Standpunt Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen (CieBAG)

Velmanase-alfa bij niet-neurologische manifestaties bij lichte tot matige alfa-mannosidose

Datum 3 september 2026
Kenmerk ZK-1437
Contactpersoon Atse Huisman

Status
☐ Ter consultatie
☒ Definitief

Samenvatting

Velmanase-alfa als enzymvervangende therapie bij de behandeling van patiënten met een lichte tot matige vorm van alfa-mannosidose, voor de behandeling van niet-neurologische manifestaties voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk, omdat er onvoldoende bewijs voor een klinisch relevante verbetering.

Inleiding

In maart 2018 is de EU-marktautorisatie toegekend voor velmanase-alfa als enzymvervangende therapie bij de behandeling van patiënten met een lichte tot matige vorm van alfa-mannosidose, voor de behandeling van niet-neurologische manifestaties[1].
Alfa-mannosidose is ultra-zeldzaam en komt voor bij ongeveer 1-2 op de 1.000.000 levendgeborenen[1].

Tabel 1: Fenotypische classificering, inclusief klinische symptomen [2]

Phenotypic type	Type I	Type II	Type III
Severity	Less severe	Moderate	Severe
Age of onset	>10 years	≤10 years	Early infancy
Progression	Extremely slow	Slow	Rapid
Clinical symptoms	Hearing loss, ataxia, psychiatric disorder, skeletal disorder, intellectual disability	Speech delay, hearing loss, developmental delay, motor disturbances/joint laxity, characteristic facial features, infections, mild hepatosplenomegaly, hernia	Skeletal abnormalities, facial dysmorphia, profound hearing loss, hepatosplenomegaly, marked and progressive deterioration in motor and cognitive function

De klinische variabiliteit in ernst en symptomen is significant en vertoont een continuüm van gradaties en ernst[2–4]. Er zijn zowel neurologische als niet-neurologische symptomen. Velmanase-alfa heeft geen invloed op de neurologische symptomen, omdat het geneesmiddel de bloed-hersenbarrière niet kan passeren[5]. Belangrijke progressieve gevolgen zijn ataxie, myopathie, ontwikkelingsachterstand, infecties, pijn en psychiatrische stoornissen.

In 2018 is een scopingbijeenkomst georganiseerd door het Zorginstituut Nederland bij de start van de beoordeling van velmanase-alfa in deze indicatie (data on file). De voorlopige conclusie van de beoordeling van de zorgverzekeraars is dat velmanase-alfa niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk vanwege onvoldoende bewijslast. Er is geen add-on getekend en velmanase-alfa is niet opgenomen als verzekerde zorg. Verder heeft de beroepsgroep in 2018 ook een gepast gebruik protocol opgesteld[5]. Omdat er geen patiënten waren die mogelijk in aanmerking

zouden komen voor behandeling met velmanase alfa, is hierna geen actie meer ondernomen. Er zou na vijf jaar geëvalueerd worden maar dat heeft niet plaatsgevonden.

PICO, klinische relevantiegrenzen, passend bewijs

Vraagstelling

Voldoet velmanase-alfa als enzymvervangende therapie bij de behandeling van patiënten met een lichte tot matige vorm van alfa-mannosidose, voor de behandeling van niet-neurologische manifestaties aan de stand van de wetenschap en praktijk?

PICO

P: patiëntenpopulatie	Patiënten met een lichte tot matige vorm van alfa-mannosidose, voor de behandeling van niet-neurologische manifestaties.
I: interventie	Monotherapie velmanase-alfa
C: vergelijkende behandeling	Placebo/best ondersteunende zorg
O: relevante uitkomstmaten	Verminderen/vertragen/voorkomen van klinische symptomen als beschreven in tabel 1.

Registratiestudie

In de placebogecontroleerde RCT waarop de registratie is gebaseerd, zijn 25 patiënten 3:2 gerandomiseerd tussen de interventie (N=15) en de controle arm(N=10) [6]. Na 52 weken zijn de effecten gemeten en konden patiënten in de controle arm alsnog de velmanase-alfa ontvangen en is er nog een latere effectmeting gedaan (N=23).

De co-primaire eindpunten waren de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde tot week 52 in serumoligosachariden en in de 3-minuten traplooptest (3MSCT). De geprioriteerde secundaire eindpunten waren de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde tot week 52 in de 6-minuten wandeltest (6MWT) en in de geforceerde vitale capaciteit in procenten (FVC%, gemeten met spirometrie) van de voorspelde normale waarde[6].

