

# Forslag om nasjonal metodevurdering

---

### Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).

Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):

- Forslagsstiller har fylt ut punkt 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.

### Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/producent):

**Marketing Authorisation Holder**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italy

**Manufacturer**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via San Leonardo, 96  
43122 Parma  
Italy

Navn på kontaktperson:

Anette Heymann  
Rare Diseases Manager, Nordics

Telefonnummer:

0045 2835 3326

E-postadresse:

# NYE METODER

a.heyman@chiesi.com

## Dato og sted:

11. desember 2017, København

## 1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Godkjennelse for behandling av alfa-mannosidose pasienter med Lamzede® (velmanase alfa).

## 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Lamzede® (Velmanase alfa) er indisert for langsiktig enzymutskiftningsterapi hos pasienter med alfa mannosidose (voksne, ungdom og barn i alderen 6 år og eldre).

Vær oppmerksom på at indikasjonen kan endres etter markedsautorisasjon og publisering av det endelige produktresuméet.

## 3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Alfa-mannosidose (AM) er en ultra-sjelden, genetisk-arvet, lysosomal lagringssjukdom (LSD) forårsaket av en svekkelse i  $\alpha$ -mannosidaseaktivitet. (Borgwardt 2014) LSD er svært kjente sykdommer, og flere medisiner for LSDs behandling er allerede lansert og refundert i stor del av europeiske land. Pasienter med AM kan virke normale ved fødselen, men tilstanden deres forverres gradvis med alderen. (Malm 2008) Redusert aktivitet av a-mannosidase resulterer i en intracellulær (lysosomal) akkumulering av oligosakkarider (et kompleks med 2-10 enkle sukkerarter), som er giftig for celler og organer (Borgwardt 2014), og resulterer i symptomene observert i ER. Oligosakkarider kan potensielt akkumulere gjennom hele kroppen og påvirke flere systemer.

For tiden er det ingen farmakologiske behandlinger som kan behandle den underliggende årsaken til sykdommen. De fleste pasientene får palliativ omsorg som bare tar sikte på å behandle eller lindre symptomer og optimalisere QoL. (Borgwardt 2014, Malm 2012) Før Velmanase Alfa (VA) er det eneste kjente behandlingsalternativet som adresserer den underliggende årsaken til AM, allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). (Gort 2006) Da alle celler hos pasienter med AM mangler a-mannosidaseaktivitet, er begrunnelsen bak allogen HSCT at donorcellene repopulerer vertsvevet og overfører aktiv a-mannosidase til nærliggende celler med nedsatt a-mannosidaseaktivitet. (Ersozlu 2013) Erfaringen med allogen HSCT i AM er imidlertid begrenset, og prosedyren utgjør en risiko for akutt og kronisk graft versus-host sykdom (GVHD), sykdom (gjenværende avhengig av foreldrene) og dødelighet. (Ersozlu 2013, Gort 2006)

## 4. Hva gjelder forslaget?

En helt ny metode?

Ja

Nei

## NYE METODER

Klinisk utprøvnng (afsluttet):			
CSR study name (study phase)	CSR title	Trial identifier	Associated publication
rhLAMAN-02 (Phase I)	A single centre, 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	NCT01268358	No
rhLAMAN-03 (Phase IIa)	A single centre, randomised, 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	EudraCT number: 2010-022085-26	Borgwardt 2013
rhLAMAN-04 (Phase IIb)	A multi-centre, open-label trial of the long-term efficacy and safety of Lamazym for the treatment of patients with alpha-mannosidosis	EudraCT number: 2011-004355-40	Borgwardt 2014
rhLAMAN-05 (Phase III)	A multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group trial, investigating the efficacy and safety of repeated Lamazym treatment of subjects with alpha-mannosidosis	EudraCT number: 2012-000979-17	Publication expected End 2017 or primo 2018
rhLAMAN-10 (Phase IIIa)	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	NCT02478840	Borgwardt 2013, 2014, 2017 and Lund 2017

  

**Klinisk utprøvnng (Fullført når Lamzede markedsføres):**

rhLAMAN-08 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02998879)  
 Prøve på sikkerhet og effekt av VA hos pediatriske pasienter med AM.

