.878		

Change from baseline in FVC (% of predicted and L): Subgroup analysis

TABLE 38: OUTCOMES FROM RHLAMAN-10 – FVC SECONDARY ENDPOINTS OVERALL BY AGE GROUP

Time point	Change from baseline	Overall (N=29)		<18 years (n=17)	≥18 years (n=12)
		Mean (95% CI)	p vs. BL	Mean (SD)	Mean (SD)
FVC (% of predicted)					
Last observation	Absolute change	8.1 (2.4, 13.7)	0.007		
	Relative change, %	10.5 (2.6, 18.5)	0.011		
FVC (L)					
Last observation	Absolute change	0.58 (0.31, 0.85)	<0.001		
	Relative change, %	28.38 (14.04, 42.76)	<0.001		

Change from baseline in serum IgG: Overall population

Overall, treatment with VA resulted in a statistically significant and sustained improvement in serum IgG levels, which may indicate an overall improvement in immune function. The statistically significant absolute (3.05 g/L; 95% CI: 2.39, 3.71; p<0.001) and relative (44.07%; 95% CI: 32.58, 55.57; p<0.001) increase in serum IgG from baseline to last observation was detected (Table 39).

TABLE 39: OUTCOMES FROM RHLAMAN-10 – SERUM IgG OVERALL AND BY AGE OF STARTING TREATMENT WITH VA

Time point	Change from baseline in serum IgG (g/L)	Overall (N=24)		<18 years (n=10)	≥18 years (n=14)
		Mean (95% CI)	p vs. BL	Mean (SD)	Mean (SD)
Last observation	Absolute change	3.05 (2.39, 3.71)	<0.001		
	Relative change, %	44.07 (32.58, 55.57)	<0.001		

Change from baseline in CHAQ: Overall population

This study employed the use of CHAQ in both adults and paediatric patients. While this questionnaire is likely to be appropriate for the paediatric patients, its use in adults is unprecedented; therefore, the results should be interpreted with caution.

Overall, treatment with VA resulted in an improvement in QoL, as measured by a numerical improvement in the CHAQ scores. The absolute (−0.13; 95% CI: −0.29, 0.02; p=0.095) and relative (−2.41%; 95% CI: −18.9, 14.11; p=0.768) decrease (improvement) in CHAQ disability index scores from baseline to last observation was observed (Table 40).

The patient's discomfort was determined by the presence of pain; severity of pain in the last week is measured by a VAS from 0–100, with higher scores denoting more limitations. An absolute (−0.17; 95% CI: −0.41, 0.06; p=0.139) and relative (−17.0%; 95% CI: −67.0, 32.94; p=0.485) decrease (improvement) in CHAQ pain (VAS) scores from baseline to last observation was observed (Table 41).

Change from baseline in CHAQ: Subgroup analysis

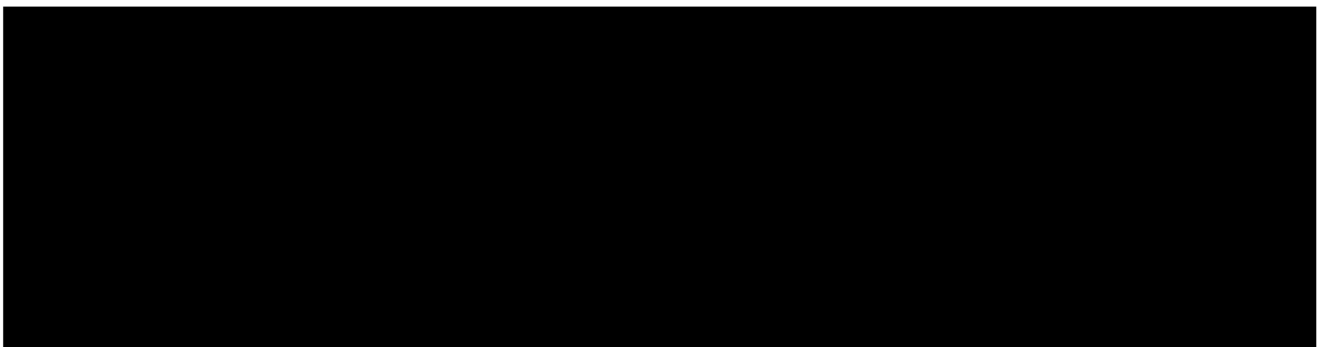


TABLE 40: OUTCOMES FROM RHLAMAN-10 – CHAQ DISABILITY INDEX OVERALL AND BY AGE GROUP

Time point	Change from baseline	Overall (N=33)			<18 years (n=19)		≥18 years (n=14)	
		n	Mean (95% CI)	p vs. BL	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Last observation	Absolute change	33	−0.13 (−0.29, 0.02)	0.095				
	Relative change, %	31	−2.41 (−18.9, 14.11)	0.768				

TABLE 41: OUTCOMES FROM RHLAMAN-10 – CHAQ PAIN (VAS) OVERALL AND BY AGE GROUP

Time point	Change from baseline	Overall (N=32)			<18 years (n=18)		≥18 years (n=14)	
		n	Mean (95% CI)	p vs. BL	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Last observation	Absolute change	32	−0.17 (−0.41, 0.06)	0.139				
	Relative change, %	21	−17.0 (−67.0, 32.94)	0.485				

Change from baseline in CHAQ: Assistance required for ambulation

If aids or assistive devices were used by patients, the minimum score for the corresponding domain is 2 (with much difficulty). The CHAQ classifies ambulatory aids as a cane, walker, crutches, or wheelchair use; a category exists for walking that requires assistance from another person (18). Aids or assistive devices also include devices to assist with dressing, eating, or using a pencil. Of the ten patients (five paediatric patients and five adults) that required help from a person, walking aids, or a wheelchair at baseline, seven (70% four paediatric patients and three adults) became device or third-party independent at last observation (18). In particular, two paediatric patients and one adult who required a wheelchair for long-distance mobility at baseline discontinued use at last observation.

Overall, three patients out of the 23 (13%) who did not require help from a person, walking aids, or a wheelchair at baseline, did so at last observation (one adult and two paediatric patients). The two paediatric patients who did not require walking help and/or aids at baseline required assistance from another person to ambulate at last observation. The rationale for ambulatory assistance from another person was not defined, and both paediatric patients improved in overall function as measured by a reduction in the CHAQ disability index. The adult patient did not use a wheelchair at baseline, but required use of a wheelchair at the last observation; the patient had an amputation and required a walker and a wheelchair post-surgery. A second adult patient had osteoarthritis and used a walker at baseline but also required a wheelchair at last observation. Both adult patients had significant musculoskeletal impairments and had previous orthopaedic surgeries.

