



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 JANVIER 2022

velmanase alfa

LAMZEDE 10 mg, poudre pour solution pour perfusion

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée. Le service médical rendu est désormais important, auparavant il était modéré.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les objectifs du traitement des patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée sont d'améliorer leur état de santé et leur qualité de vie en diminuant les symptômes invalidants et de prévenir les complications, notamment infectieuses. La prise en charge symptomatique doit être proactive et peut notamment faire appel à un traitement otolaryngologique, à la kinésithérapie, à la chirurgie orthopédique, à l'utilisation d'appareillage auditif ou encore à une aide éducative précoce.

Place du médicament

Chez les patients avec un diagnostic confirmé d'alpha-mannosidose légère à modérée, LAMZEDE (velmanase alfa), administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse, est un traitement enzymatique substitutif de 1^{ère} intention des manifestations non neurologiques de cette maladie. Ce traitement substitutif, qui stabilise l'évolution de la maladie, devrait être mis en place aux stades les plus précoces de la maladie, d'où l'importance du diagnostic le plus anticipé possible de cette maladie.

La durée optimale de ce traitement n'est actuellement pas connue.

Un traitement par LAMZEDE (velmanase alfa) ne doit pas être instauré chez un patient atteint d'alpha-mannosidose sévère, ce qui correspondrait à une utilisation hors AMM.

Motif de l'examen	Réévaluation du SMR à la demande du laboratoire.
Indication concernée	Traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.
SMR	La Commission de la Transparence a considéré que les nouvelles données disponibles sont de nature à modifier son appréciation précédente : le SMR est IMPORTANT , auparavant il était MODERE .
ASMR	La Commission de la Transparence a considéré que les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier son appréciation précédente : LAMZEDE (velmanase alfa) apporte une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.
ISP	LAMZEDE (velmanase alfa) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les patients avec un diagnostic confirmé d'alpha-mannosidose légère à modérée, LAMZEDE (velmanase alfa), administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse, est un traitement enzymatique substitutif de 1^{ère} intention des manifestations non neurologiques de cette maladie. Ce traitement substitutif, qui stabilise l'évolution de la maladie, devrait être mis en place aux stades les plus précoces de la maladie, d'où l'importance du diagnostic le plus anticipé possible de cette maladie.</p> <p>La durée optimale de ce traitement n'est actuellement pas connue.</p> <p>Un traitement par LAMZEDE (velmanase alfa) ne doit pas être instauré chez un patient atteint d'alpha-mannosidose sévère, ce qui correspondrait à une utilisation hors AMM.</p>
Population cible	La population cible de LAMZEDE (velmanase alfa) est inchangée par rapport à l'estimation de l'avis initial du 12 décembre 2018, elle est de l'ordre d'une trentaine de patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation du service médical rendu (SMR) à la demande du laboratoire de LAMZEDE (velmanase alfa) dans l'indication du traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.

La velmanase alfa (LAMZEDE), produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), est une forme recombinante de l'alpha-mannosidase humaine naturellement présente dans les lysosomes. La velmanase alfa est destinée à compléter ou remplacer l'alpha-mannosidase naturelle qui catalyse la dégradation des oligosaccharides riches en mannose complexes et hybrides dans le lysosome, ce qui permet de réduire l'accumulation d'oligosaccharides riches en mannose. L'indication de l'AMM de LAMZEDE (velmanase alfa) est restreinte aux manifestations non neurologiques de l'alpha-mannosidose compte tenu du fait que la velmanase alfa ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et des résultats des essais cliniques concernant l'efficacité du traitement sur ces manifestations.

LAMZEDE (velmanase alfa) a obtenu l'AMM le 23 mars 2018. Dans son avis d'inscription du 12 décembre 2018¹, la Commission avait octroyé à LAMZEDE (velmanase alfa) un service médical rendu (SMR) modéré et une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de la maladie. La Commission avait souhaité avoir communication des données du registre de patients atteints l'alpha-mannosidose demandé par l'AMM, et mis en place en coordination avec les centres de référence et de compétence de cette maladie, en particulier :

- les caractéristiques des patients traités par LAMZEDE (velmanase alfa) incluant l'âge, l'âge au moment du diagnostic, la description des manifestations cliniques, la progression et l'évolution naturelle de la maladie,
- les caractéristiques du traitement par LAMZEDE (velmanase alfa) incluant la posologie administrée, la durée de traitement, les traitements administrés en association avec LAMZEDE (velmanase alfa), les motifs de l'arrêt du traitement,
- les critères d'efficacité et de tolérance de LAMZEDE (velmanase alfa).

De plus, la Commission avait souhaité avoir communication des résultats de l'étude clinique rhLAMAN-08 qui était alors en cours.

02 INDICATIONS

« Traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée. Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'alpha-mannosidose ou l'administration d'autres traitements enzymatiques substitutifs (TES) pour les maladies de surcharge lysosomale. L'administration de LAMZEDE doit être réalisée par un professionnel de santé en mesure de prendre en charge le TES et les urgences médicales.

Posologie

La posologie recommandée est de 1 mg/kg de masse corporelle, administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse à débit contrôlé. [...]

Populations particulières

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible et aucune utilisation justifiée n'a été décrite chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la population pédiatrique.»

04 BESOIN MEDICAL

L'alpha-mannosidose est une maladie génétique rare (prévalence européenne estimée à environ 0,1/100 000 naissances vivantes), à transmission autosomique récessive, de surcharge lysosomale liée à la réduction de l'activité de l'alpha-mannosidase. Ce déficit en alpha-mannosidase lysosomale est à l'origine d'une accumulation intracellulaire toxique d'oligosaccharides riches en mannose entraînant un dysfonctionnement cellulaire et altérant le système immunitaire. Cette enzyme lysosomale étant ubiquitaire, l'accumulation d'oligosaccharides riches en mannose touche l'ensemble des cellules du corps et affecte de multiples organes. Le diagnostic est établi en mesurant l'activité de l'alpha-mannosidase acide dans les leucocytes ou dans d'autres cellules nucléées et peut être confirmé par un test génétique.

L'élévation d'oligosaccharides riches en mannose dans les urines fait suspecter la maladie mais n'est pas un critère diagnostique. Le diagnostic est établi en mesurant l'activité de l'alpha-mannosidase acide dans les leucocytes ou dans d'autres cellules nucléées et sera confirmé par un test génétique.

Dans les formes les plus fréquentes, les nourrissons atteints n'ont pas d'anomalie clinique à la naissance. Les premiers signes cliniques débutent généralement après quelques années, puis l'aggravation du tableau clinique est progressive. Les personnes atteintes ont une dysmorphie faciale caractéristique de la maladie. Les principales manifestations sont une immunodéficiences (se manifestant par des infections récurrentes, en particulier dans la première décennie de la vie), des anomalies squelettiques (dysostose multiple légère à modérée, scoliose et déformation du sternum), une atteinte progressive du système nerveux central (atrophie et démyélinisation cérébrale) pouvant être associée à des troubles psychiatriques, des troubles ophtalmiques et une déficience auditive (surdité neuro-sensorielle modérée à sévère). Les manifestations neurologiques de la maladie sont principalement un retard mental (observé chez presque tous les patients et associé à un retard de langage et du développement de la motricité) et une atteinte de la fonction motrice (faiblesse musculaire, anomalies des articulations et ataxie). La variabilité phénotypique de cette maladie est élevée.

On peut distinguer trois formes cliniques en fonction de la sévérité :

- une forme sévère diagnostiquée à la naissance, avec anomalies squelettiques, à progression rapide aboutissant à un décès rapide (avant l'âge de 8 ans) lié à l'atteinte du système nerveux central ou à la myopathie.
- une forme de sévérité modérée diagnostiquée avant l'âge de 10 ans, avec anomalies squelettiques, à progression lente mais avec développement d'ataxie à l'âge de 20-30 ans. Cette forme clinique est la plus représentée.
- une forme de faible sévérité diagnostiquée après l'âge de 10 ans, sans anomalies squelettiques et à progression très lente.

A long terme, les patients atteignent un état de dépendance physique (nécessitant généralement d'un fauteuil roulant), psychologique et sociale. L'espérance de vie est variable et dépendante de la sévérité de la maladie et de l'âge de survenue des premiers signes cliniques. Les patients atteints de formes cliniques légères à modérées atteignent l'âge adulte et peuvent vivre plus de 50 ans.

La prise en charge repose sur des soins de support multidisciplinaires et des traitements à visée symptomatique : prévention et traitement des infections, traitement otolaryngologique, utilisation éventuelle d'un appareillage auditif, aide éducative précoce, physiothérapie, chirurgie orthopédique. Chez les patients atteints de formes sévères de la maladie, l'allogreffe de moelle osseuse peut permettre dans certains cas de stabiliser la progression de la maladie.

Chez les patients avec un diagnostic confirmé d'alpha-mannosidose légère à modérée, LAMZEDE, (velmanase alfa) administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse, est un traitement enzymatique substitutif de 1^{ère} intention des manifestations non neurologiques de cette maladie¹.

Ce traitement substitutif, qui apparait stabiliser l'évolution de la maladie, devrait être mis en place aux stades les plus précoces de la maladie, d'où l'importance du diagnostic le plus anticipé possible de cette maladie. Lors de l'évaluation initiale par la Commission, le recul sur les données d'efficacité et de tolérance de LAMZEDE (velmanase alfa) était limité à 2,5 ans de traitement en moyenne. La durée optimale de ce traitement n'est actuellement pas connue.

Un traitement par LAMZEDE (velmanase alfa) ne doit pas être instauré chez un patient atteint d'alpha-mannosidose sévère, ce qui correspondrait à une utilisation hors AMM.

Le besoin médical pour la prise en charge des manifestations non neurologiques des formes légères à modérées d'alpha-mannosidose est actuellement partiellement couvert par LAMZEDE (velmanase alfa). Il persiste un besoin médical à disposer de médicament efficace, améliorant la qualité vie et bien toléré dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée. Dans les formes sévères de la maladie, le besoin reste non couvert.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de LAMZEDE (velmanase alfa) a été faite dans le champ de l'indication AMM.