rhLAMAN07 (ClinicalTrials.gov Identifier: CT01908712)  
 En enkelt-senter, ikke-kontrollert, åpen merket studie av den langsiktige sikkerheten VA etter etterbehandling av franske pasienter med AM som tidligere deltok i VA-studier.

rhLAMAN09 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01908725)  
 Etterforsknngsstudie hos norske (2 norske) og polske (5 polske) pasienter: En enkelt-senter, ukontrollert, åpen merket studie av den langsiktige sikkerheten til VA etterbehandling av personer med AM som tidligere deltok i VA-studier.

**Compassionate Use Programme**

2 danske alfa-mannosidosepasienter er i medfølgende bruk med Lamzede® (velmanase alfa) i Danmark.

2 sykepleiere har nettopp blitt godkjent for det medfølgende bruksprogrammet av Legemiddelverket.no. Disse er ennå ikke startet.

## NYE METODER

### 5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| Legemiddel                                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medisinsk utstyr/teknologi                  | <input type="checkbox"/>            |
| Prosedyre                                   | <input type="checkbox"/>            |
| Screening                                   | <input type="checkbox"/>            |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud | <input type="checkbox"/>            |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten    | <input type="checkbox"/>            |
| Annet (beskriv)                             | <input type="checkbox"/>            |

#### Produktet Lamzede®

- Lamzede® (Velmanase alfa) (VA) 10 mg pulver til infusjonsvæske, hvitt til off-white pulver.
- Ett hetteglass: 10 mg VA (VA er laget av kinesisk hamsterovarceller ved bruk av reDNA-teknologi).
- Etter oppløsning inneholder 1 ml oppløsning 2 mg VA (10 mg / 5 ml).
- Behandlingen bør overvåkes av en lege med erfaring i behandling av pasienter med AM eller ved administrasjon av andre enzym erstatningsterapier (ERT) for LSD.
- Dose: 1 mg / kg kroppsvekt, administrert en gang i uka ved intravenøs infusjon med en kontrollert hastighet.
- Virkningsmekanismen:
  - o VA er en rekombinant form av human alfa mannosidase. Aminosyresekvensen til det monomere proteinet er identisk med det naturlig forekommende humane enzymet, alfa-mannosidase.
  - o VA beregnes som et supplement eller erstatning for naturlig alfa-mannosidase, et enzym som katalyserer sekvensiell nedbrytning av hybride og komplekse oligosakkarider med høy mannosinnhold i lysosomet, hvorved mengden av akkumulerte oligosakkarider med høy mannosinnhold regnes å utløse ytterligere skade er redusert.

### 6. Metodens bruksområde:

- |                          |                                     |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging              | <input type="checkbox"/>            |
| Utredning og diagnostikk | <input type="checkbox"/>            |
| Behandling               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Rehabilitering           | <input type="checkbox"/>            |
| Spesialisthelsetjenesten | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Primærhelsetjenesten     | <input type="checkbox"/>            |

## NYE METODER

### 1. Lamzede® indication

Lamzede® (Velmanase alfa) er indisert for langsiktig enzymutskiftningsterapi hos pasienter med alfa mannosidose (voksne, ungdom og barn i alderen 6 år og eldre).

Vær oppmerksom på at indikasjonen kan endres etter markedsautorisasjon og publisering av det endelige produktresuméet.

7. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)?

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

NEJ

8. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Fagområder: Pediatri, Neurologi, Genetikk.

Pasienter: alpha-mannosidosis pasienter

Metoden forventas få stor effekt på pårørende och deras liv, då symptomen hos patienten förbättras och beroendet av pårørendes insatser och närvaro avsevärt kan reduceras.

9. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet/bivirkninger	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etiske	<input checked="" type="checkbox"/>
Juridiske	<input type="checkbox"/>

10. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):

Godkjennelse av Lamzede® (Velmanase alfa) til: Langtidssymptomatisk terapi hos pasienter med alfa mannosidose (voksne, ungdom og barn i alderen 6 år og eldre).