Adverse events

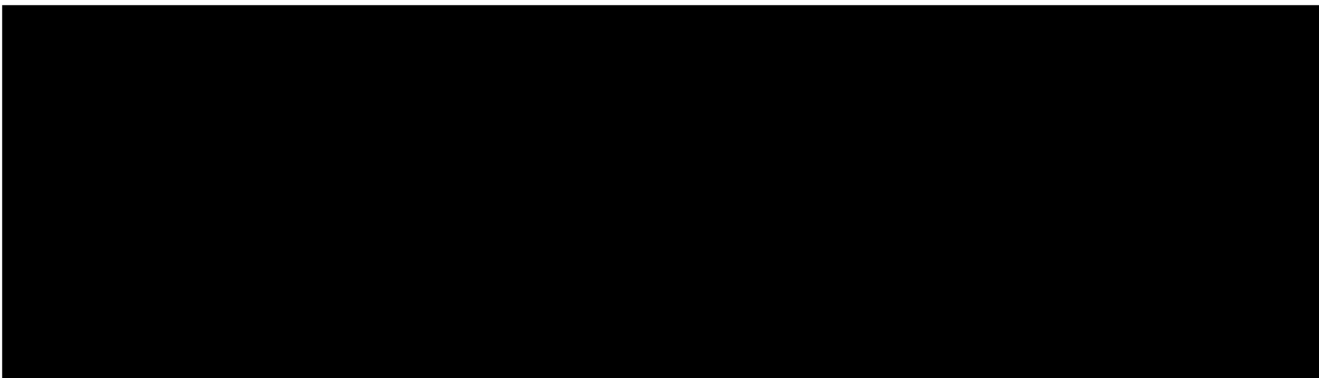
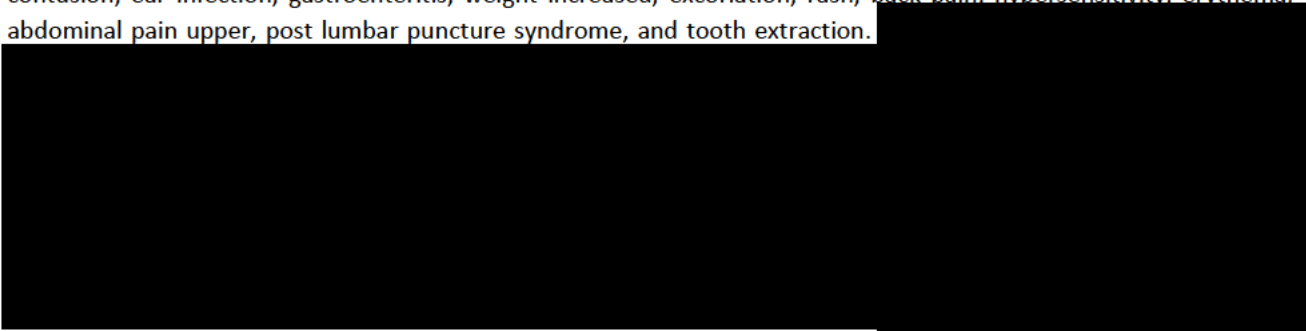


TABLE 42: OVERALL SUMMARY OF AEs

AE	Overall (n=33)		<18 years (n=19)		≥18 years (n=14)	
	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Any AE	29 (87.9)	546				
Treatment-related AE	17 (51.5)	84				
SAE	12 (36.4)	14				
Treatment-related SAE	2 (6.1)	2				
Severe AE	3 (9.1)	4				
Discontinuations due to AE	0	0				
Deaths	0	0				

The most frequently reported AEs were nasopharyngitis, headache, pyrexia, vomiting and diarrhoea, and cough. Other AEs reported in >10% of patients overall (in descending order of frequency) were arthralgia, wound, pain in extremity, contusion, ear infection, gastroenteritis, weight increased, excoriation, rash, back pain, hypersensitivity, erythema, abdominal pain upper, post lumbar puncture syndrome, and tooth extraction.



Company appendix 3

Post-hoc analyses: Efficacy analyses on overall trial population by age class: 6–11, 12–17 and ≥18 years old

In order to further evaluate the efficacy of VA by age group, efficacy data from the rhLAMAN clinical trials were assessed in a post-hoc analysis by the following age classes (classification is the age of patients at the time of starting treatment):