05.1 Médicaments

Il n'existe aucun autre médicament disposant d'une AMM ou recommandé dans le traitement des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux utilisés dans la prise en charge de l'alpha-mannosidose sont des soins de support multidisciplinaires incluant notamment la physiothérapie, l'utilisation d'appareillage auditif, l'aide éducative précoce, l'utilisation d'un fauteuil roulant ou encore la chirurgie orthopédique.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à LAMZEDE (velmanase alfa).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité LAMZEDE (velmanase alfa) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne	Oui	Population AMM
Pays-Bas	Absence de demande de prise en charge	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	Oui	Population AMM

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	12 décembre 2018 (Inscription aux collectivités)
Indication	« Traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée. Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP. »
SMR (libellé)	MODERE.
ASMR (libellé)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une démonstration de la supériorité de LAMZEDE versus placebo, dans une étude randomisée, en double aveugle, uniquement sur un critère de jugement biologique, à savoir la réduction significative de la concentration sérique en oligosaccharides sur un an, dans cette maladie rare, ayant inclus un effectif de patients traités par LAMZEDE proche de la population actuellement diagnostiquée en France, - de l'hétérogénéité des manifestations cliniques et de l'absence de standardisation de l'évaluation clinique de cette maladie rendant difficile la détermination d'un critère de jugement clinique pertinent unique et commun, - des résultats observés sur différents critères de jugement cliniques suggérant une stabilisation de l'évolution de la maladie avec LAMZEDE par rapport à une dégradation observée sous placebo, - des résultats à moyen terme (2,5 ans en moyenne) d'une étude de suivi, mais sans comparaison à un groupe de patients non traités (cohorte historique), ce qui ne permet pas d'objectiver une amélioration de la maladie sous LAMZEDE, mais une stabilisation, - des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à plus long terme de ce médicament administré par perfusion hebdomadaire intraveineuse, - du besoin médical identifié dans la prise en charge thérapeutique de l'alpha-mannosidose légère à modérée, maladie génétique, rare, invalidante, d'évolution progressive, dont la prise en charge était jusqu'à présent limitée au traitement palliatif à visée symptomatique, <p>la Commission considère que LAMZEDE apporte une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les patients avec un diagnostic confirmé d'alpha-mannosidose légère à modérée, LAMZEDE, administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse, est un traitement enzymatique substitutif de 1ère intention des manifestations non neurologiques de cette maladie. Ce traitement substitutif, qui stabilise l'évolution de la maladie, devrait être mis en place aux stades les plus précoces de la maladie, d'où l'importance du diagnostic le plus anticipé possible de cette maladie.</p> <p>Il est précisé que le recul actuel sur les données d'efficacité et de tolérance de LAMZEDE est limité à 2,5 ans de traitement. La durée optimale de traitement n'est actuellement pas connue.</p>

	Un traitement par LAMZEDE ne doit pas être instauré chez un patient atteint d'alpha-mannosidose sévère, ce qui correspondrait à une utilisation hors AMM.
Etudes demandées	<p>La Commission souhaite avoir communication des données du registre de patients atteints l'alpha-mannosidose demandé par l'AMM, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités par LAMZEDE incluant l'âge, l'âge au moment du diagnostic, la description des manifestations cliniques, la progression et l'évolution naturelle de la maladie, - les caractéristiques du traitement par LAMZEDE incluant : la posologie administrée, la durée de traitement, les traitements administrés en association avec LAMZEDE, les motifs de l'arrêt du traitement, - les critères d'efficacité et de tolérance de LAMZEDE. <p>Ce registre doit être mis en place en coordination avec les centres de référence et de compétence de cette maladie.</p> <p>Les résultats de ce registre seront portés annuellement à la connaissance de la Commission, laquelle jugera de l'opportunité d'une réévaluation.</p> <p>Dans tous les cas, la CT réévaluera LAMZEDE dans un délai maximal de 5 ans en incluant les résultats de l'étude en cours rhLAMAN-08.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'examen initial de la spécialité LAMZEDE (velmanase alfa) avait principalement reposé sur deux études de phase III dont les principaux résultats examinés dans l'avis de la Commission en date du 12 décembre 2018¹ sont rappelés au paragraphe 8.1.1 :

- étude rhLAMAN-05 randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle ayant inclus 25 patients âgés de 6 à 35 ans, sur une durée de 1 an²,
- étude rhLAMAN-10, non contrôlée, portant sur 33 patients âgés de 6 à 35 ans³.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- les résultats de l'étude pédiatrique rhLAMAN-08, de phase II, non comparative, qui avait pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la velmanase alfa chez des patients atteints d'alpha-mannosidose âgés de moins de 6 ans. Un total de 5 patients a été analysé, dont 4 patients ont reçu le traitement pendant 24 mois et 1 patient pendant 40 mois. Dans son avis d'inscription du 12 décembre 2018, la Commission de la Transparence avait demandé à être destinataire des résultats de cette étude (cf. paragraphes 8.1.2 (efficacité) et 8.3.1.2 (tolérance)).
- les données issues de l'analyse du registre rétrospectif français (Etoile alpha) mis en place par le laboratoire visant à évaluer, en vie réelle, l'efficacité et la sécurité à long terme de LAMZEDE (velmanase alfa). Les données des patients précédemment inclus dans les études cliniques rhLAMAN-07, rhLAMAN-08 et les patients traités dans le cadre d'ATU nominative ont été analysées avec un recul pouvant aller, pour certains patients, à plus de 10 ans de traitement. A la date d'analyse des données au 1^{er} avril 2021, l'effectif était de 16 patients traités par LAMZEDE (velmanase alfa) en France (cf paragraphe 8.5.1).
- la description du registre prospectif européen « The alpha-mannosidosis registry » (Sparkle) mis en place à la demande des autorités. Ce registre a pour objectif d'obtenir des données sur l'efficacité et la sécurité à long terme (15 ans) du traitement par LAMZEDE (velmanase alfa) et de caractériser l'ensemble de la population atteinte d'alpha-mannosidose. Le 1^{er} patient a été inclus le 10 décembre 2019. Les données disponibles sont celles avec un gel de base au 14 octobre 2020. À cette date, 14 patients atteints d'alpha-mannosidose ont été inclus, d'âge moyen 16,13 (ET 8,40) ans. Sur ces 14 patients, seulement 4 patients ont reçu LAMZEDE (velmanase

² Line Borgwardt, Nathalie Guffon, Yasmina Amraoui 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* (2018) 41:1215–1223.

³ Allan M. Lund, Line Borgwardt, Federica Cattane 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* (2018) 41:1225–1233.

alfa) et leur durée de suivi est inférieure à un an. Aussi aucune donnée sur l'efficacité de LAMZEDE (velmanase alfa) n'a été analysée dans ce rapport intermédiaire. Aucun événement de tolérance d'intérêt n'a été rapporté pour les 4 patients traités par LAMZEDE (velmanase alfa) sur une durée moyenne de suivi inférieure à 1 an.

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 12 décembre 2018)

Les données d'efficacité de LAMZEDE (velmanase alfa), traitement enzymatique substitutif indiqué dans les manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée, reposaient sur deux études cliniques de phase III :

- l'étude rhLAMAN-05 randomisée, contrôlée ayant comparé l'efficacité de LAMZEDE (velmanase alfa) au placebo sur l'amélioration du test de montée de marches sur 3 minutes (3MSCT) et la réduction de la concentration sérique moyenne en oligosaccharides après 52 semaines de traitement,
- l'étude de suivi interventionnelle rhLAMAN-10 non comparative, en ouvert qui est une analyse groupée de différentes études.

Dans l'étude comparative rhLAMAN-05, les patients ont reçu LAMZEDE (velmanase alfa) par perfusion IV à la dose de 1mg/kg une fois par semaine ou le placebo sur une durée de 52 semaines. L'efficacité définie dans le protocole reposait sur les critères suivants :

- Lors de l'analyse intermédiaire (à 26 semaines), une amélioration statistiquement significative des deux critères de jugement principaux : concentration sérique en oligosaccharide (risque $\alpha = 0,025$) et test 3MSCT (risque $\alpha = 0,05$),

OU

- A 52 semaines, une réduction statistiquement significative de la concentration moyenne sérique en oligosaccharide ($\alpha = 0,025$), associée à une tendance vers l'amélioration du test 3MSCT ainsi que de l'un des critères secondaires principaux d'efficacité.

L'étude a randomisé 25 patients âgés de 6 à 35 ans, atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée avec 15 patients dans le groupe LAMZEDE (velmanase alfa) et 10 patients dans le groupe placebo. Les patients inclus étaient peu sévères car tous capables de marcher de manière autonome à l'inclusion.

A 26 semaines, lors de l'analyse intermédiaire, la concentration sérique moyenne en oligosaccharides a diminué en moyenne de - 4,3 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe LAMZEDE (velmanase alfa) et de - 0,47 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe placebo, soit une différence significative de - 3,83 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% [-5,01 ; -2,65] ; $p < 0,001$) entre les deux groupes. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le test 3MSCT (+0,11 marches dans le groupe LAMZEDE (velmanase alfa) et -1,86 marches dans le groupe placebo, soit une différence de 1,97 ; IC95% [-2,64 ; 6,59] ; NS).

A 52 semaines, lors de l'analyse principale, la concentration sérique moyenne en oligosaccharides a diminué en moyenne de - 5,11 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe LAMZEDE (velmanase alfa) et de - 1,61 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe placebo, soit une différence significative de - 3,50 $\mu\text{mol/L}$ (IC95% [- 4,37 ; - 2,62] ; $p < 0,001$) entre les deux groupes. Le nombre de marches montées a augmenté en moyenne de + 0,46 marche dans le groupe LAMZEDE (velmanase alfa) et a diminué de - 2,16 marches dans le groupe placebo, sans mise en évidence de différence significative entre les deux groupes ($\Delta = 2,62$; IC95% [-3,81 ; 9,05] ; NS).

Les résultats des critères de jugements secondaires non hiérarchisés, comportant notamment un test de marche sur 6 minutes, un test de la fonction respiratoire, cognitive et auditive, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le groupe LAMZEDE (velmanase alfa) et le groupe placebo.

Les résultats descriptifs des deux questionnaires de qualité de vie complétés par les patients à 26 semaines et à 52 semaines n'ont pas mis en évidence d'impact du LAMZEDE (velmanase alfa) sur la qualité de vie des patients (notamment le niveau de handicap, la douleur et l'état de santé général).

L'étude rhLAMAN-10, non comparative, a regroupé les données de 18 patients issus du programme de traitement compassionnel danois et de 15 patients inclus dans les études observationnelles rhLAMA-07 et rhLAMAN-09. En moyenne, les patients avaient été exposés à LAMZEDE (velmanase alfa) pendant environ 2 ans et demi. Entre l'inclusion et la dernière observation, la variation moyenne absolue de la concentration sérique en oligosaccharides a été significativement réduite ($\Delta = -4,59 \mu\text{mol/L}$, IC95% [-5,74 ; -3,45], $p < 0,001$). Une augmentation statistiquement significative du nombre de marches montées sur 3 minutes a été observée entre l'inclusion et la dernière observation ($\Delta = +6,4$ marches/minute ; IC95% [2,66 ; 10,12], $p = 0,001$).