De studie was niet gepowered in verband met de zeldzaamheid van de aandoening. De werkzaamheid werd gedefinieerd als een statistisch significante afname van serumoligosachariden

(P < 0,025) en een trend naar verbetering in de 3-minuten traplooptest (3MSCT) en in één geprioriteerd secundair eindpunt bij de analyse na 52 weken.
Naast deze fase III studie zijn er nog een aantal fase I/II en andere cohorten met patiënten prospectief en retrospectief gevolgd. In totaal zijn er 34 patiënten in de verschillende studies

geïncludeerd, waaronder de 25 in de boven beschreven fase III studie[7]. Deze zijn vervolgens met 9 andere patiënten die in de fase I/II studies waren geïncludeerd gecombineerd tot een aantal veelal niet pre-planned gepoolde analyses zonder controlegroep of vergelijking met een natural history cohort[7].
Er zijn geen definities vastgesteld voor minimaal klinisch relevante veranderingen specifiek voor alfa-mannosidose. Wel zijn klinische relevantiegrenzen vastgesteld voor de 3MSCT (3-minute stair climbing test), de 6-MWT (6-minute walking test) en FVC1 (longfunctie). Echter, hierin wordt geen rekening gehouden met onzekerheden in de verzamelde data, de natuurlijke ontwikkeling van de jonge patiënten en de heterogeniteit van de ziekte[7]. Als de meer algemene definitie van de helft van de standaarddeviatie wordt toegepast wordt deze variatie beter gevangen[8].

Uitkomsten
In de bovengenoemde RCT en ook in andere effectiviteitsstudies is uitsluitend gekeken naar biomarkers en surrogaat uitkomstmaten. Er is geen toereikend onderzoek gedaan naar klinische uitkomstmaten zoals aantal infecties, hartfunctie, skeletafwijkingen, leververgrotingen[6]. Daarnaast zal velmanase-alfa geen effect hebben op de neurologische symptomen van alfa-mannidose[9].

De correlatie tussen de biomarker serumoligosachariden en de surrogaatuitkomsten als 3MSCT en 6MWT is zeer beperkt onderzocht. Er is een studie gedaan waar de correlatie is bepaald op 5 kinderen en 11 volwassen patiënten[3]. De conclusie van de correlatiestudie is dat de biomarker misschien toepasbaar is en er wordt geadviseerd ook andere uitkomstmaten mee te nemen naast 3MSCT en 6MWT[3]. Dit bevestigt hiermee de onzekerheid over de bewijslast en de waarde van deze biomarker.

Controlegroep
Er is geen alternatieve behandeling geregistreerd voor alfa-mannosidose. Wel wordt bij sommige patiënten een HSCT toegepast. Als vergelijkende behandeling zou placebo ofwel het natuurlijk beloop van de ziekte de juiste controle zijn voor velmanase alfa. Voor de eerste 52 weken is hiervan data beschikbaar uit de controle arm van de RCT[6] , daarnaast zijn er een aantal publicaties die het natuurlijk ziektebeloop beschrijven[3,4,10]. Het natuurlijk beloop van alfa-mannosidose is zeer variabelin ernst en progressie. Dit maakt het interpreteren van de data zeer ingewikkeld: grote verschillen inter-patiënt en onzekerheid intra-patiënt.

Resultaten

Er werd een statistisch significante afname gezien voor velmanase-alfa na 52 weken in de biomarker, de relatieve serumoligosaccharidenconcentratie: -70,5% (95% CI -78,4 tot -59,7; P<0.001) ten op zichte van de controle arm[6]. In de studie wordt geschreven dat: *het verminderen van de ophoping van mannoserijke oligosachariden bij AM-patiënten, wordt verondersteld de oorzaak van de systemische ziekte aan te pakken, aangezien een dergelijke ophoping centraal staat in de ziektepathologie en wordt beschouwd als gerelateerd aan cellulaire disfunctie*. Echter, de onderliggende correlatie is onvoldoende onderbouwd en is geen bewijs voor een causaal verband [3,4].

Alle andere primaire en secundaire uitkomsten, de 3-minuten traplooptest, de 6-minuten wandeltest en de geforceerde vitale capaciteit test zijn niet significant verschillend tussen de velmanase-alfa groep en de placebogroep. Deze uitkomsten zijn alleen beschrijvend opgenomen in het artikel, en de betrouwbaarheidsintervallen overlappen sterk waardoor de resultaten als niet significant en daarmee ook niet klinisch relevant zijn geduid[6].
Er wordt een stijging gezien in een analyse op IgG als onderdeel van de safetyanalyse[6], echter de IgG referentiewaarde stijgt met de leeftijd en bovendien zit er een grote range in de referentiewaarden van Nederlandse kinderen[11]. Daarnaast is het aantal patiënten waarop deze stijging is gebaseerd erg klein en is IgG een surrogaatmarker en ontbreekt specifieke data over de klinische uitkomst als ernst en verloop van infecties en daarmee de correlatie tussen IgG waarde en mate van infecties. Daarmee is niet aangetoond dat deze stijging in IgG tot een klinisch relevant effect op het aantal infecties leidt.

Tenslotte is in een gepoolde analyse van 2 kindercohorten een analyse na 12 jaar gepubliceerd[12]. Hierin worden significante resultaten gezien. Echter gezien de grote onzekerheid, brede standaarddeviaties, en kleine aantallen is er grote onzekerheid over de klinische relevantie van deze resultaten. Tevens zijn dit resultaten zonder controlegroep. Bovendien gaat het hier wederom om dezelfde uitkomsten en is het daadwerkelijke klinische effect op de meest impactvolle klinische symptomen als beschreven in tabel 1 onduidelijk[2].