- 6–11 years old
- 12–17 years old

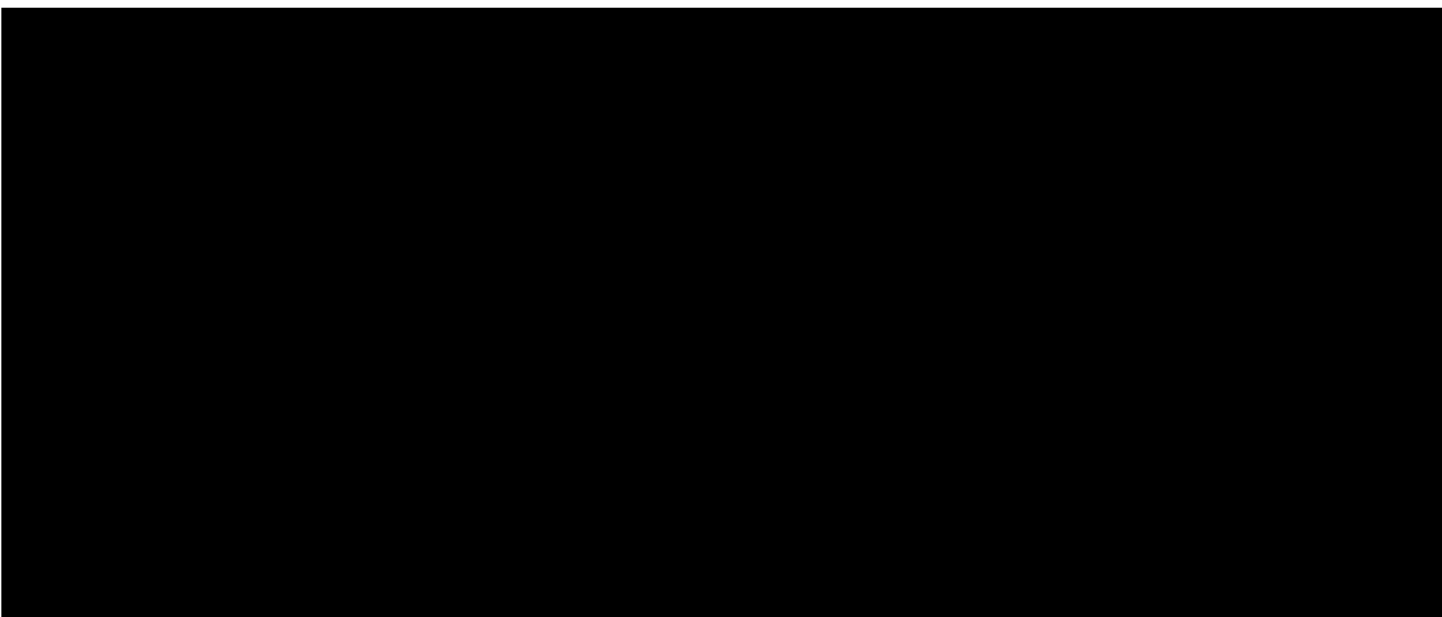


TABLE 43: SERUM OLIGOSACCHARIDES BY AGE CLASS (6–11, 12–17 AND ≥18 YEARS)

Change from baseline to last observation	rhLAMAN-05 – Active			rhLAMAN-05 – Placebo → active			rhLAMAN-10		
	Mean (SD)			Mean (SD)			Mean (SD)		
	6–11	12–17	≥18	6–11	12–17	≥18	6–11	12–17	≥18
n	4	2	9	1	3	5	9	10	14
Serum oligosaccharides (µmol/L)									
Absolute									
Relative, %									

Key: Yellow=most improved vs. other age groups in study.

Functional capacity: the 3-MSCT and 6-MWT

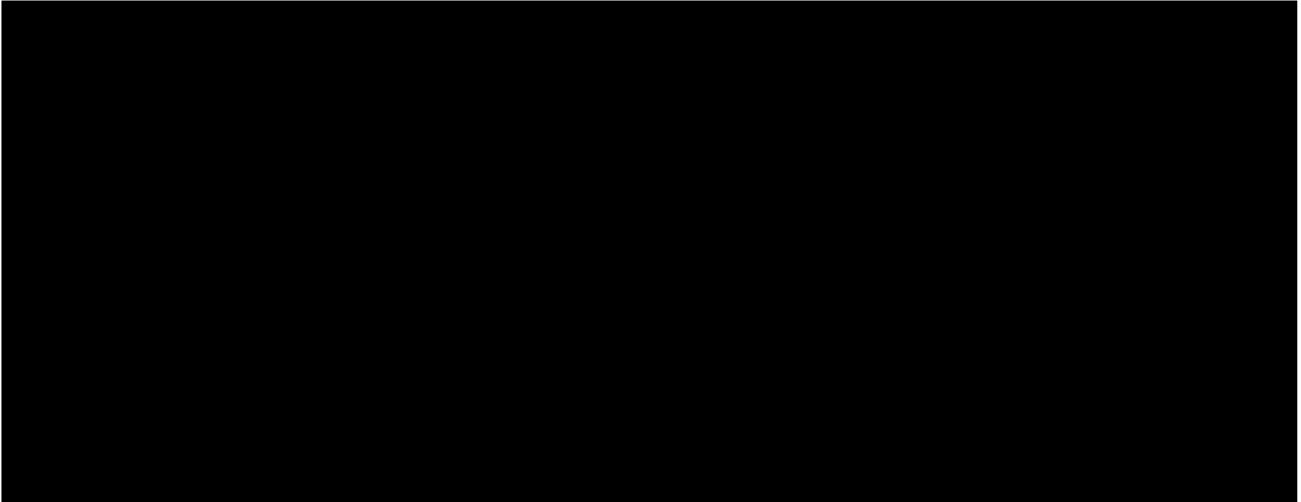


TABLE 44: THE 3-MSCT AND 6-MWT BY AGE CLASS (6–11, 12–17 AND ≥18 YEARS)

Change from baseline to last observation	rhLAMAN-05 – Active			rhLAMAN-05 – Placebo → active			rhLAMAN-10		
	Mean (SD)			Mean (SD)			Mean (SD)		
	6–11	12–17	≥18	6–11	12–17	≥18	6–11	12–17	≥18
n									
3-MSCT (steps/min)									
Absolute									
Relative, %									
6-MWT (metres)									
Absolute									
Relative, %									
6-MWT (% of predicted)									
Absolute									
Relative, %									

Key: Yellow=mos

Lung function: FVC and FEV1 (% of predicted and L)