8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

8.1.2.1 Etude pédiatrique rhLAMAN-08 de phase II, non comparative, en ouvert

Référence	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : 2016-001988-36
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance et l'efficacité de la velmanase alfa administrée en perfusion IV chez des patients atteints d'alpha-mannosidose âgés de moins de 6 ans.
Type de l'étude	Etude de phase II, multicentrique, ouvert.
Date et durée de l'étude	Début de l'étude : 12 décembre 2016 - Fin de l'étude : 03 juillet 2020 Etude conduite dans 7 centres dans 5 pays (Danemark, Allemagne, Italie, Autriche et France dont 1 centre en France ayant inclus 1 patient)
Principaux critères d'inclusion	Age < 6 ans Diagnostic d'alpha-mannosidose défini par une activité alpha-mannosidase dans les leucocytes ou les fibroblastes < 10% de l'activité normale (données historiques)
Principaux critères de non-inclusion	Impossibilité de confirmer le diagnostic d'alpha-mannosidose par une activité leucocytaire de l'alpha-mannosidase < 10% de l'activité normale, Présence d'une anomalie chromosomique connue et de syndromes affectant le développement psychomoteur, autre que l'alpha-mannosidose, Antécédent de transplantation de moelle osseuse, Présence connue de toute pathologie cardiovasculaire, rénale, pulmonaire ou hépatique cliniquement significative ou de toute autre condition médicale qui pourrait, selon l'investigateur, empêcher une participation à l'étude, Toute autre condition médicale, ou maladie intercurrente grave, ou circonstance exténuante qui pourrait, selon l'investigateur, empêcher une participation à l'étude, Chirurgie majeure planifiée qui pourrait, selon l'investigateur, empêcher une participation à l'étude, Participation dans une autre étude clinique avec LAMZEDE (velmanase alfa) dans les trois mois avant l'inclusion
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet.
Schéma de l'étude	Une première visite de sélection (V-1) avait pour objectif de recueillir le consentement des patients et de déterminer leur éligibilité. Les visites d'évaluation ont eu lieu à l'inclusion (V0) puis à 26 ± 5 semaines, à 52 ± 5 semaines, à 78 ± 5 semaines et 104 ± 5 semaines (visite d'évaluation finale après 24 mois, V104) ; ces visites duraient environ 1 semaine. Pour les patients inclus en France, une visite d'évaluation supplémentaire avait lieu à 166 ± 5 semaines. A la fin de l'étude, les patients inclus en France pouvaient continuer à recevoir le traitement dans l'étude de suivi rhLAMAN-07.

Traitements étudiés	LAMZEDE (velmanase alfa) a été administré par perfusion IV à la dose de 1 mg/kg, une fois par semaine pendant 24 mois (pendant 40 mois en France). Les traitements concomitants administrés en lien avec les perfusions de LAMZEDE (velmanase alfa), à savoir antihistaminiques ou stéroïdes faiblement dosés, ibuprofène ou paracétamol, ont été enregistrés comme traitements de prophylaxie. Il n'y avait pas de traitement interdit au cours de l'étude. Tout traitement pris au cours de l'étude était enregistré comme traitement concomitant.
Critère de jugement principal	Sécurité et tolérance de la velmanase alfa avec : <ul style="list-style-type: none"> - Événements indésirables (EI), y compris les réactions liées à la perfusion ; - Signes vitaux ; - Résultats biologiques (hématologie, biochimie et test urinaire) ; Développement d'anticorps anti-velmanase (ADA)
Critères de jugement secondaires	Variation entre l'inclusion et la semaine 104 (24 ^{ème} mois) (ou semaine 166 (40 ^{ème} mois) pour un patient) des critères d'efficacité suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Concentration des oligosaccharides sériques - Capacité fonctionnelle (<i>Peabody Developmental Motor Scales Second Edition</i> (PDMS-2), <i>Mullen Scales of Early Learning</i> (MSEL), <i>Bruininks-Oseretsky Test</i> (BOT-2) pour patients > 4 ans ou selon le jugement de l'investigateur) - Endurance (<i>3-Minute Stair Climb Test</i> (3MSCT), <i>6-Minute Walk Test</i> (6MWT) pour patients > 4 ans ou selon le jugement de l'investigateur, <i>2-Minute Walk Test</i> (2MWT) pour patients < 4 ans ou selon le jugement de l'investigateur) - Evaluation de l'audition (test oto-émission acoustique (OAE), test de réponse auditive du tronc cérébral (A-ABR)) - Profil immunologique (IgG et IgA et IgM sériques, synthèse in vitro d'IgG ; réponse proliférative in vitro à l'anti-cluster de différenciation (CD)3, interleukine (IL)-2, phytohémagglutinine (PHA), anti-CD3+ anti-CD28 ; immunophénotype) - Concentration en oligosaccharides du LCR et des biomarqueurs cérébraux (protéine Tau, neurofilament, protéine acide fibrillaire gliale) Questionnaire de qualité de vie (<i>Pediatric Evaluation of Disability Inventory</i> (PEDI))
Taille de l'échantillon	Aucune estimation de la taille de l'échantillon n'a été réalisée. Cette étude a été conçue pour inclure au moins 3 patients, défini sur la base de la faisabilité compte tenu de la population cible dans le groupe d'âge pédiatrique.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population sélectionnée : ensemble des patients sélectionnés (consentement rempli et signé et patients ayant satisfait à aucun critère de non-inclusion).</p> <p>Population « Full Analysis Set » (FAS) : ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude et pour lesquels au moins une donnée d'efficacité post-inclusion était disponible. Cette population a été la population de référence pour les analyses d'efficacité.</p> <p>Population d'analyse de tolérance : ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude. Cette population est la population de référence pour les analyses de tolérance.</p> <p>Population de pharmacocinétique : ensemble des patients de la population de tolérance à l'exclusion des patients sans aucune mesure pharmacocinétique valide ou présentant des déviations majeures du protocole affectant de manière significative la pharmacocinétique.</p> <p>Pour les variables continues, le nombre de valeurs non manquantes, la moyenne, l'écart-type (ET), le minimum, la médiane, le premier quartile (Q1) et le troisième quartile (Q3) définis comme l'écart interquartile ont été rapportés. Les fréquences relatives étaient basées sur l'ensemble des observations et rapportées sous forme de pourcentages.</p> <p>Sauf indication contraire, les pourcentages étaient basés sur le nombre de patients disposant de données et n'ont pas été calculés pour les catégories manquantes. Le nombre de patients avec une catégorie manquante a été rapporté.</p> <p>Les événements indésirables, les antécédents médicaux et les médicaments concomitants ont été rapportés par patient (c'est-à-dire que si un patient a déclaré plusieurs événements/médicaments codés selon le même terme de codage, le patient n'a été compté qu'une seule fois). Les pourcentages ont été calculés en utilisant le nombre de patients dans l'ensemble d'analyse comme dénominateur.</p> <p>Aucune hypothèse n'a été testée et aucune valeur p n'a été calculée.</p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, 6 patients ont été sélectionnés, dont 1 patient n'a pas été inclus dans l'analyse au motif qu'il ne remplissait pas les critères d'inclusion/non-inclusion de l'étude⁴. Un total de 5 patients a été inclus et analysé au cours de l'étude⁵.

Les 5 patients inclus ont effectué les visites prévues à 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois ; un seul patient a effectué la visite d'évaluation à 40 mois. Tous les patients ont terminé l'étude.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients avaient une activité de l' α -mannosidase comprise entre 0 et 8% à l'inclusion. A l'inclusion, un génotypage des mutations pathogéniques du gène MAN2B1 a été réalisé pour chaque patient. Des mutations associées à la maladie ont été détectées chez tous les patients.

L'âge moyen des patients était de $4,5 \pm 0,8$ ans.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques à l'inclusion – population SAF

Caractéristiques		Total (N=5)
Age (années)	N	5
	Moyenne (ET)	4,5 (0,8)
	Médiane (Min ; Max)	4,3 (3,7 ; 5,9)
	EI	4,1 ; 4,6
Genre (n, %)	Masculin	3 (60,0)
	Féminin	2 (40,0)
Poids (kg)	N	5
	Moyenne (ET)	18,9 (2,5)
	Médiane (Min ; Max)	18,6 (16,2 ; 22,9)
	EI	17,9 ; 18,8
Taille (cm)	N	5
	Moyenne (ET)	104,2 (5,4)
	Médiane (Min ; Max)	102,0 (98,0 ; 112,0)
	EI	101,9 ; 106,9
IMC (kg/m²)	N	5
	Moyenne (ET)	17,4 (1,1)
	Médiane (Min ; Max)	17,9 (15,7 ; 18,3)
	EI	16,9 ; 18,1

IMC= indice de masse corporelle ; EI = écart interquartile, ET= écart type

Les antécédents médicaux des patients à l'inclusion figurent dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Antécédents médicaux par classe SOC – population SAF

Antécédents médicaux par classe SOC	Terme préférentiel	Total (N=5) n (%)
Tous types d'antécédents		5 (100)
Interventions médicales et chirurgicales	Toute condition	5 (100%)
	Adénoïdectomie	4 (80%)
	Insertion de tube d'oreille	3 (60%)
	Corrections d'hernies inguinales	1 (20%)
	Physiothérapie	1 (20%)
	Opération de l'attache de la langue	1 (20%)
	Extractions dentaires	1 (20%)
	Shunt ventriculo-péritonéal	1 (20%)
Infections et infestations	Toute condition	3 (60%)
	Otite	3 (60%)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toute condition	3 (60%)
	Hypertrophie adénoïde	3 (60%)
Troubles du système sanguin et lymphatique	Toute condition	1 (20%)
	Lymphadénopathie	1 (20%)

⁴ Le patient avait de nombreuses extrasystoles ventriculaires.

⁵ N=2 patients inclus en Allemagne, n=1 patient en Autriche, n= 1 patient en France, n=1 patient en Italie.

Antécédents médicaux par classe SOC	Terme préférentiel	Total (N=5) n (%)
Investigations	Toute condition	1 (20%)
	Paracentèse	1 (20%)
Affections du système nerveux	Toute condition	1 (20%)
	Hydrocéphalie	1 (20%)

Les pathologies concomitantes les plus fréquentes étaient les affections congénitales, familiales et génétiques (4 patients soit 80%), les affections oculaires (4 patients soit 80%) et les affections du système nerveux (4 patients soit 80%).

Tableau 3. Pathologie concomitante >40%, par classe SOC – population SAF

Classe SOC	Terme préférentiel	Total (N=5) n (%)
Tout type de pathologie concomitante		5 (100,0%)
Affections congénitales, familiales et génétiques	Toute condition	4 (80,0)
	Dysmorphisme	3 (60,0)
Affections oculaires	Toute condition	4 (80,0)
	Hypermétropie	2 (40,0)
	Strabisme	2 (40,0)
Affections du système nerveux	Toute condition	4 (80,0)
	Hypotonie	2 (40,0)
	Altération des capacités psychomotrices	2 (40,0)
	Trouble du développement de la parole	2 (40,0)
Troubles du sang et du système lymphatique	Toute condition	3 (60,0)
	Splénomégalie	2 (40,0)
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Toute condition	3 (60,0)
	Hypoacousie	3 (60,0)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Toute condition	3 (60,0)
Affections gastro-intestinales	Toute condition	2 (40,0)
Affections hépatobiliaires	Toute condition	2 (40,0)
Infections et infestations	Toute condition	2 (40,0)
	Otite moyenne	2 (40,0)
Affections du métabolisme et nutritives	Toute condition	2 (40,0)
	Carence en vitamine D	2 (40,0)
Interventions médicales et chirurgicales	Toute condition	2 (40,0)
	Rééducation de la parole	2 (40,0)

► Critère de jugement principal (évalué par les investigateurs), population de tolérance

Les résultats sont présentés dans la partie tolérance (paragraphe 8.3.1.2).