Vær oppmerksom på at indikasjonen kan endres etter markedsautorisasjon og publisering av det endelige produktresuméet.

## NYE METODER

11. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

I dag er det ingen behandling for alfa-mannosidose pasienter. Lamzede er det første produktet som skal godkjennes av EMA for behandling av alfa-mannosidose pasienter.

12. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Det brede spekteret av symptomer som er tilstede i AM manifesterer forskjellig fra person til person, og inkluderer både kognitive og fysiske symptomer (Malm 2012). Da mange av de kliniske egenskapene og symptomene på AM overlapper med andre LSD, er diagnosen AM basert på bruk av laboratorieforanstaltninger, som inkluderer måling av oligosakkarider og a-mannosidaseaktivitet, og den genetiske testingen for AM-forårsaker mutasjoner i MAN2B1 (Malm 2008).

Pasienter med AM kan ha forskjellige fysiske egenskaper, for eksempel unormale ansiktsegenskaper (stort panne, bred nese med flatt bro, tverrgående tenner og stor tunge), skjelettdeformiteter (i hofter, lårben, bryst, ryggraden [dvs. skoliose]), felles stivhet og knockte knær (rørende knær). Det kan også være tegn på patologisk sentralnervesystem (CNS), inkludert demyelinering (Borgwardt 2015) og hydrocephalus (Malm 2014). AM forårsaker også funksjonsfeil, inkludert redusert funksjonell kapasitet og nedsatt motorfunksjon, nedsatt kognitiv funksjon, redusert respiratorisk funksjon, immundefekt og tilbakevendende infeksjoner og hørselstap (Borgwardt 2014). Av disse symptomene er hørselstap, kognitiv svekkelse og nedsatt neuromuskulær utvikling konsistente funn hos pasienter med AM. Sammen gir disse symptomene stor byrde for både pasienter og foreldre / omsorgspersoner. Pasienter har redusert kapasitet til å fullføre dagliglivets aktiviteter, og de fleste pasienter blir rullestolbundne etter flere tiår (Malm 2008, Borgwardt 2015). Følgelig er pasientene svært avhengige av hjelp fra tredjepart, som ofte er foreldrenes ansvar for å administrere sine daglige liv. Omsorg for en person med AM er en løpende forpliktelse og vil trolig påvirke livskvaliteten (QoL) for foreldre / omsorgspersoner.

## NYE METODER

### Forventet effekt

#### Hovedresultater fra rhLAMAN05

I fase III pivotal, dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert, parallellgruppe, parallel-rhLAMAN 05, parallellgruppe studie ble effekten og sikkerheten til gjentatte administreringer av VA undersøkt over 52 uker i en dose på 1 mg / kg administrert ukentlig som IV. Totalt 25 pasienter var inkludert: 12 barn (aldersgruppe: 6 til 17 år, gjennomsnitt: 10,9 år) og 13 voksne (aldersgruppe: 18 til 35 år, gjennomsnitt: 24,6). Alle pasienter unntatt en var behandlingsnivle med hensyn til VA. Totalt 15 pasienter (7 barn og 8 voksne) fikk aktiv behandling, og 10 pasienter fikk placebo (5 barn og 5 voksne). Resultatene er vist i tabellen under.

#### Resultater fra den placebokontrollerte kliniske studien rhLAMAN-05

Kliniske meningsfulle fordeler ble oppnådd gjennom pasientpopulasjonen. De observerte resultatene for motorutholdningsparametere (3MSCT, 6MWT og respiratorisk funksjon) hos pasienter under 18 år indikerer at det er sannsynlig at det vil være større fordeler å starte behandling med VA tidlig.