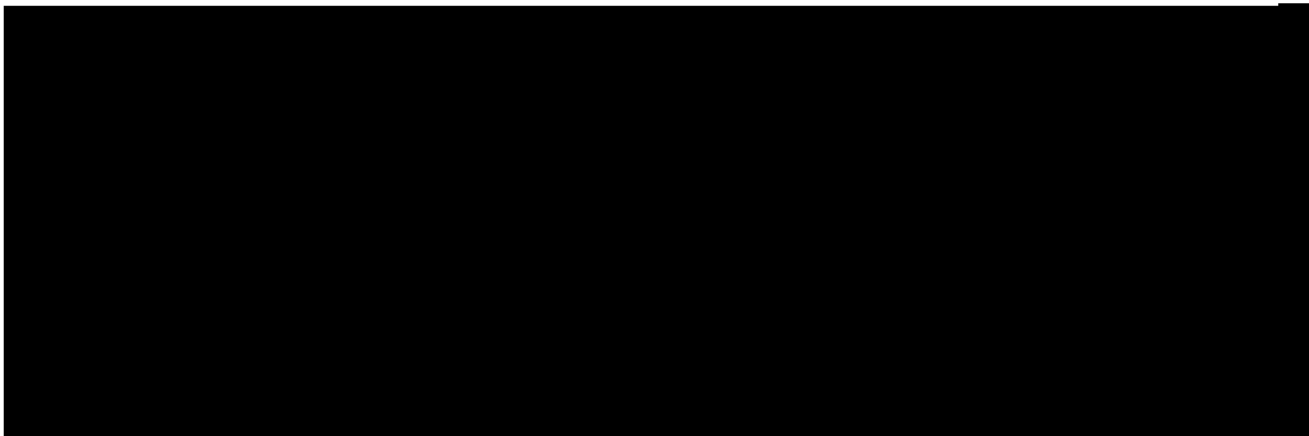
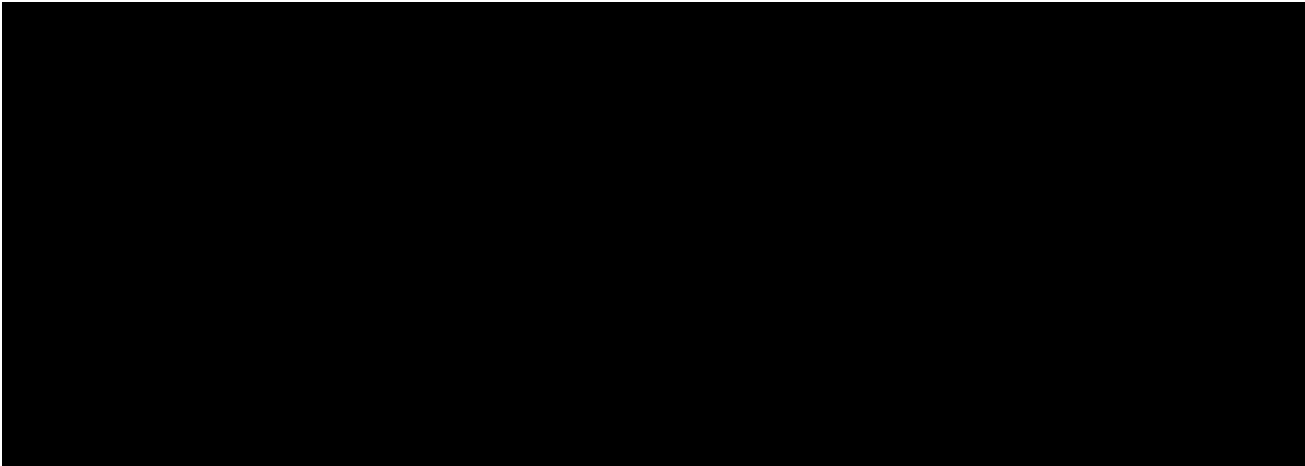


TABLE 45: FVC AND FEV₁ BY AGE CLASS (6–11, 12–17 AND ≥18 YEARS)

Change from baseline to last observation	rhLAMAN-05 – Active			rhLAMAN-05 – Placebo → active		rhLAMAN-10		
	Mean (SD)			Mean (SD)		Mean (SD)		
	6–11	12–17	≥18	12–17	≥18	6–11	12–17	≥18
n								
FVC (% of predicted)								
Absolute								
Relative, %								
FVC (L)								
Absolute								
Relative, %								
FEV ₁ (% of predicted)								
Absolute								
Relative, %								
FEV ₁ (L)								
Absolute								
Relative, %								

Key: Yellow=most improved vs. other age groups in study.



Company appendix 4

Post-hoc, multi-domain responder analysis for rhLAMAN-05 and rhLAMAN-10

In view of the multiple organ systems adversely affected in AM, and in response to a request by the European Medicines Agency (EMA), a post-hoc, multi-domain responder analysis combining multiple endpoints into single domains representing clinically important effects was conducted for rhLAMAN-05 and rhLAMAN-10.

This approach is supported by recent studies in Duchenne muscular dystrophy (DMD), MPS IVA, and MPS VII. Studies assessing patients with DMD have shown that the use of a combination of outcome measures is an effective approach that could provide information on different aspects of motor function, which may not be detected by a single measure (19).

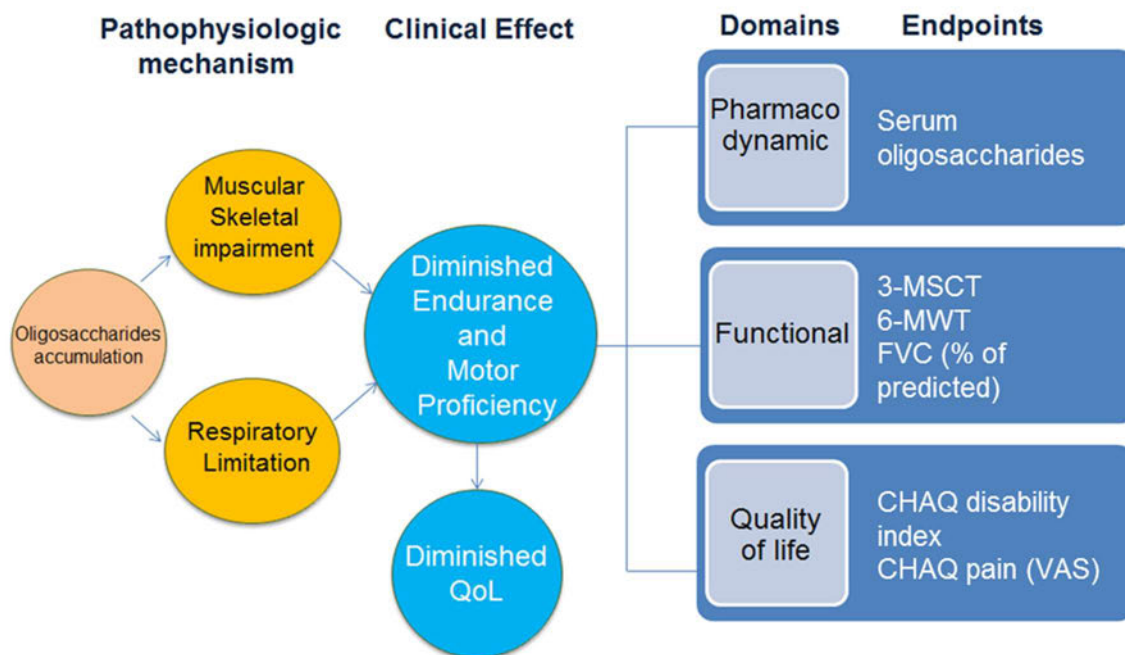
In a rare and heterogeneous disease setting such as AM, this approach is considered to be more reflective of the overall impact of the disease; measuring the treatment effect using single parameters is confounded by large values and small patient numbers. As AM is a rare disease, aggregating multiple clinically relevant endpoints for the purpose of generating an overall response rate is considered to provide evidence of treatment response (and be sensitive enough to show lack of response between treatment and placebo groups) that may not be captured using a single measure across patients variably afflicted.