► Critères de jugement secondaires exploratoires (évalués par les investigateurs)

Les **concentrations sériques en oligosaccharides** sont présentées dans le Tableau 4.

Après 24 mois de traitement, une diminution de la concentration sérique d'oligosaccharides par rapport aux valeurs initiales a été rapportée chez 5 patients pour le GlcNac(Man)2, 4 patients pour le GlcNac(Man)3 et 1 patient pour le GlcNac(Man)4. Les concentrations sériques de GlcNac(Man)5 et GlcNac(Man)6 étaient inférieures à la borne inférieure de quantification⁶ chez tous les patients à chaque visite d'évaluation.

Après 40 mois de traitement pour 1 patient, une diminution par rapport à l'inclusion des concentrations sériques de GlcNac(Man)2 et de GlcNac(Man)3 a été rapportée. La concentration sérique de GlcNac(Man)4 était inférieure à la borne inférieure de quantification.

Les **concentrations en oligosaccharides dans le LCR** sont présentées dans le Tableau 5.

⁶ La borne inférieure de quantification était de 0,5 µmol/L et la borne supérieure de 25,0 µmol/L.
HAS - Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive modifié le 04/02/2022

Après 24 mois de traitement, une diminution de la concentration d'oligosaccharides dans le LCR par rapport à l'inclusion a été rapportée chez 4 patients pour le GlcNac(Man)2, 5 patients pour le GlcNac(Man)3 et 1 patient pour le GlcNac(Man)4. Une augmentation du GlcNac(Man)2 par rapport à l'inclusion a été rapportée pour 1 patient. Les concentrations de GlcNac(Man)5 et de GlcNac(Man)6 dans le LCR étaient inférieures à la borne inférieure de quantification chez la majorité des patients, excepté 1 patient.

Après 40 mois de traitement pour 1 patient, une diminution de la concentration dans le LCR de GlcNac(Man)3 et de GlcNac(Man)4 a été rapportée par rapport à l'inclusion, et une augmentation par rapport à l'inclusion de la concentration dans le LCR de GlcNac(Man)2.

Tableau 4. Variation depuis l'inclusion de la concentration en oligosaccharides sériques– population sélectionnée

Patient	Visite	GlcNac(Man)2			GlcNac(Man)3			GlcNac(Man)4		
		Valeur actuelle (µmol/L)	Variation depuis l'inclusion (µmol/L)	%variation depuis l'inclusion	Valeur actuelle (µmol/L)	Variation depuis l'inclusion (µmol/L)	%variation depuis l'inclusion	Valeur actuelle (µmol/L)	Variation depuis l'inclusion (µmol/L)	%variation depuis l'inclusion
0401	Inclusion	9,7	-	-	1,2	-	-	0,9	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	3,4	-6,3	-64,9	1,2	0,0	0,0	<LLOQ	-	-
	Non programmé 80,01 semaines (21 mois et 6 jours après l'inclusion)	2,8	-6,9	-71,1	<LLOQ ⁷	-	-	<LLOQ	-	-
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	2,8	-6,9	-71,1	0,9	-0,3	-25,0	<LLOQ	-	-
2501	Inclusion	17,5	-	-	2,0	-	-	1,4	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	12,1	-5,4	-30,9	2,0	0,0	0,0	1,3	-0,1	-7,1
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	6,6	-10,9	-62,3	1,5	-0,5	-25,0	0,5	-0,9	-64,3
	Visite d'évaluation au 18 ^{ème} mois	5,3	-12,2	-69,7	0,9	-1,1	-55,0	<LLOQ	-	-
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	4,0	-13,5	-77,1	1,0	-1,0	-50,0	0,6	-0,8	-57,1
2761	Inclusion	11,8	-	-	1,1	-	-	0,6	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	2,9	-8,9	-75,4	1,1	0,0	0,0	<LLOQ	-	-
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	2,0	-9,8	-83,1	<LLOQ	-	-	<LLOQ	-	-
	Visite d'évaluation au 18 ^{ème} mois	1,3	-10,5	-89,0	<LLOQ	-	-	<LLOQ	-	-
	Non programmé 108,02 (25 mois et 25 jours après l'inclusion)	3,3	-8,5	-72,0	0,6	-0,5	-45,5	<LLOQ	-	-
2771	Inclusion	10,0	-	-	2,0	-	-	0,5	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	2,8	-7,2	-72,0	0,7	-1,3	-65,0	0,6	0,1	20,0
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	4,8	-5,2	-52,0	0,8	-1,2	-60,0	0,6	0,1	20,0
	Visite d'évaluation au 18 ^{ème} mois	2,3	-7,7	-77,0	<LLOQ	-	-	<LLOQ	-	-
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	6,8	-3,2	-32,0	1,5	-0,5	-25,0	<LLOQ	-	-
3801	Inclusion	8,8	-	-	1,7	-	-	0,7	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	3,6	-5,2	-59,1	1,2	-0,5	-29,4	0,6	-0,1	-14,3
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	0,9	-7,9	-89,8	<LLOQ	-	-	<LLOQ	-	-
	Visite d'évaluation au 18 ^{ème} mois	1,7	-7,1	-80,7	<LLOQ	-	-	<LLOQ	-	-
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	1,5	-7,3	-83,0	<LLOQ	-	-	<LLOQ	-	-

⁷ Borne inférieure de quantification

Tableau 5. Variation depuis l'inclusion de la concentration en oligosaccharides dans le LCR – population sélectionnée

Patient	Visite	GlcNac(Man)2			GlcNac(Man)3			GlcNac(Man)4		
		Valeur actuelle (µmol/L)	Variation depuis l'inclusion (µmol/L)	%variation depuis l'inclusion	Valeur actuelle (µmol/L)	Variation depuis l'inclusion (µmol/L)	%variation depuis l'inclusion	Valeur actuelle (µmol/L)	Variation depuis l'inclusion (µmol/L)	%variation depuis l'inclusion
0401	Inclusion	9,3	-	-	4,1	-	-	1,2	-	-
	Non programmé 20 mois et 17 jours après l'inclusion	6,8	-2,5	-26,9	0,7	-3,4	-82,9	<LLOQ	-	-
	Visite d'évaluation au mois 24	5,9	-3,4	-36,6	0,8	-3,3	-80,5	<LLOQ	-	-
2501	Inclusion	32,4	-	-	10,9	-	-	2,2	-	-
	Visite d'évaluation 12 ^{ème} mois	126,1	93,7	289,2	29,3	18,4	168,8	3,4	1,2	54,5
	Visite d'évaluation 24 ^{ème} mois	93,6	61,2	188,9	10,5	-0,4	-3,7	1,1	-1,1	-50,0
	Visite d'évaluation 40 ^{ème} mois	97,0	64,6	199,4	8,7	-2,2	-20,2	0,6	-1,6	-72,7
2761	Inclusion	23,5	-	-	8,2	-	-	2,1	-	-
	Non programmé 25 mois et 25 jours après l'inclusion	21,1	-2,4	-10,2	2,0	-6,2	-75,6	<LLOQ	-	-
2771	Inclusion	13,3	-	-	6,5	-	-	1,7	-	-
	Visite d'évaluation au mois 24	11,2	-2,1	-15,8	1,8	-4,7	-72,3	<LLOQ	-	-
3801	Inclusion	15,1	-	-	5,0	-	-	1,2	-	-
	Visite d'évaluation 12 ^{ème} mois	8,6	-6,5	-43,0	1,9	-3,1	-62,0	<LLOQ	-	-
	Visite d'évaluation 24 ^{ème} mois	7,6	-7,5	-49,7	0,8	-4,2	-84,0	<LLOQ	-	-

Concentration en biomarqueurs cérébraux dans le LCR

Les concentrations dans le LCR de la protéine Tau, des neurofilaments à chaîne légère (NFL) et de la « *Glial Fibrillary Acidic Protein* » (GFAP) ont été évaluées à 24 mois chez 4 patients et environ 26 mois après l'inclusion pour 1 patient.

Une diminution des concentrations de la protéine Tau par rapport à l'inclusion a été rapportée pour 4 patients et une augmentation pour 1 patient.

Une diminution des concentrations des NFL par rapport à l'inclusion a été rapportée pour 3 patients et une augmentation pour 2 patients.

Les concentrations initiales de la GFAP n'étaient pas quantifiables pour 4 patients, et une diminution par rapport aux valeurs initiales a été rapportée pour 1 patient.

Après 40 mois de traitement pour 1 patient, une augmentation par rapport à l'inclusion de la concentration en protéine Tau et de la concentration en NFL dans le LCR ont été rapportées. La concentration de la GFAP dans le LCR n'était pas quantifiable pour ce patient.

Fonction motrice

Peabody Developmental Motor Scale – 2nd edition (PDMS-2)⁸

Les variations par rapport à l'inclusion ont été évaluées à 24 mois pour 2 patients et environ 27 mois après l'inclusion pour 1 patient.

Le quotient de motricité globale et de motricité totale a diminué et le quotient de motricité fine a augmenté pour 1 patient. Pour 2 patients, le quotient de motricité globale, de motricité fine et de motricité totale a augmenté.

Pour le 4^{ème} patient, évalué à 18 mois, une diminution du quotient de motricité globale, une augmentation du quotient de motricité fine et une diminution du quotient de motricité totale ont été rapportées.

Pour le 5^{ème} patient, les scores de PDMS-2 n'ont pas été évalués.

Mullen Scales of Early Learning (MSEL)⁹

Le test a été réalisé pour 4 patients à 24 mois, à 27 mois après l'inclusion pour 1 patient et à 40 mois pour 1 patient.

Une diminution par rapport à l'inclusion de 9,3 % du score brut de l'échelle de réception visuelle et de 14,6 % du score d'âge a été rapportée pour 1 patient à 24 mois.

Pour le patient évalué à 24 mois et à 40 mois, l'évaluation à 40 mois n'a pas mis en évidence d'amélioration par rapport à celle à 24 mois.

Tableau 6. Variation depuis l'inclusion des échelles du test MSEL – population sélectionnée

Patient	Visite	Echelle	Variation (%) des scores bruts depuis l'inclusion	Variation (%) des scores d'âge depuis l'inclusion
0401	Visite au mois 24	Réception visuelle	8 (26,7%)	11 (37,9%)
		Motricité fine	5 (21,7%)	6 (27,3%)
		Langage réceptif	5 (14,7%)	8 (20,5%)
		Langage expressif	5 (27,8%)	6 (33,3%)
2501	Visite au mois 24	Réception visuelle	6 (37,5%)	6 (46,2%)
		Motricité fine	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		Langage réceptif	10 (200,0%)	11 (366,7%)
		Langage expressif	10 (200,0%)	11 (275,0%)
	Visite au mois 40	Réception visuelle	7 (43,8%)	7 (53,8%)
		Motricité fine	0 (0,0%)	0 (0,0%)

⁸ Le test PDMS-2 permet d'évaluer le développement moteur grossier et fin du jeune enfant. Il comporte 4 items de mesure de motricité grossière (les réflexes pour les enfants de 0-11 mois ou plus vieux s'il y a un problème neurologique important à évaluer, l'équilibre/positions stationnaires pour les 0 à 72 mois, la locomotion pour les 0 à 72 mois et la manipulation d'objets pour les enfants de 12 mois à 6 ans) et 2 items pour la motricité fine (la préhension et l'intégration visuo-motrice).