Conclusie

Alfa-mannosidose is een ultra zeldzame ziekte met een zeer heterogeen ziektebeloop. De bewijslast van behandeling met velmanase alfa bij alfa-mannosidose is gebaseerd op een biomarker en (surrogaat) enkele klinische uitkomsten. Data over het verloop van de meest impactvolle klinische symptomen is veelal afwezig, ook in de lange termijn data. Conclusie van de CieBAG is dat velmanase-alfa als enzymvervangende therapie bij de behandeling van patiënten met een lichte tot matige vorm van alfa-mannosidose, niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Referenties

(1) Lamzede-Orphan-Maintenance-Assessment-Report-Initial-Authorisation_en.Pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/lamzede-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf (accessed 2026-04-07).

(2) Han, Y.; Zhou, Y.; Pan, J.; Sun, M.; Yang, J. MAN2B1 in Immune System-Related Diseases, Neurodegenerative Disorders and Cancers: Functions beyond α-Mannosidosis. *Expert Rev. Mol. Med.* **2024**, *27*, e4. https://doi.org/10.1017/erm.2024.34.

(3) Beck, M.; Olsen, K. J.; Wraith, J. E.; Zeman, J.; Michalski, J.-C.; Saftig, P.; Fogh, J.; Malm, D. Natural History of Alpha Mannosidosis a Longitudinal Study. *Orphanet J. Rare Dis.* **2013**, *8* (1), 88. https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-88.

(4) Malm, D.; Riise Stensland, H. M. F.; Edvardsen, Ø.; Nilssen, Ø. The Natural Course and Complications of Alpha-Mannosidosis—a Retrospective and Descriptive Study. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2014**, *37* (1), 79–82. https://doi.org/10.1007/s10545-013-9622-2.

(5) Weesgeneesmiddelenarrangement+velmanase+Alfa+(Lamzede®)+bij+de+indicatie+alpha-Mannosidosis.Pdf. https://zvnl.sharepoint.com/sites/ProcesDossiers/Duidingen/ZK-1437/info%20uit%20TEAMS%20folder/Weesgeneesmiddelenarrangement%2bvelmanase%2bAlfa%2b%28Lamzede%c2%ae%29%2bbij%2bde%2bindicatie%2balpha-mannosidosis.pdf (accessed 2026-04-22).

(6) Borgwardt, L.; Guffon, N.; Amraoui, Y.; Dali, C. I.; De Meirleir, L.; Gil-Campos, M.; Heron, B.; Geraci, S.; Ardigò, D.; Cattaneo, F.; Fogh, J.; Van Den Hout, J. M. H.; Beck, M.; Jones, S. A.; Tylki-Szymanska, A.; Haugsted, U.; Lund, A. M. 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. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2018**, *41* (6), 1215–1223. https://doi.org/10.1007/s10545-018-0185-0.

(7) Wetenschappelijke Onderbouwing Voor Velmanase-Alfa (Lamzede®) Final.Pdf. https://zvnl.sharepoint.com/sites/ProcesDossiers/Duidingen/ZK-1437/Wetenschappelijke%20onderbouwing%20voor%20Velmanase-alfa%20%28Lamzede%c2%ae%29%20final.pdf (accessed 2026-04-08).

(8) Norman, G. R.; Sloan, J. A.; Wyrwich, K. W. Interpretation of Changes in Health-Related Quality of Life: The Remarkable Universality of Half a Standard Deviation. *Med. Care* **2003**, *41* (5), 582–592.

(9) Lamzede-Epar-Product-Information_en.Pdf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lamzede-epar-product-information_en.pdf (accessed 2026-04-08).

(10) Köse, E.; Kasapkara, Ç. S.; İnci, A.; Yıldız, Y.; Sürücü Kara, İ.; Kahraman, A. B.; Tümer, L.; Dursun, A.; Eminoğlu, F. T. Long-Term Clinical Evaluation of Patients with Alpha-Mannosidosis – A Multicenter Study. *Eur. J. Med. Genet.* **2024**, *68*, 104927. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2024.104927.

(11) *Gewijzigde referentiewaarden IgG, IgA en IgM voor kinderen*. RHMDC. https://rhmdc.nl/nieuws/gewijzigde-referentiewaarden-igg-iga-en-igm-voor-kinderen/ (accessed 2026-04-08).

(12) Guffon, N.; Borgwardt, L.; Tylki-Szymańska, A.; Ballabeni, A.; Donà, F.; Joseph, A.; Nienhuis, H.; Maugeri, C.; Lund, A. Extended Long-Term Efficacy and Safety of Velmanase Alfa Treatment up to 12 Years in Patients with Alpha-Mannosidosis. *J. Inherit. Metab. Dis.* **2025**, *48* (1), e12799. https://doi.org/10.1002/jimd.12799.