To further explore the clinical value of Lamzede, a post-hoc multi-domain responder analysis was therefore performed. Key endpoints were grouped into three domains that reflect the pathophysiology and the burden of the disease:

- Pharmacodynamic domain – serum oligosaccharide
- Functional domain – 3-MSCT, 6-MWT and FVC (% of predicted)
- QoL domain – CHAQ disability index and CHAQ pain (VAS)

This is illustrated in Figure 5.

FIGURE 5: AM RESPONSE MODEL



A patient qualified as a responder to treatment if the response criteria was reached in at least two domains; a patient was considered a responder in a domain if they showed a response for at least one efficacy parameter within that domain by achieving the adopted Minimal Clinically Important Difference (MCID) for that outcome. For each end point a MCID was adopted.

MCIDs for the clinical endpoints used in the trials of Lamzede have not previously been defined for patients with AM, which is typical of a relatively unresearched orphan condition.

AM-specific MCID methodology

Several methodologies for demonstrating the clinical meaningfulness of the treatment effect were explored. The literature was reviewed to explore MCIDs for these endpoints as used in other conditions, particularly those which have shared characteristics with AM.

Four databases were searched: Medline, Biosis, Embase and SciSearch. Three main bibliographic searches were conducted to ensure that relevant publications for AM and clinical relevance of the treatment were considered:

- 1) The first bibliographic search was a broad search on 'AM' in relation with MCID including all the literature related to these terms and which was stated in the title, abstract or controlled terms included in the specific thesaurus of any database (e.g. MESH and Emtree). Clinical trials, case reports, reviews and minor articles were included without no exclusion on time period.
- 2) The second bibliographic search was focused on the relationship between 'Enzyme Replacement Therapy' and 'MCID' with an emphasis on a selection of specific enzymes and drugs which were stated field in the title, abstract or controlled terms included in the specific thesaurus of any database (e.g. MESH and Emtree).
- 3) Further specific extensions of the previous researches were implemented to include all the publications on 'MCID' in relation with the subjects 'Orthopaedic', 'Arthritis', 'Muscular weakness', 'Rehabilitation', '3MSCT', '6MWT' and 'FVC'. Clinical trials, case reports, reviews and minor articles were included without no exclusion on time period.

Although a Delphi panel was not organised, the results of this investigation were shared with leading experts in the field in order to verify the applicability of proxy-disease(s) chosen to the AM population and for seeking for a clinical opinion consensus on the definition of responder criteria. An expert was consulted and they concurred with the heterogeneity of AM and relevance of the domain response approach given the heterogeneity of disease manifestation and severity, and small patient numbers. Data were then reviewed in a post-hoc analysis based on newly defined responder criterion for each key efficacy parameter and then entered into the domain response model.

Based on the evidence obtained from the literature review and clinical experts, the MCIDs were defined as shown in below table.

TABLE 46: MCIDs DEFINITIONS

Domain	Endpoint	MCID
Pharmacodynamic	Oligosaccharides	Last value ≤ 4 $\mu\text{mol/L}$
Functional	3-MSCT	Absolute change ≥ 7 steps/min
	6-MWT	Absolute change ≥ 30 m
	FVC (% of predicted)	Absolute change $\geq 10\%$
Quality of Life	CHAQ disability index	Absolute change ≤ -0.130
	CHAQ pain (VAS)	Absolute change ≤ -0.246

MCID selection justification

Serum oligosaccharides

The adopted MCID for patients with AM was defined as a cut off of ≤ 4 $\mu\text{mol/L}$.

This was based on the data from rhLAMAN-05, in which all patients had pre-treatment serum oligosaccharide levels >4.0 $\mu\text{mol/L}$. The lower limit of quantification of the assay was 0.5 $\mu\text{mol/L}$ and the lowest patient value at baseline was 4.4 $\mu\text{mol/L}$.

3-MSCT

The adopted MCID for patients with AM was defined as an increase in ≥ 7 steps/min.

The use of the 3-MSCT as a measure of efficacy is limited in the context of LSDs. The 3-MSCT has been previously used in a study assessing the effect of elosulfase alfa (EA) in patients with MPS IVA over 6 months (20): There was a mean change (SD) from baseline of 4.8 (8.1) steps/min in the EA group compared to 3.6 (8.5) steps/min in the placebo group (LS mean difference: 1.1 [95% CI -2.1 to 4.4]). In MPS IVA, a 20% of change from baseline was adopted for the threshold in the relative risk. With a baseline in MPS IVA of 27 – 35 steps/min, 20% was approx. 7 steps/minute.

In the absence of any existing MCID, an absolute change of ≥ 7 steps/minute can be considered appropriate to apply to AM patients, based on the clinical plausibility claimed with other LSDs.

6-MWT

The adopted MCID for patients with AM was defined as an absolute increase of ≥ 30 meters.

When Lachmann and Schoser (21) analysed the MCID for endpoints in Pompe disease they conducted a literature search on the MCID for the 6-MWT in different diseases. When these absolute and relative MCIDs for the 6-MWT were applied to clinical trials of late-onset Pompe disease, the majority of studies (9 of 10) reported absolute changes from baseline in 6-MWT that lay within or above the absolute MCID level (24 – 54 meters). As Pompe disease is a rare, LSD associated with progressive proximal myopathy, causing a gradual loss of muscular function and respiratory insufficiency, Pompe

disease is considered a proxy disease for understanding of clinical endpoints and their relevance in AM. The results from the Lachmann and Schoser review support the assumption that an absolute MCID of 30 meters is also applicable to AM; the distance of 30 meters may have real-world significance in terms of keeping up with peers and traversing the distances required to perform activities of daily living.

FVC percentage of predicted

The adopted MCID for patients with AM was an absolute increase of $\geq 10\%$ of FVC (% of predicted).

When FVC is used as a measure of respiratory function, predicted FVC values $> 80\%$ are considered to be within normal range. In a large study of 1,156 patients with idiopathic pulmonary fibrosis, the MCID in FVC (% of predicted) was defined as an absolute change of 2–6 % of predicted (equivalent to a 3–9% relative change from baseline) and changes from baseline in FVC (% of predicted) reflected changes in global health status (22). However, the definition of a relevant change from baseline in FVC in late-onset Pompe disease is variable compared to the MCID described for idiopathic pulmonary fibrosis; despite an observed change below the MCID, patients still reported feeling either “somewhat better” or “much better” in their overall health. In two thirds of the studies in which late-onset Pompe patients were treated with alglucosidase alfa, the changes from baseline in FVC (% of predicted) were above or within the MCID established in respiratory diseases aforementioned (absolute MCID 2–6%; or 3–9% relative MCID), and the difference was perceived as either an improvement or stabilisation by patients.

