

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 (Lamzed) 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 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 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 allogen stamcelletransplantation som komparator, da dette ikke er standardbehandling.

Effektmål

Tablet 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
Høreelse (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 relevant 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