Patients	VA treatment, 12 months (n=15)		Placebo treatment, 12 months (n=10)		VA vs. placebo
	Baseline actual value Mean (SD)	Absolute change from baseline Mean	Baseline actual value Mean (SD)	Absolute change from baseline Mean	Adjusted mean difference
<b>Serum oligosaccharide concentration (µmol/l)</b>					
<b>Overall<sup>(1)</sup></b>	6.8 (1.2)	-5.11	6.6 (1.9)	-1.61	-3.50
[95% CI]		[-5.66; -4.56]		[-2.28; -0.94]	[-4.37; -2.62]
p-value					p<0.001
<b>3MSCT (steps/min)</b>					
<b>Overall<sup>(1)</sup></b>	52.9 (11.2)	0.46	55.5 (16.0)	-2.16	2.62
[95% CI]		[-3.58; 4.50]		[-7.12; 2.80]	[-3.81; 9.05]
p-value					p=0.406
<b>6MWT (metres)</b>					
<b>Overall<sup>(1)</sup></b>	459.6 (72.26)	3.74	465.7 (140.5)	-3.61	7.35
[95% CI]		[-20.32; 27.80]		[-33.10; 25.87]	[-30.76; 45.46]
p-value					p=0.692
<b>FVC (% of predicted)</b>					
<b>Overall<sup>(1)</sup></b>	81.67 (20.66)	8.20	90.44 (10.39)	2.30	5.91
[95% CI]		[1.79; 14.63]		[-6.19; 10.79]	[-4.78; 16.60]
p-value					p=0.278

(1) For overall: adjusted mean change and adjusted mean difference estimated by ANCOVA model are presented

## NYE METODER

### Hovedresultater av rhLAMAN-10

Den langsiktige effekten og sikkerheten til VA ble undersøkt i den ukontrollerte, åpne, fase III kliniske studien rhLAMAN10 med 33 personer (19 barn og 14 voksne, 6 til 35 år ved behandlingstiden) som tidligere deltok i VA-studier.

En integrert database ble dannet ved å samle kumulative databaser fra alle studier med VA. Statistisk signifikante forbedringer i serumoligosakkaridnivåer, 3MSCT og lungefunksjon over tid ble oppdaget til siste observasjon (se tabell nedenfor). Beskrivende bevis for forbedring ble også dokumentert i flere ytterligere kliniske endepunkter, inkludert serum IgG, BOT 2 subdomains og CHAQ Disability Index, CHAQ VAS Pain, EQ 5D 5L Health Index.

### Endring av kliniske endepunkter fra baseline til siste observasjon i rhLAMAN-10-studien

Parameter	Patients n=33	Baseline actual value mean (SD)	Last observation % change from baseline (SD)	p-value [95% CI]
Serum oligosaccharide concentration (µmol/L)	Overall	6.90 (2.30)	-62.8 (33.61)	<0.001 [-74.7; -50.8]
3MSCT (steps/min)	Overall	53.60 (12.53)	13.77 (25.83)	0.004 [4.609; 22.92]
6MWT (metres)	Overall	466.6 (90.1)	7.1 (22.0)	0.071 [-0.7; 14.9]
FVC (% of predicted)	Overall	84.9 (18.6)	10.5 (20.9)	0.011 [2.6; 18.5]



## NYE METODER

### Analyse av flere domene for rhLAMAN-05 og rhLAMAN-10

Fysiske funksjonsnedsettelse i form av nedsatt muskelskjelett og respiratorisk begrensning påvirker utholdenhet og motorisk ferdighet, noe som manifesterer klinisk som begrenset mobilitet, redusert aktivitet i dagliglivet og redusert QoL. Disse effektene måles gjennom de viktigste kliniske endepunktene for 3-MSCT, 6-MWT, FVC (% av forventet), CHAQ-funksjonshemmingsindeks og CHAQ-smerte (VAS). I lys av de mange organsystemene som var negativt påvirket i AM, ble det ansett som klinisk relevant og metodologisk forsvarlig for å gjennomføre en flerversjonresponsanalyse som kombinerer flere endepunkter i enkeltomener som representerer kliniske effekter. I en sjelden og heterogen sykdomstilstand som AM, anses denne tilnærmingen å være mer reflekterende over sykdommens overordnede virkning; måling av behandlingseffekt ved bruk av enkeltparametere er forvirret av stor variasjon i baselineverdier og små pasientnumre. Som AM er en sjelden sykdom, anses aggregering av flere klinisk relevante slutt punkter med det formål å generere en samlet responsrate å gi bevis for behandlingsrespons (og være sensitiv nok til å vise mangel på respons mellom behandlings- og placebogrupper) som ikke kan fanges ved å bruke et enkelt mål på tvers av pasienter som er svært rammet. Denne tilnærmingen støttes av nyere studier i Duchenne muskeldystrofi (DMD), MPS IVA og MPS VII. Studier som vurderer pasienter med DMD har vist at bruk av en kombinasjon av resultatmål er en effektiv tilnærming som kan gi informasjon om ulike aspekter ved motorfunksjonen, som kanskje ikke oppdages av et enkelt mål.