The MCID adopted for patients with AM is a challenging target given that the overall study population had predominantly normal values at baseline (mean values were 85% of predicted). Therefore, the study population may be subject to a ceiling effect, where the ability to observe further improvement is limited. Consequently, demonstrating that treatment with Lamzede results in a significant improvement in FVC (% of predicted) compared with placebo is challenging.

CHAQ disability index

The adopted MCID for patients with AM was a reduction of ≥ 0.13 .

Disability index scores range from 0 to 3 with higher scores indicating greater disability and the MCID has been reported as -0.13 in Juvenile Arthritis (23). Similarly, AM patients with arthritis present with pain, muscle weakness, skeletal abnormalities and challenges with activities of daily living.

CHAQ pain (VAS)

The adopted MCID for patients with AM was a reduction of ≥ 0.246 .

The MCID for Pain (VAS) has been reported as a reduction of magnitude $\geq 8.2\%$ (0.82 cm on a 10 cm VAS (24)) in patients with juvenile arthritis, which is a disease with physical impact on the musculoskeletal system and joints similar to that experienced in AM; this corresponds to a reduction of ≥ 0.246 on the 0–3 scale. Similar to patients with AM, patients with arthritis present with pain, muscle weakness, skeletal abnormalities and challenges with activities of daily living.

Post-hoc multi-domain responder analysis for the rhLAMAN-05 study

In rhLAMAN-05, 87% of patients in the Lamzede group achieved a response to treatment, compared with 30% in the placebo group. 13.3% of patients in Lamzede group achieved a response in all three domains, compared to 0% in the placebo group which is illustrated in below table 47.

TABLE 47: RESPONDER ANALYSIS RESULTS OF rhLAMAN-05

Responder	rhLAMAN-05 (N=25)	
	LAMZEDE (n=15)	Placebo (n=10)
Responder (≥ 2 domains), n (%)	13 (86.6)	3 (30.0)
Three domains, n (%)	2 (13.3)	0
Two domains, n (%)	11 (73.3)	3 (30.0)
One domain, n (%)	2 (13.3)	3 (30.0)
No domains, n (%)	0	4 (40.0)

The use of a two-domain responder criterion provides enough sensitivity to observe a treatment effect compared with placebo over 12 months.

Multi-domain responder analysis for the rhLAMAN-10 study

Overall, 88% (100% of paediatric patients and 71% of adult patients) of patients analysed in the rhLAMAN-10 integrated dataset achieved a response to Lamzedez treatment at last observation. This is shown in below table 48.

TABLE 48: RESPONDER ANALYSIS RESULTS OF rhLAMAN-10

Responder	rhLAMAN-10 (N=33)		
	All (N=33)	<18 (n=19)	≥ 18 (n=14)
Responder (≥ 2 domains), n (%)	29 (87.9)	19 (100.0)	10 (71.4)
Three domains, n (%)	15 (45.5)	10 (52.6)	5 (35.7)
Two domains, n (%)	14 (42.4)	9 (47.4)	5 (35.7)
One domain, n (%)	3 (9.1)	0	3 (21.4)
No domains, n (%)	1 (3.0)	0	1 (7.1)

The higher proportion of three-domain responders at last observation in rhLAMAN-10 compared with rhLAMAN-05 (45.5% vs 13.3%) may be indicative of benefit received from long-term treatment with Lamzedez.

The multi-domain responder model does not take into account disease stabilisation, which would be clinically relevant in a progressive disease such as AM, especially in the adult population. Despite this, 71.4% of the adult patients of the Lamzedez clinical development programme resulted responders to treatment at Last Observation in the rhLAMAN-10 study. The higher proportion (100%) of responders in the paediatric subgroups might indicate that earlier start of treatment is beneficial.

Conclusion

Overall, the multi-domain responder analyses demonstrate a meaningful treatment effect in both the controlled and uncontrolled data analyses:

- In rhLAMAN-05, 87% of patients in the VA group achieved a response to treatment, compared with 30% in the placebo group at 12 months
- In the VA group, 73% responded to two domains, while 13% achieved a response to all three domains
- No patient in the placebo group achieved a response to all three domains and only three patients responded to two domains
- Overall, the use of a two-domain responder criteria provides enough sensitivity to observe a treatment effect compared with placebo over 12 months
- Overall, 88% of patients analysed in the rhLAMAN-10 integrated data set achieved a response to VA treatment at last observation
- The analysis in rhLAMAN-10 demonstrated that all paediatric patients (100%) and the majority of adult patients (71%) achieved a response in at least two domains and, therefore, experienced disease improvement (as opposed to disease stabilisation which is not captured in the analysis)
- At last observation, 46% responded to all three domains, while 42% responded to two domains
- The increase in the number of three domain responders from rhLAMAN-05 (12 months) to rhLAMAN-10 (up to 48 months) supports the continued benefit of longer term treatment of AM with VA.

Protokol for vurdering af den kliniske 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>
Vurderet population ved Medicinrådet	Patienter med mild til moderat alfa-mannosidose
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1)	22. februar 2018 22. februar 2018 15578 1.0

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Velmanase alfa	5
3	Klinisk spørgsmål	6
	<i>Hvad er den kliniske merværdi af velmanase alfa til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose?...</i>	6
	Population	6
	Intervention.....	6
	Komparator.....	6
	Effektmål.....	6
3.1	Valg af effektmål.....	7
	Vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	10
	Databaser for søgningen	10
	Søgetermer	10
	Kriterier for udvælgelse af litteratur	11
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Referencer	12
7	Bilag: Fagudvalgets sammensætning	13

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>
CI:	Konfidensinterval
db HL:	Decibel høreniveau
EMA:	<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 Education</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>)

1 Formål

Protokollen har til formål at definere hvilke kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af velmanase alfa (Lamzedo) med henblik på anbefaling som mulig standardbehandling til patienter med mild til moderat alfa-mannosidose. I protokollen defineres population, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning for velmanase alfa modtaget den 14. december 2017.