⁹ Le test MSEL permet de mesurer le développement moteur et cognitif du jeune enfant. Les items du test sont regroupés selon 5 échelles (Motricité globale, Réception visuelle, Motricité fine, Langage expressif, Langage réceptif).

Patient	Visite	Echelle	Variation (%) des scores bruts depuis l'inclusion	Variation (%) des scores d'âge depuis l'inclusion
2761	Visite non programmée (26 mois et 29 jours après l'inclusion)	Langage réceptif	10 (200,0%)	11 (366,7%)
		Langage expressif	10 (200,0%)	11 (275,0%)
		Réception visuelle	10 (29,4%)	16 (47,1%)
		Motricité fine	6 (17,6%)	10 (27,0%)
		Langage réceptif	-	-
2771	Visite au mois 24	Langage expressif	-	-
		Réception visuelle	-4 (-9,3%)	-7 (-14,6%)
		Motricité fine	7 (23,3%)	11 (35,5%)
		Langage réceptif	1 (3,6%)	1 (3,3%)
		Langage expressif	3 (12,5%)	3 (11,5%)
3801	Visite au mois 24	Réception visuelle	5 (11,4%)	-
		Motricité fine	8 (21,6%)	-
		Langage réceptif	8 (21,1%)	-
		Langage expressif	12 (35,3%)	-

Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency–2nd Edition¹⁰

Aucune valeur à l'inclusion n'a été rapportée, aussi la variation n'a pu être évaluée.

Tests d'endurance

6-Minute Walk Test (6MWT)¹¹

Les variations par rapport à l'inclusion ont été évaluées à 24 mois pour 3 patients et à 26 mois pour 1 patient.

Après 24 mois de traitement, l'augmentation de la distance totale parcourue allait de 30 à 157 mètres en valeur absolue pour 3 patients, soit une augmentation de 12 % à 60 % de la distance totale parcourue en 6 minutes.

Une diminution de 16,5 % (- 49 mètres) a été rapportée pour 1 patient à 24 mois puis une augmentation de 8,4 % (+ 25 mètres) à 40 mois par rapport à l'inclusion.

Les résultats de ce test n'ont pas pu être obtenus pour un patient.

Tableau 7. Distance parcourue avec le test de marche sur 6 minutes (6MWT) et variations relative (%) et absolue (mètres) depuis l'inclusion – population sélectionnée

Patient	Visite	Distance totale parcourue en 6 minutes (mètre)	Variation depuis l'inclusion (mètre)	% variation depuis l'inclusion
0401	Inclusion	235	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	315	80	34,0
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	330	95	40,4
	Visite d'évaluation au 18 ^{ème} mois	350	115	48,9
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	265	30	12,8
2501	Inclusion	297	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	324	27	9,1
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	345	48	16,2
	Non programmé 19 mois et 6 jours après l'inclusion	312	15	5,1
	Non programmé 19 mois et 7 jours après l'inclusion	343	46	15,5
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	248	-49	-16,5

¹⁰ Le BOT-2 évalue les habiletés motrices grossières et fines chez les enfants âgés de 4 à 21 ans ayant, ou à risque d'avoir, une limitation de mobilité. Quatre domaines de la motricité (contrôle de la motricité fine, coordination motrice des membres supérieurs, coordination des muscles utilisés pour le contrôle postural/l'équilibre et la force et agilité) sont évalués avec 2 sous-tests pour chaque domaine.

¹¹ Le test de distance de marche sur 6 minutes évalue la distance parcourue pendant 6 minutes de marche à pied afin d'évaluer les capacités fonctionnelles motrices et d'endurance. Une augmentation des scores est associée à l'amélioration des capacités fonctionnelles motrices et d'endurance.

Patient	Visite	Distance totale parcourue en 6 minutes (mètre)	Variation depuis l'inclusion (mètre)	% variation depuis l'inclusion
	Visite d'évaluation au 40 ^{ème} mois	322	25	8,4
2761	Inclusion	260	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	333	73	28,1
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	350	90	34,6
	Visite d'évaluation au 18 ^{ème} mois	441	181	69,6
	Non programmé 26 mois et 12 jours après l'inclusion	456	196	75,4
	Non programmé 26 mois et 13 jours après l'inclusion	417	157	60,4
2771	Inclusion	391	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	420	29	7,4
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	399	8	2,0
	Visite d'évaluation au 18 ^{ème} mois	441	50	12,8
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	438	47	12,0
3801	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	115	-	-

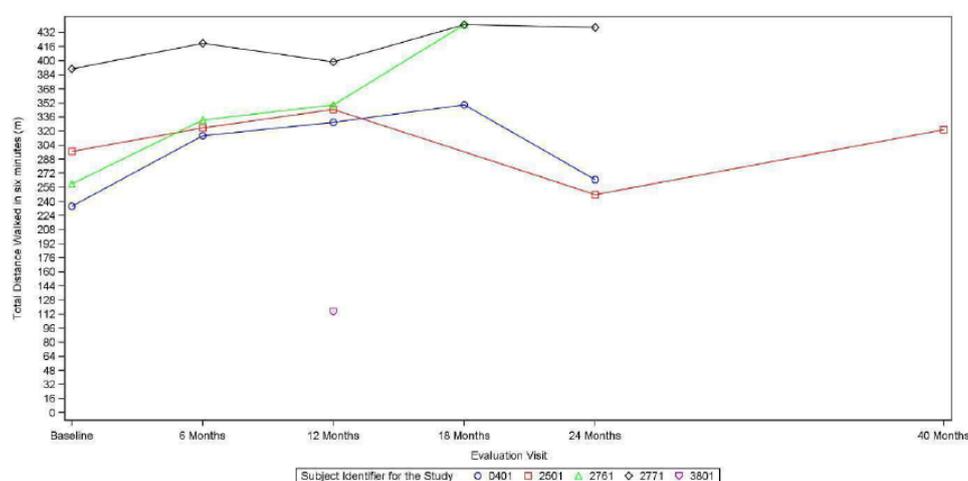


Figure 1. Résultats du 6MWT – population FAS

3-Minute Stair Climb Test (3MSCT)¹²

Les variations par rapport à l'inclusion ont été évaluées à 24 mois pour 3 patients et à 26 mois pour 1 patient. Les résultats à l'inclusion n'ont pas pu être obtenus pour un patient.

Après 24 mois de traitement, une augmentation de 34 marches montées en 3 minutes a été rapportée pour 1 patient. Une diminution de 5 marches montées en 3 minutes a été rapportée pour 1 patient à 24 mois. Une diminution de 24 marches montées en 3 minutes a été rapportée pour 1 patient à 24 mois, puis une augmentation de 28 marches montées en 3 minutes à 40 mois. Une augmentation de 44 marches montées en 3 minutes a été rapportée pour 1 patient au 26^{ème} mois.

Tableau 8. Nombre de marches montées par minutes (test 3MSCT) et variations relative (%) et absolue depuis l'inclusion – population sélectionnées

Patient	Visite	Nombre total de marches montées en 3 minutes (nombre)	Variation depuis l'inclusion (nombre de marches)	% variation depuis l'inclusion
0401	Inclusion	131	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	118	-13	-9,9
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	121	-10	-7,6
	Visite d'évaluation au 18 ^{ème} mois	148	17	13,0
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	165	34	26,0

¹² Le test de montée de marches d'escalier sur 3 minutes évalue le nombre de marches d'escalier montées en 3 minutes afin d'évaluer les capacités fonctionnelles motrices et d'endurance. Une augmentation des scores est associée à l'amélioration des capacités fonctionnelles motrices et d'endurance.

Patient	Visite	Nombre total de marches montées en 3 minutes (nombre)	Variation depuis l'inclusion (nombre de marches)	% variation depuis l'inclusion
2501	Inclusion	100	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	101	1	1,0
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	77	-23	-23,0
	Non programmé 18 mois et 26 jours après l'inclusion	105	5	5,0
	Non programmé 18 mois et 27 jours après l'inclusion	102	2	2,0
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	76	-24	-24,0
	Visite d'évaluation au 40 ^{ème} mois	128	28	28,0
2761	Inclusion	156	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	146	-10	-6,4
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	186	30	19,2
	Visite d'évaluation au 18 ^{ème} mois	193	37	23,7
	Non programmé 26 mois et 8 jours après l'inclusion	201	45	28,8
	Non programmé 26 mois et 9 jours après l'inclusion	200	44	28,2
2771	Inclusion	168	-	-
	Visite d'évaluation au 6 ^{ème} mois	167	-1	-0,6
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	170	2	1,2
	Visite d'évaluation au 18 ^{ème} mois	170	2	1,2
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	163	-5	-3,0
3801	Visite d'évaluation au 18 ^{ème} mois	135	-	-
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	52	-	-

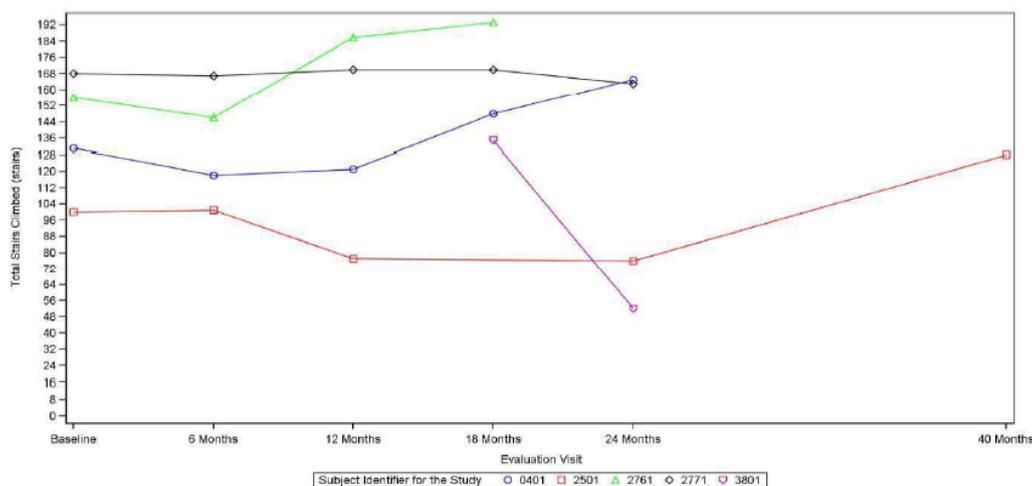


Figure 2. Résultats du 3MSCT – population FAS

Tests auditifs

Test d'émission oto-acoustique (OAE)¹³

Les otoémissions acoustiques sont utilisées comme test audiométrique chez les enfants. La mesure TEOAE (émissions oto-acoustiques évoquées transitoires) a été effectuée dans les deux oreilles uniquement au début de l'étude pour un patient. Pour les 4 autres patients, aucune mesure TEOAE n'a été effectuée dans les deux oreilles.