- For å undersøke den kliniske verdien av VA ble en post-hoc multi-domene responder analyse utført. Viktige endepunkter ble gruppert i tre domener som reflekterer patofysiologien og byrden av sykdommen:
  - Farmakodynamisk domene - serumoligosakkarid
  - Funksjonelt domene - 3-MSCT, 6-MWT og FVC (% av spådd)
  - QoL domene - CHAQ funksjonshemmedeindeks og CHAQ smerte (VAS)
- En pasient som er kvalifisert som responder til behandling dersom svarkriteriene ble nådd i minst to domener; ble en pasient ansett som responder i et domene hvis de viste et svar for minst en effektivitetsparameter innenfor det domenet ved å oppnå det vedtatte MCID for det utfallet.
- I alt oppnådde 88% (100% av pediatriske pasienter og 71% av voksne pasienter) av pasienter som ble analysert i integrert datasett rhLAMAN-10 et svar på VA-behandling ved siste observasjon.
- I rhLAMAN-05 oppnådde 87% av pasientene i VA-gruppen et respons på behandlingen, sammenlignet med 30% i placebogruppen.
- Samlet gir bruk av et to-domene responderkriterium nok følsomhet for å observere en behandlingseffekt sammenlignet med placebo over 12 måneder. Den høyere andelen av tre-domene respondenter ved siste observasjon i rhLAMAN-10 sammenlignet med rhLAMAN-05 (45,5% mot 13,3%) kan også være indikativ for fordel mottatt fra langtidsbehandling med VA.

## NYE METODER

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

### Bivirkninger

De vanligste observerte bivirkningene var vektøkning (18%), infusjonsrelaterte reaksjoner (9%), diaré (12%), hodepine (9%), artralgi (9%), økt appetitt (6%) og smerte i ekstremiteter (6%).

Ingen av disse bivirkningene var alvorlige. Ingen alvorlige IRR, eller IRR klassifisert som alvorlige bivirkninger, ble rapportert i kliniske studier. Overfølsomhet, inkludert anafylaktoide reaksjoner, ble rapportert som ikke-alvorlige bivirkninger.

I alt ble det observert 2 alvorlige bivirkninger (bevisstløshet hos 1 pasient og akutt nyresvikt hos 1 pasient), som ble ansett å være forbundet med studiebehandlingen. Begge sakene gikk bort uten noen konsekvenser.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Der kendes til 4 pasienter som har behov for behandling:

- 2 pasienter som deltager i rhLAMANO9 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01908725)
- 2 pasienter som nettopp har blitt godkjent til medfølgende bruksprogram av Legemiddelverket.no.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Behandlingen sker intravenöst veckovis på nærmeste sykehus. På sikt kan behandlingen eventuelt administreres i den helseenhet (evt primärvård) nærmast där patienten bor. Enligt SPC ska behandlingen inledningsvis ske på sykehus. Behandlingskostnaden per patient är beroende av patientens vikt. En 0-kg patient förväntas förbruka ca 4 hetteglas per vecka vilket blir ca 208 hetteglas per år, en 50-kg patient 260 hetteglas per år, en 60-kg patient ca 312 hetteglas per år.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Nye nasjonale faglige retningslinjer må utarbeides.

## NYE METODER

13. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

Borgwardt L, Lund AM, Amraoui Y, Andersen O, De Meirleir L, Dolhem P, et al. Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) slows disease progression in adult patients suffering from alpha-mannosidosis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;120(1):S30.