Protokollen danner grundlag for vurderingen af den kliniske merværdi af velmanase alfa. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal i den endelige ansøgning besvares med en komparativ analyse mellem velmanase alfa og den valgte komparator (placebo) af både absolutte og relative værdier for den angivne population i de angivne måleenheder (se tabel 1). De efterspurgte supplerende oplysninger om bestemte effektmål skal endvidere beskrives i den endelige ansøgning. Litteratursøgning og databehandling skal udføres som beskrevet i protokollen.

Ved indsendelse af den endelige ansøgning skal Medicinrådets ansøgningskema, som findes på Medicinrådets hjemmeside, anvendes.

2 Baggrund

Alfa-mannosidose er en sjælden medfødt sygdom; man regner almindeligvis med, at der fødes 1 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 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 celleskader og -død og forårsager både fysiske og mentale skader [1].

Diagnose sker ved biokemiske markører, hvor bl.a. unormalt høje værdier af sukkerindholdet 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, 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 mere 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 situationer ved at have et barn med alfa-mannosidose. Der kendes til meget få patienter > 60 år [1].

2.1 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 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 overvejslen 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.

2.2 Velmanase alfa

Velmanase alfa, det aktive stof i Lamzede, er en rekombinant form af humant alfa-mannosidase produceret i hamstero-varie-(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 sygdom, reduceres.

Fagudvalget noterer, 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 blod-hjernebarrieren 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].

3 Klinisk spørgsmål

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

Population

Patienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

Sværhedsgraden kan i klinisk praksis ikke alene bestemmes ved hjælp af markører som f.eks. enzymaktivitet. Der er tale om en lægefaglig vurdering, bl.a. baseret på debutalder og progressionshastighed, for at vurdere om patienten har alfa-mannosidose i en mild til moderat grad.

Fagudvalget har en teoretisk formodning om, at tidlig behandling med lægemidlet har bedst effekt, hvorfor fagudvalget ønsker 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.

Intervention

Velmanase alfa, ugentlig intravenøs behandling á 1 mg per kg kropsvægt.

Fagudvalget bemærker, at patienter med alfa-mannosidose har en gennemsnitsvægt, der svarer til den danske baggrundsbefolkning.

Komparator

Komparator er placebo.

Der findes ingen medicinsk behandling til patienter med alfa-mannosidose. Fagudvalget finder ikke grundlag for at betragte allogene stamcelletransplantation som komparator, da dette ikke er standardbehandling.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. Effektmålene er fordelt på kategorierne alvorlige symptomer og bivirkninger samt livskvalitet. Begrundelse for de valgte effektmål fremgår i det efterfølgende afsnit. For alle kritiske samt vigtige effektmål ønskes både absolutte og relative værdier. For de relative værdier vurderes den kliniske merværdi, jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative værdier kan angives i relativ risiko (RR) eller odds ratio (OR). Det skal begrundes, hvis der i den endelige ansøgning afviges fra de angivne effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle
6 minutters gangtest	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Meter	Absolut forskel på 10 % ift. komparator
3 minutters trappegangtest	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Antal trin	Absolut forskel på 10 % ift. komparator
BOT-2 test Total α	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Point	Absolut forskel på 10 % ift. komparator
EQ-5D Index	Vigtig	<i>Helbredsrelateret livskvalitet</i>	Point	0,5 SD absolut forskel
Hørelse (PTA)	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	dbHL	Absolut forskel på 5 % ift. komparator
Alvorlige bivirkninger#	Vigtig	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter	5 %-point absolut forskel

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid med placebo.

Fagudvalget har en teoretisk formodning om, at tidlig behandling med lægemidlet har bedst effekt, hvorfor fagudvalget ønsker 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.

α Hertil ønsker fagudvalget en beskrivelse af testens metode.

Derudover ønskes en beskrivelse af samtlige uønskede hændelser (AE's, adverse events) med udgangspunkt i EPAR'en.

Den samlede kliniske merværdi af velmanase alfa baseres på en tidshorisont på 12 måneder, svarende til de formodede tilgængelige data.

3.1 Valg af effektmål

Fagudvalget finder ingen af de identificerede effektmål som værende kritiske. Der findes ikke sygdomsspecifikke patientrelevante effektmål, og for alle identificerede effektmål er det diskutabelt, hvordan disse relaterer sig til sygdommen/behandlingen. Fagudvalget finder på denne baggrund 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 vægtede som vigtige.

Længst mulig opfølgningstid med placeboarm er valgt som tidsenhed for alle effektmål for at afspejle langtidseffekten og vedligeholdelsen af den kliniske effekt.

Vigtige effektmål

- **6MWT (6 minutes walking test)** er en standardiseret 6-minutters gangtest, som afspejler patientens mobilitet samt overordnet funktionsniveau. Gangdistance vil afhænge af bl.a. lungefunktion, skeletdeformiteter, muskuloskeletale symptomer, synsevne og gangbesvær, som alt sammen har betydning for patientens daglige færden. Testen er oprindeligt udviklet til patienter med kronisk lungesygdom, men siden også anvendt til patienter med neurologiske lidelser og til vurdering af funktionstilstand hos personer med nedsat funktionsevne [4]. Testen angiver, hvor mange meter en person kan gå på op til 6 minutter med ganghjælpemiddel hvis nødvendigt (dette registreres i så fald). I et longitudinelt studie af 43 alfa-mannosidose patienter under og over 18 år rapporteres en gennemsnitlig 6MWT på hhv. $341,1 \pm 104,9$ og $324,7 \pm 118,1$ meter [5]. Til sammenligning går raske voksne 571 ± 90 m (range 380-782 m) [6]. For den lysosomale sygdom Morquio A foreslås en gennemsnitlig ændring på 7-9 % i 6MWT som klinisk relevant [4]. Fagudvalget finder, at en procentvis forbedring bedst tager højde for forskellige aldres gavevne samt indfanger, at en patient, der ved baseline kan gå langt, skal kunne gå tilsvarende længere for at der opnås en klinisk relevant effekt. Fagudvalget vurderer på denne baggrund, at en **absolut forskel på 10 % i 6MWT fra baseline mellem interventions- og komparatorgruppen er et klinisk patientrelevant mål**.
- **3MST (3 minutes step test)** 3-minutters trappegangtest afspejler ligesom 6MWT mobilitet. Fagudvalget finder, at 3MST derudover kan afspejle patienternes lungefunktion. Fagudvalget har ikke medtaget lungefunktion som selvstændigt effektmål, da spirometri kræver et godt samarbejde med patienten, herunder at patienten forstår og gennemfører instrukser, hvorfor det er vanskeligt at udføre valide lungefunktionsundersøgelser i denne patientgruppe. Fagudvalget vælger i stedet at betragte 3MST som delvis proxy herfor. Fagudvalget finder ligesom for 6MWT, at den mindste klinisk relevante forskel er en **absolut forskel mellem intervention- og komparatorgruppe på 10 % i 3MST fra baseline**.
- **BOT-2 (Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, 2nd edition)** er en standardiseret test, der afspejler den fin- og grovmotoriske evne, 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. Idet testen ikke er verbalt kompleks, er den egnet til patienter med indlæringsvanskeligheder [8]. BOT-2 testen findes i en lang (53 items) og en kort (14 items) version. Begge genererer en samlet pointscore for den overordnede motoriske evne Total Motor Composite (TMC) samt for fire sammensatte måleenheder (fine manual control, manual coordination, body coordination og strength and agility). Den sammensatte TMC-score er den mest omfattende og pålidelige måling af patientens motoriske færdigheder, som også anbefales anvendt til at understøtte klinisk diagnose [7], hvorfor fagudvalget ønsker denne rapporteret. Testen opgøres ved en total pointscore, en standardscore, percentil rank og en alderssvarende kategori i forhold til normalområdet. Fagudvalget finder det ikke hensigtsmæssigt at opgøre scoren som en aldersforbedrende effekt. Ud fra en betragtning om, at hvis patienten rykker sig en kategori (ét point) på 1/3 af de 53 test, der giver maksimalt 159 pointscore, svarende til ca. 11 % forskel i pointscore mellem intervention og placebo, anslår fagudvalget, at en **absolut forskel i pointscore på 10 % fra baseline mellem interventions- og komparatorgruppen** udtrykker en klinisk relevant forskel.