¹³ Les tests OAE sont utilisés pour évaluer la fonction des cellules ciliées externes dans divers troubles auditifs. La dérivation des émissions otoacoustiques est basée sur le fait que l'oreille perçoit non seulement les bruits, mais peut également les générer elle-même (émission). S'il y a suffisamment d'émissions otoacoustiques (un test de dépistage réussi / normal), une déficience auditive supérieure à 30 dB est peu probable (mais pas impossible). La spécificité et la sensibilité des tests sont très élevées.

A l'inclusion, 4 patients avaient des anomalies de l'audition, notamment une surdité sévère (2 patients), une perte auditive neurosensorielle bilatérale (1 patient) et des t-tubes bilatéraux (1 patient).

La mesure DPOAE (produits de distorsion d'émissions oto-acoustiques) a été effectuée pour 4 patients.

Chez 2 patients, aucune DPOAE n'a été effectuée dans les deux oreilles pour aucune évaluation. Chez 1 patient, aucune DPOAE n'a été effectuée dans les deux oreilles à l'inclusion mais une mesure a été effectuée uniquement dans l'oreille gauche à 12 mois et aucune évaluation n'a été effectuée à 24 mois.

Chez 1 patient, une mesure a été effectuée dans les deux oreilles lors de la visite d'évaluation à 12 mois, lors d'une visite non programmée environ 30 mois après l'inclusion, et lors de la visite d'évaluation à 40 mois.

Test de réponse auditive du tronc cérébral (A-ABR)¹⁴

Des évaluations audiométriques (test A-ABR) ont été réalisées au début du traitement et à 12 mois pour 4 patients.

Au début de l'étude, le seuil moyen de l'onde V était de 61,3 décibels au-dessus du niveau d'audition normal d'un adulte (dB nHL) pour l'oreille droite et de 57,5 dB nHL pour l'oreille gauche.

A 12 mois, une amélioration a été rapportée avec une diminution moyenne (pourcentage moyen) par rapport à l'inclusion de 10,0 dB nHL (16,2%) pour l'oreille droite et de 3,8 dB nHL (16,2%) pour l'oreille gauche.

Chez 1 patient, une amélioration de 23,1 % et de 9,1 % pour les oreilles droite et gauche, respectivement, avait été rapportée à 12 mois puis une amélioration de 30,8 % pour l'oreille droite et aucun changement pour l'oreille gauche à 24 mois.

Chez 1 patient, une amélioration de 33,3 % et 20 % pour les oreilles droite et gauche, respectivement, avait été rapportée environ 2 mois après l'inclusion et une amélioration de 16,7 % pour l'oreille droite à 12 mois (aucun changement pour l'oreille gauche). A noter que chez ce patient les résultats A-ABR ont été rapportés comme anormaux, cliniquement significatifs à l'inclusion, mais normaux lors des évaluations suivantes.

Chez 1 patient, une amélioration de 25 % et de 14,3 % pour les oreilles droite et gauche, respectivement, avait été rapportée à 12 mois.

Chez 1 patient, aucun test A-ABR n'a été réalisé à l'inclusion, mais une diminution du seuil de l'onde V entre la première évaluation à 9 mois et la dernière évaluation à 24 mois pour les deux oreilles (de 10 et 5 dB nHL pour les oreilles droite et gauche, respectivement) a été rapportée.

Chez 1 patient, aucun changement par rapport à l'inclusion n'a été rapporté pour les deux oreilles à 12 mois. Une amélioration de 12,5 % par rapport à l'inclusion a été rapportée pour l'oreille gauche et aucun changement pour l'oreille droite à 40 mois.

¹⁴ Le test de réponse auditive du tronc cérébral est utilisé pour dépistage auditif des nouveau-nés, estimation du seuil auditif, surveillance peropératoire, détermination du type et du degré de perte auditive, et nerf auditif et la détection des lésions du tronc cérébral, et dans le développement des implants cochléaires. L'amplitude (le nombre de neurones qui déclenchent), la latence (la vitesse de transmission), la latence interpeak (le temps entre les pics) et la latence interaurale (la différence de latence de l'onde V entre les oreilles) sont étudiés.

Tableau 9. Variation depuis l'inclusion des résultats audiométriques (test ABR) – population sélectionnée (source : CSR rhLAMAN-08, table 20)

Patient	Visite	Seuil de l'onde V oreille droite (dB nHL)	Variation depuis l'inclusion (dB nHL)/ Variation depuis l'inclusion (%)	Seuil de l'onde V oreille gauche (dB nHL)	Variation depuis l'inclusion (dB nHL)/ Variation depuis l'inclusion (%)	Interprétation de l'investigateur	Anomalie de l'audition
0401	Non programmé 8 mois et 20 jours après l'inclusion	40	-	40	-	Anormal CS	Hypoacousie
	Non programmé 20 mois et 18 jours après l'inclusion	50	-	50	-	Anormal CS	Paracousie modérée
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	30	-	35	-	Anormal CS	Paracousie modérée
2501	Inclusion	70	-	80	-	Anormal CS	Surdité sévère
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	70	0/0,0	80	0/0,0	Anormal CS	Surdité sévère (appareils auditifs mais non utilisés)
	Visite d'évaluation au 40 ^{ème} mois	70	0/0,0	70	-10/-12,5	Anormal CS	Surdité sévère
2761	Inclusion	65	-	55	-	Anormal CS	Perte auditive neurosensorielle des deux côtés
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	50	-15/-23,1	50	-5/-9,1	Anormal CS	-
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	45	-20/-30,8	55	0/0,0	Anormal CS	Perte auditive neurosensorielle des deux côtés
2771	Inclusion	30	-	25	-	Anormal CS	-
	Non programmé 1 mois et 28 jours après l'inclusion	20	-10/-33,3	20	-5/-20,0	Normal	-
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	25	-5/-16,7	25	0/0,0	Normal	-
3801	Inclusion	80	-	70	-	Anormal CS	Surdité sévère
	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	60	-20/-25,0	60	-10/-14,3	Anormal CS	Hypoacousie modérée

CS=clinically significant

Evolution du profil immunologique par rapport aux valeurs à l'inclusion

A l'inclusion, les concentrations moyennes (DS) en IgG, IgA et IgM étaient de 6,1 (0,6), 0,99 (0,2) et 0,6 (0,1) g/L, respectivement. Une augmentation des concentrations sériques d'IgG et d'IgA par rapport à l'inclusion a été rapportée à toutes les visites d'évaluation jusqu'à 24 mois, avec une augmentation plus importante à 6 mois. La concentration moyenne (DS) d'IgG était de 9,97 (4,0), et d'IgA de 1,8 (1,6) g/L à 24 mois.

Une diminution des concentrations sériques d'IgM par rapport à l'inclusion a été rapportée à toutes les visites d'évaluation jusqu'au 18^{ème} mois, et une augmentation par rapport à l'inclusion a été rapportée au 24^{ème} mois (diminution moyenne la plus importante [pourcentage moyen] = 0,2 g/l [36,9 %] au 18^{ème} mois, et augmentation moyenne [pourcentage moyen] = 0,04 g/l [21,1 %] au 24^{ème} mois).

A 40 mois pour un patient, une augmentation des concentrations sériques d'IgG et d'IgA par rapport aux valeurs initiales de 84,5 % et 179,3 %, respectivement, a été rapportée. Aucun changement par rapport aux valeurs initiales de la concentration sérique d'IgM n'a été rapporté.

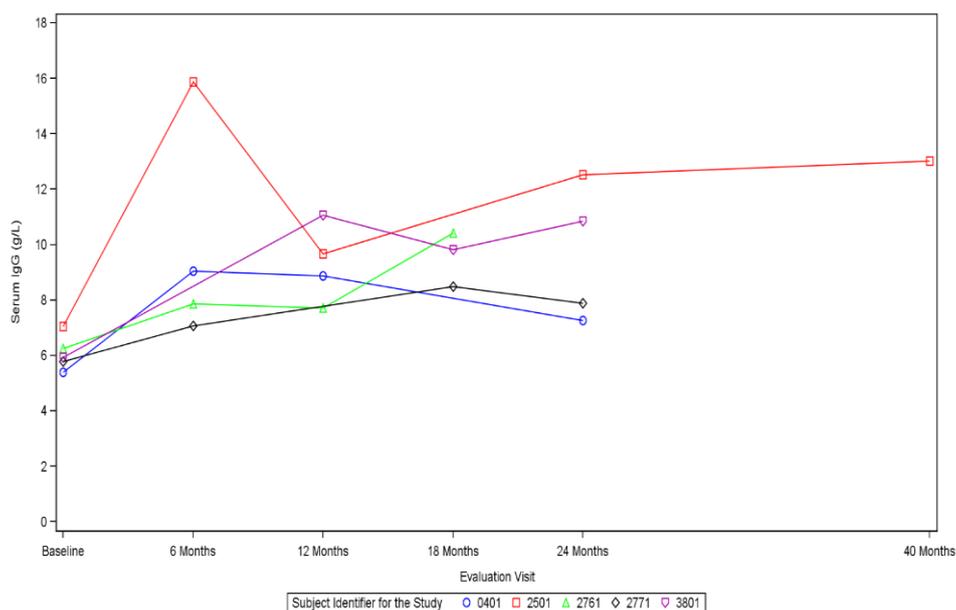


Figure 3. Concentration d'IgG sérique – population FAS

08.2 Qualité de vie

Dans l'étude rhLAMAN-08, la qualité de vie a été évaluée avec le questionnaire PEDI (Pediatric Evaluation Of Disability Inventor)¹⁵.

Le questionnaire PEDI a été remis aux parents de 4 patients après 24 mois de traitement et environ 27 mois après l'inclusion pour le 5^{ème} patient.

Les scores normatifs standards n'ont pas été évalués pour un patient pour les 3 domaines, et pour un patient pour le domaine de la mobilité.

Des améliorations des scores bruts et des scores standards ont été rapportées dans tous les domaines (de 8,4 % à 36,4 % pour le domaine de l'autonomie, de 1,9 % à 33,0 % pour le domaine de la mobilité et de 2,4 % à 58,6 % pour le domaine de la fonction sociale).

¹⁵ Le questionnaire PEDI permet de mesurer le niveau de handicap fonctionnel de l'enfant ayant des limitations de mobilité ou cognitives et ayant un niveau de « fonctionnement » de 6 mois à 7,5 ans. Trois domaines sont évalués, soient les soins personnels, la mobilité et les fonctions sociales. Il y a également trois échelles de mesure : les habiletés fonctionnelles, les besoins d'assistance physique d'un soignant (aidant) et les modifications / aides techniques utilisés.

A 40 mois pour 1 patient, une amélioration des scores bruts et des scores standards pour les trois domaines a été rapportée ; le changement par rapport à l'inclusion n'a pas été évalué pour les scores normatifs standards.