Borgwardt L, Stensland HM, Olsen KJ, Wibrand F, Klenow HB, Beck M, et al. Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localisation. *Orphanet Journal Of Rare Diseases*. 2015; 10:70.

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.

Borgwardt L, Dali CI, Fogh J, Mansson JE, Olsen KJ, Beck HC, et al. Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study. *Journal of inherited metabolic disease*. 2013 Nov;36(6):1015-24.

Ersozlu T, Yildirim YS. Early extrusion and infection of ventilation tubes of otitis media with effusion; Alpha-mannosidosis: A report of two siblings. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra*. 2013; 8(3):89-91.

Gort L, Duque J, Fabeiro JM, Zulaica A, Coll MJ, Chabas A, et al. Molecular analysis in two beta-mannosidosis patients: Description of a new adult case. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2006; 89(4):398-400.

Hult, M. Epidemiology of lysosomal storage diseases in Sweden. *Acta Pædiatrica*. Published by John Wiley & Sons Ltd 2014 103, pp. 1258–1263.

Lund AM, Borgwardt L, Amraoui Y, Andersen O, De Meirleir L, Dolhem P, et al. Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) improves mobility in alpha-mannosidosis patients. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017;120(1):S88-S9.

Malm D, Nilssen O. Alpha-Mannosidosis. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA); 2001 [Updated 2012].

Malm D, Nilssen O. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Jul 23;3:21.

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.

## NYE METODER

14. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

**Marketing Authorisation Holder**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italy

**Manufacturer**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via San Leonardo, 96  
43122 Parma  
Italy

15. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: (Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring).

Lamzede® registreringsprosess

Lamzede® er det første legemidlet til behandling av lysosomal lagringsproblemer som forventes godkjent av EMA - under registreringsprosessen er oppført:

- 2005: Orphan Drug Designation (ODD): EU / 3/04/260 gitt til Lamzede for behandling av AM
- 2015: Sponsring overført fra Zymenex til Chiesi
- 2016, januar: INN: anbefalt INN velmanase alfa publisert på WHO Liste 75
- 2016, 30. august: Innlevering av eCTD
- 2016, 29. september: CP start
- 2017, 26. januar: Dag120 LoQ mottatt - 2017, 20. juni: LoQ besvart
- 2017, 14. september: Dag 180 LoOI mottatt - 2017, 10. oktober: LoOI svarte
- 2017, 14. desember: CHMP-uttalelse
- 2018, 19. februar: EF-avgjørelse
- 2018, juni: Start forventet

## NYE METODER

### 16. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Alfa Mannosidosis är en ultra-rare sjukdom och i Norge har 4 pasienter som kan vara aktuelle for behandling identifisert. Som vid andra lysosomala sjukdomar är sjukdomsförloppet progredierande og symptomene påverkar flere organ og er svært handikappende; forutom pasienternas liv og livskvalitet påverkas dessutom de anhörigas liv og livskvalitet under hela pasientens liv. Forutom påverkan på multipla organ är det vanligt att pasienterna drabbas av allvarliga infektioner med sjukhusbehandling og ibland for tidig död som följd. Velmanase alfa har visat stor effekt på insjuknande i infektioner.

Sjukdomen har en høy alvorlighetsgrad även om alvorlighetsgraden kan variera stort mellom pasienter. Därtill förväntas den totala budgetkonsekvensen på Norges sukvårdsbudget og for alle 4 RHF bli låg till följd av det låga patientantalet.

Norden har spelat en stor roll i forskning kring Alfa Mannosidosis og utvecklingen av velmanase alfa. Sedan 1991 finns en forskargrupp i Norge, The Tromsø Mannosidosis Group, som aktivt bedriver avancerad klinisk, genetisk og biokemisk forskning kring alfa-mannosidos. Gruppen ingår i ett EU-samarbete og har också ett omfattande internationellt kontaktnät. Velmanase alpha har blivit utvecklat av Zymanex i Danmark med forskningscenter utanför Stockholm i Sverige. Chiesi köpte Zymanex 2013.

### 17. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Chiesi SpA er ansvarlig for markedsføring og salg av Lamzede.