Fagudvalget understreger, at BOT-2 ikke er et perfekt mål af patientens motoriske færdigheder, men finder at det er det bedste tilgængelige proxymål, som kan udtrykke en effekt af behandlingen på betydningsfulde evner f.eks. at kunne spise selv, gå på toilet, børste hår m.m. Fagudvalget hæfter sig i den forbindelse ved at en motorisk forbedring giver en større selvstændighed og uafhængighed for patienterne. Fagudvalget ønsker imidlertid en redegørelse for, hvordan testen er udført og opgjort.

- **EQ-5D:** EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions) 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 (værst tænkelige helbred) og 1.0 (bedst tænkelige helbred). Dertil angiver patienten en score på en visuel analog skala. En standardafvigelse (SD) på 0,5 har historisk vist sig at have næsten universel relevans som mindste klinisk relevante forskel på helbredsrelateret livskvalitet på tværs af adskillige sygdomme [9]. Fagudvalget har med udgangspunkt heri valgt at anvende en **ændring på 0,5 SD** i det totale index (EQ-5D-5L) som den mindste klinisk relevante forskel i forhold til placebo.
- **Hørelse** målt ved PTA, pure tone audiometry, afspejler graden af høretab/-nedsættelse. Tærsklen for normal hørelse angives af WHO til 20 dB HL (decibel hearing level). Ved høretab over 60-70 dB HL hører man ikke normal tale, og over 90-100 dB HL kan man ikke høre råb. Fagudvalget hæfter sig 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. Fagudvalget konstaterer, at en klinisk effekt på hørelse ikke nødvendigvis er klinisk patientrelevant. Fagudvalget vælger at definere en **absolut forskel på 5 % af det gennemsnitlige høretab fra baseline mellem interventions- og komparatorgruppen** som mindste kliniske relevant forskel.
- **Alvorlige bivirkninger** (serious adverse reactions, SAR) er enhver alvorlig skadelig og utilsigtet reaktion, hvor det er lægefagligt vurderet, at der er en kausal sammenhæng med behandling med velmanase alfa. Bivirkningen skal opfylde en eller flere af følgende alvorlighedskriterier: 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. Fagudvalget lægger vægt på, at patienterne er alvorligt syge, men at der er lav tolerance overfor alvorlige bivirkninger, der kan have fatal udgang. Fagudvalget hæfter sig ved, at bivirkningsprofilen skal stå mål med lægemidlets effekt, især i betragtning af, at der er tale om livsvarig behandling. Taget størrelsen af studiepopulationen i betragtning samt den selekterede studiepopulation i kliniske studier og at der rapporteres på korttidsbivirkninger (1 år), vurderer fagudvalget, at en **absolut forskel på 5 procentpoint** er klinisk relevant for forekomsten af alvorlige bivirkninger.

Fagudvalget finder det endvidere vigtigt, at den samlede bivirkningsprofil belyses og er acceptabel, da behandlingen vil skulle være livsvarig. Derfor ønsker fagudvalget ligeledes en beskrivelse af den samlede forekomst af uønskede hændelser (AE's, adverse events) beskrevet.

Fagudvalget har, i overensstemmelse med EMA-indikationen, valgt *ikke* at efterspørge effektmål, der afspejler lægemidlets behandlingseffekt på kognition/intelligens, men bemærker at den progressive mentale retardering er et væsentligt symptom ved sygdommen.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både lægemidlet og komparator.

Søgetermer

Der skal søges efter studier, hvor lægemidlet er direkte sammenlignet med komparator. Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator, som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

<p>Lægemiddel</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Velmanase alfa ▪ Lamzede ▪ Lamazym <p><i>Termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, fx ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med AND</i></p>	<p>Indikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alpha-mannosidosis <p><i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med OR. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med AND</i></p>		
<p>Komparator</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Da komparator er placebo, skal søgningen ikke inkludere søgetermer herfor 		

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment report. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningskemaet og i vurderingsrapporten af den kliniske merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i henhold til Medicinrådets ansøgningskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Alt relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra den forhåndsdefinerede PICO-beskrivelse, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater per effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 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.

7 Bilag: Fagudvalgets sammensætning

Medicinrådets fagudvalg vedrørende alfa-mannosidose

<i>Formand</i>	<i>Indstillet/udpeget af</i>
Flemming Skovby <i>Specialeansvarlig overlæge</i>	LVS og Region Sjælland
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Kan ikke udpege	Region Nordjylland
Brian Nauheimer Andersen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Kan ikke udpege	Region Syddanmark
Sabine Grønberg <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Jon Trærup Andersen <i>1. reservelæge, lektor, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
2 Patienter	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) Ilse Linde (koordinator) Thea Christensen, Diana Odrobináková, Kirsten Holdt Henningsen