Tableau 10. Variation des domaines évalués par le questionnaire PEDI depuis l'inclusion – population sélectionnée

Patient	Visite	Domaine	Variation score brut (% de variation) depuis l'inclusion	Variation score standard (% de variation) depuis l'inclusion	Variation score standards normatifs (% de variation) depuis l'inclusion
0401	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	Autonomie	7 (14,0)	5 (8,1)	8,5 (37,1)
		Mobilité	-1 (-1,9)	-2,1 (-2,7)	-
		Fonction sociale	5 (12,8)	2,9 (5,4)	5,3 (26,5)
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	Autonomie	9 (18,0)	6,5 (10,5)	5,3 (23,1)
		Mobilité	1 (1,9)	2,5 (3,2)	-
		Fonction sociale	4 (10,3)	2,9 (5,4)	-0,4 (-2,0)
2501	Non programmé 13 mois après l'inclusion	Autonomie	2 (9,1)	1,5 (3,5)	-
		Mobilité	5 (13,2)	4,7 (8,1)	-
		Fonction sociale	4 (33,3)	3,5 (9,7)	-
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	Autonomie	8 (36,4)	6 (14,0)	-
		Mobilité	9 (23,7)	9,2 (15,8)	-
		Fonction sociale	6 (50,0)	5 (13,9)	-
	Visite d'évaluation au 40 ^{ème} mois	Autonomie	11 (50,0)	8,1 (18,9)	-
		Mobilité	13 (34,2)	15,1 (25,9)	-
		Fonction sociale	14 (116,7)	10,1 (28,0)	-
2761	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	Autonomie	15 (31,9)	10,9 (18,2)	14 (59,3)
		Mobilité	5 (10,2)	9,7 (13,8)	7,4 (36,3)
		Fonction sociale	5 (15,2)	3,5 (7,0)	8 (72,1)
	Non programmé 26 mois et 23 jours après l'inclusion	Autonomie	9 (19,1)	6,1 (10,2)	7 (29,7)
		Mobilité	6 (12,2)	12,4 (17,7)	-10,1 (-49,5)
		Fonction sociale	3 (9,1)	2,3 (4,6)	9,3 (83,8)
2771	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	Autonomie	9 (20,9)	5,8 (10,1)	10,6 (55,2)
		Mobilité	2 (3,8)	5,2 (6,7)	4,2 (13,6)
		Fonction sociale	6 (19,4)	3,5 (7,1)	13,5 (135,0)
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	Autonomie	12 (27,9)	7,9 (13,8)	-9,2 (-47,9)
		Mobilité	5 (9,4)	16,9 (21,9)	-1 (-3,2)
		Fonction sociale	2 (6,5)	1,2 (2,4)	5,4 (54,0)
3801	Visite d'évaluation au 12 ^{ème} mois	Autonomie	9 (14,8)	11,4 (16,3)	9,3 (22,4)
		Mobilité	7 (13,5)	24,8 (33,0)	32,3 (116,2)
		Fonction sociale	10 (20,0)	12,7 (20,9)	15,1 (44,0)
	Visite d'évaluation au 24 ^{ème} mois	Autonomie	6 (9,8)	5,9 (8,4)	-14,8 (-35,7)
		Mobilité	7 (13,5)	24,8 (33,0)	27,1 (97,5)
		Fonction sociale	14 (28,0)	35,6 (58,6)	28,9 (84,3)

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 12 décembre 2018)

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours des études cliniques de phase III ont été les rhinopharyngites (chez 67 % des patients de l'étude rhLAMAN-05 et 70 % des patients de l'étude rhLAMAN-10), la fièvre (chez 40 % des patients de l'étude rhLAMAN-05 et 33 % des patients de l'étude rhLAMAN-10) et les céphalées (chez 33 % des patients de l'étude rhLAMAN-05 et 39 % des patients de l'étude rhLAMAN-10).

Deux événements indésirables graves considérés comme liés au traitement de l'étude ont été rapportés : un cas d'insuffisance rénale aiguë et un cas de perte de conscience. Après résolution, les patients ont pu continuer le traitement de l'étude.

Le RCP mentionne que les réactions liées à la perfusion ont concerné 9 % des patients au cours des essais cliniques et étaient toutes de sévérité légère à modérée. Ces réactions ont parfois été associées à la présence d'anticorps anti velmanase-alfa mais aucune corrélation entre le taux d'anticorps et la survenue de réactions indésirables n'a été clairement observée. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez environ 12,5 % des patients sous LAMZEDE (velmanase alfa) au cours des 2 études cliniques de phase III.

Le profil de tolérance de LAMZEDE (velmanase alfa) est caractérisé par des réactions liées à la perfusion, des réactions d'hypersensibilité et une immunogénicité. Ces trois derniers sont des risques importants identifiés et font l'objet de mesures de minimisation du risque.

8.3.1.2 Nouvelles données issues de l'étude clinique pédiatrique rhLAMAN-08 de phase II, non comparative, en ouvert

Cette étude a inclus 5 patients. La durée moyenne d'exposition (ET) au traitement était de 120,6 (27,5) semaines. La durée médiane d'exposition au traitement était de 108,3 semaines [Min 105,4 - 169,6 semaines].

Tous les patients ont rapporté au moins un événement indésirable lié au traitement (TEAE) grave (15 événements) et un patient a rapporté un TEAE sévère.

Quatre patients ont rapporté 16 EI considérés comme liés au traitement et 3 patients ont rapporté 15 événements du type « réactions liées à la perfusion ».

Aucun décès et aucun arrêt de traitement n'a été rapporté en raison d'un TEAE.

Tableau 11. Données générales de tolérance – population de tolérance

	Total (N=5)	
	Nombre de patients n (%)	Nombre d'événements
EI pré-traitement	4 (80,0)	10
TEAE	5 (100,0)	184
TEAE graves	5 (100,0)	15
TEAE sévères	1 (20,0)	1
TEAE reliés au traitement	4 (80,0)	16
Réactions liées à la perfusion	3 (60,0)	15
TEAE ayant conduit à l'arrêt du traitement de l'étude	0 (0,0)	0
TEAE ayant conduit au décès	0 (0,0)	0
TEAE survenu dans les 2 heures suivant la perfusion de velmanase alfa	3 (60,0)	15

► Événements indésirables émergent au cours du traitement

Les termes préférentiels rapportés pour ≥ 50,0 % des patients ont été du type vomissements (11 événements chez 5 patients (100 %)), pyrexie (20 événements chez 4 patients (80 %)), toux (10 événements chez 4 patients (80 %)), otite moyenne (9 événements chez 4 patients (80 %)), rhinopharyngite (10 événements chez 3 patients (60 %)), rhinite (10 événements chez 3 patients (60 %)) et diarrhée (4 événements chez 3 patients (60 %)).

Tableau 12. Événements indésirables émergent au cours du traitement - population de tolérance

SOC PT	Total (N=5)	
	Nombre de patients, n (%)	Nombre d'événements
Infections et Infestations		
Otite moyenne	4 (80,0)	9
Rhinopharyngite	3 (60,0)	10

SOC PT	Total (N=5)	
	Nombre de patients, n (%)	Nombre d'événements
Rhinite	3 (60,0)	10
Conjonctivite	2 (40,0)	4
Infection de l'oreille	2 (40,0)	5
Gastroentérite	2 (40,0)	6
Tonsillite	2 (40,0)	2
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (40,0)	5
Troubles gastrointestinaux		
Vomissements	5 (100,0)	11
Diarrhée	3 (60,0)	4
Carries dentaires	2 (40,0)	2
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Pyrexie	4 (80,0)	20
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Toux	4 (80,0)	10
Douleurs oropharyngées	2 (40,0)	2
Blessures, intoxications et complications de procédures		
Chute	2 (40,0)	2
Entorse ligamentaire	2 (40,0)	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Œdème de la face	2 (40,0)	2

► Événements indésirables graves émergeant au cours du traitement

La majorité des événements était d'intensité modérée. Un événement était d'intensité sévère (commotion) et 2 événements d'intensité légère (lymphadénopathie et fragilité vasculaire).

L'administration du traitement a été interrompue en raison de deux événements graves concomitants chez le même patient (gastrite et amygdalite), tous deux non liés à la perfusion du traitement à l'étude. Deux événements survenus le même jour chez un patient ont été évalués comme graves et liés à la perfusion du traitement à l'étude (frissons et hyperthermie) ; la dose du traitement a été réduite.

► Événements indésirables liés au traitement

Les événements indésirables reliés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été l'urticaire (5 événements), prurit anal et frissons (3 événements chacun), cyanose et hyperthermie (2 événements chacun) et pyrexie (1 événement).

Tableau 13. Événements indésirables reliés au traitement - population de tolérance

SOC PT	Total (N=5)	
	Nombre de patients, n (%)	Nombre d'événements
Ensemble des EI reliés au traitement	4 (80,0)	16
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	2 (40,0)	6
Frissons	1 (20,0)	3
Hyperthermie	1 (20,0)	2
Pyrexie	1 (20,0)	1
Affections cardiaques	1 (20,0)	2
Cyanose	1 (20,0)	2
Affections gastrointestinales	1 (20,0)	3
Prurit anal	1 (20,0)	3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	1 (20,0)	5
Urticaire	1 (20,0)	5

Sept événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez un patient (frissons [3 événements], hyperthermie [2 événements] et cyanose [2 événements]).

Tous les TEAE liés au traitement étaient d'intensité légère/modérée ; 2 étaient graves (frissons et hyperthermie). La dose du traitement de l'étude a été réduite pour 2 patients en raison de 3 événements (frissons, hyperthermie et urticaire). Tous les événements ont été résolus.

► Anticorps anti-velmanase alfa

Tous les patients étaient négatifs pour les anticorps anti-velmanase alfa (ADA) à l'inclusion. Un total de 4 patients sur 5 a développé des ADA pendant l'étude.

Environ 50 % des événements indésirables rapportés au cours de l'étude ont été observés chez le patient français, pour lequel des ADA ont été détectés entre la visite de dose V13 et la fin de l'étude. Le patient a rapporté des réactions liées à la perfusion graves (frissons et hyperthermie) environ 10 mois après la détection des ADA. Des anticorps neutralisants/inhibiteurs ont été détectés entre la visite de dose V13 et la fin de l'étude.

Un patient a rapporté des réactions liées à la perfusion légères et non graves (urticaire) aux visites de dose V32 et V44, avant la première détection des ADA à la visite de dose V45 à une concentration inférieure à la LLOQ. Par la suite, des ADA ont été détectés. Des anticorps neutralisants/inhibiteurs ont été détectés lors de la visite d'évaluation à 24 mois.

Deux patients ont développé des ADA au cours de l'étude et n'ont pas eu de réactions liées à la perfusion.

Un patient a rapporté des réactions liées à la perfusion aux visites de dose V75, V76 et V77 (prurit anal à chaque visite) mais n'a pas développé d'ADA pendant l'étude ni reçu de prémédication pour les réactions liées à la perfusion.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de LAMZEDE (velmanase alfa) (version 7.1 au 22/03/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Réactions liées à la perfusion- Immunogénicité- Hypersensibilité
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Perte de conscience- Insuffisance rénale aiguë- Erreurs médicamenteuses
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Tolérance chez les patients âgés de moins de 6 ans- Tolérance à long terme- Tolérance chez les patients non-caucasiens- Tolérance chez la femme enceinte ou allaitante- Tolérance chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique- Tolérance chez les patients incapables de se soumettre au test physique d'endurance- Administration de la perfusion à domicile-

8.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR couvrant la période du 23 septembre 2020 au 22 mars 2021 qui ne met pas en évidence de nouveau signal.

8.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables observés le plus fréquemment ont été la prise de poids (18 %), les RLP (9 %), la diarrhée (12 %), les céphalées (9 %), l'arthralgie (9 %), l'augmentation de l'appétit (6 %) et

les douleurs dans les extrémités (6 %). Tous ces effets indésirables étaient non graves. Les RLP comprenaient une hypersensibilité chez 3 patients et une réaction anaphylactoïde chez 1 patient. Ces réactions étaient non graves et d'intensité légère à modérée. Au total, 2 effets indésirables graves (perte de conscience chez 1 patient et insuffisance rénale aiguë chez 1 patient) ont été observés. Dans les deux cas, les patients se sont rétablis sans séquelles. »

8.3.5 Autres informations

Sans objet.

08.4 Données relatives aux études post-inscription sollicitées par la CT

Dans son avis du 12 décembre 2018, la Commission avait souhaité avoir communication annuellement des données du registre de patients atteints l'alpha-mannosidose demandé par l'AMM, en particulier :

- les caractéristiques des patients traités par LAMZEDE (velmanase alfa) incluant l'âge, l'âge au moment du diagnostic, la description des manifestations cliniques, la progression et l'évolution naturelle de la maladie,
- les caractéristiques du traitement par LAMZEDE (velmanase alfa) incluant : la posologie administrée, la durée de traitement, les traitements administrés en association avec LAMZEDE (velmanase alfa), les motifs de l'arrêt du traitement,
- les critères d'efficacité et de tolérance de LAMZEDE (velmanase alfa).

Ce registre devait être mis en place en coordination avec les centres de référence et de compétence de cette maladie.

Dans son dossier de réévaluation, le laboratoire a fourni la description du registre prospectif européen « The alpha-mannosidosis registry » (Sparkle) mis en place à la demande des autorités. Ce registre a pour objectif d'obtenir des données sur l'efficacité et la sécurité à long terme (15 ans) du traitement par LAMZEDE (velmanase alfa) et de caractériser l'ensemble de la population atteinte d'alpha-mannosidose. Le 1^{er} patient a été inclus le 10 décembre 2019.

Les données disponibles sont celles avec un gel de base au 14 octobre 2020. À cette date, 14 patients atteints d'alpha-mannosidose ont été inclus, d'âge moyen 16,13 (ET 8,40) ans. Sur ces 14 patients, seulement 4 patients ont reçu LAMZEDE (velmanase alfa) et leur durée de suivi est inférieure à un an. Aussi aucune donnée sur l'efficacité de LAMZEDE (velmanase alfa) n'a été analysée dans ce rapport intermédiaire. Aucun événement de tolérance d'intérêt n'a été rapporté pour les 4 patients traités par LAMZEDE (velmanase alfa) sur une durée moyenne de suivi inférieure à 1 an.

08.5 Données d'utilisation

8.5.1 Données du registre rétrospectif de patients français

Référence	Multi-center, non-comparative, retrospective registry for patients receiving or having received a LAMZEDE therapy in France up to June 2020
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de LAMZEDE (velmanase alfa) chez les patients atteints d'alpha-mannosidose précédemment inclus dans les études rhLAMAN07 ou rhLAMAN08, ou actuellement traités dans le cadre d'une ATU nominative en France.
Type de l'étude	Etude rétrospective observationnelle
Date et durée de l'étude	Début de la collecte des données : 27 novembre 2020 Fin de la collecte des données : 26 mai 2021 Analyse des données : 1 avril 2021 Quatre centres en France ont participé : Lyon, Paris, Lille, Toulouse.

Principaux critères d'inclusion	Patients ayant été traité ou traité par LAMZEDE (velmanase alfa) en France dans le cadre de son développement clinique (études rhLAMAN-07 ou rhLAMAN-08) ou dans le cadre d'ATU nominatives.
Traitements concomitants	Les données sur les traitements concomitants ont été recueillies rétrospectivement lorsqu'elles étaient disponibles.
Principaux critères de jugement	<p>Variables fonctionnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> Test de montée de marches d'escalier sur 3 minutes (3MSCT), test de distance de marche sur 6 minutes (6MWT), test de distance de marche sur 2 minutes (2MWT) ; <p>Variables respiratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> Exploration fonctionnelle respiratoire (CVF%), volume expiratoire forcé (FEV, L), débit expiratoire de pointe (PEF, L/s) ; <p>Variables biochimiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> Concentration d'oligosaccharides sérique ($\mu\text{mol/L}$), biomarqueurs cérébraux et concentrations sériques d'IgG <p>Qualité de vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Questionnaire EQ-5D-5L, Questionnaire CHAQ, <p>Test cardiaque :</p> <ul style="list-style-type: none"> FEVG <p>Tests complémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> Concentration d'oligosaccharides urinaires ($\mu\text{mol/L}$), test BOT2 et test WISC (échelle d'intelligence de Wechsler pour enfants et adolescents) <p>Variables auditives et cognitives :</p> <ul style="list-style-type: none"> test LEITER-R, test auditif tonal <p>Imagerie et spectroscopie :</p> <ul style="list-style-type: none"> Évaluation des changements dans les fonctions neurologiques et structurelles par IRM et spectroscopie par résonance magnétique <p>Tolérance :</p> <ul style="list-style-type: none"> Événements indésirables (EI), événements indésirables graves (EIG)
Taille de l'échantillon	<p>Les données de 16 patients ont été analysées :</p> <ul style="list-style-type: none"> 7 patients traités dans le cadre de l'étude clinique rhLAMAN07 1 patient traité dans le cadre de l'étude clinique rhLAMAN08 8 patients traités dans le cadre d'ATU nominative
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les variables catégorielles ont été décrites au moyen des fréquences absolues et relatives, tandis que les variables continues ont été décrites au moyen de la moyenne et de l'écart-type. Une valeur manquante n'a pas été remplacée. L'analyse a pris en compte les données recueillies aux points d'observation disponibles, conformément à la pratique clinique et au jugement clinique. Afin de résumer les données par point temporel (par exemple, 1 an après l'inclusion, 2 ans après l'inclusion, etc.), l'évaluation disponible la plus proche a été prise en compte.</p> <p>Les caractéristiques cliniques de tous les patients traités par LAMZEDE (velmanase alfa) ou ayant abandonné le traitement ont été décrites, y compris les résultats d'efficacité et les événements indésirables avant/après le début du traitement par LAMZEDE (velmanase alfa) ainsi que les raisons de la mise sous traitement par LAMZEDE (velmanase alfa).</p> <p>À des fins exploratoires, un coefficient de corrélation intraclasse (ICC) a été calculé pour chaque catégorie de variables numériques : biochimique, fonctionnelle, respiratoire, cognitive et audiométrique, neurologique, de qualité de vie et le test BOT-2. Un ICC supérieur à 0,90 était considéré comme ayant une excellente fiabilité et un ICC compris entre 0,75 et 0,90 était considéré comme un bon coefficient de corrélation intraclasse. Aucune statistique inférentielle n'a été réalisée en raison de la petite taille de l'échantillon et de la quantité de données manquantes, auquel cas les valeurs p générées ne représentent pas la précision des estimations.</p>

Résultats :

► Effectifs

L'effectif comprend 16 patients traités en France dont les données ont été analysées rétrospectivement.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Il s'agissait de 7 patients de sexe féminin et 9 patients de sexe masculin. L'âge moyen des patients était de 26 ans [min 10- max 52]. L'âge moyen au diagnostic était de 7,5 ans (en excluant les deux cas pour lesquels le diagnostic avait été posé très tardivement à 16 et 43 ans, l'âge moyen de diagnostic était 4,4 ans).

LAMZEDE (velmanase alfa) a été administré pour la première fois aux patients en moyenne à 19,5 ans. La durée moyenne du traitement était de 54 mois [min 13 – max 114].

Tableau 14. Caractéristiques démographiques des patients

Patient	Âge (années)	Femme	Homme	Âge lors du diagnostic (an)	Âge lors de l'exposition à LAMZEDE (an)	Durée d'utilisation de LAMZEDE (mois)
0101	12	-	X	4	7	39
0102	16	-	X	9	11	39
0103	46	X	-	3	43	26
0104	26	X	-	5	15	114
0105	37	-	X	2	29	78
0106	27	X	-	4	18	90
0107	16	-	X	2	7	90
0108	10	-	X	4	6	42
0109	34	-	X	3	34	13
0110	26	X	-	2	18	76
0111	21	-	X	8	12	89
0112	21	X	-	6	8	89
0201	13	-	X	2	9	32
0301	19	X	-	8	15	14
0401	34	X	-	16	31	23
0402	52	-	X	43	49	20
Moyenne	26	-	-	7,5	19,5	54

► Données d'efficacité

Le coefficient de corrélation intraclasse (ICC) a été calculé à des fins exploratoires. Les valeurs « p » générées doivent être interprétées avec prudence en raison du faible effectif et de la grande variabilité des données.

Tableau 15. Résultats de l'ICC pour les différentes variables

Variable	ICC	Valeur p	Intervalle de confiance
Variabiles biochimiques oligosaccharides	0,12	0,34	(-0,37; 0,53)
Variabiles biochimiques CSF	0,32	0,15	(-0,25; 0,68)
Variabiles respiratoires	0,93	3,9e-10	(0,87; 0,97)
Variabiles fonctionnelles	0,54	0,07	(-0,08; 0,81)
Variabiles audiometriques	0,00	0,50	(-0,37; 0,39)
Variabiles auditives et cognitives	0,64	3,6e-4	(0,39; 0,83)
Variabiles cognitives et memoire	0,93	9,0e-19	(0,86; 0,96)
Variabiles neurologiques	0,20	0,09	(-0,08; 0,51)
Qualité de vie	0,00	0,46	(-0,51; 0,47)
Test BOT-2	0,82	1,4e-07	(0,68; 0,92)

- Variabiles motrices

Pour 11 patients évaluables, la valeur du test de montée de marches d'escalier sur 3 minutes (3MSCT) était en moyenne de 163 à l'inclusion. A la fin de la période d'utilisation de LAMZEDE (velmanase alfa), cette valeur atteignait 181 (+ 10 %).

La valeur du test de distance de marche sur 6 minutes (6MWT) était en moyenne de 394,9 mètres à l'inclusion. A la fin de la période d'utilisation de LAMZEDE (velmanase alfa), cette valeur atteignait 411,1 mètres (+ 4 %).

Tableau 16. Tests de marche (valeur absolue des écarts)

Patient	3MSCT à l'inclusion	à	3MSCT au dernier mois d'évaluation	6MWT à l'inclusion (m)	6MWT au dernier mois d'évaluation (m)
0101	152		154	425	480
0102	180		180	596	644
0104	188		241	180	-
0105	211		180	180	180
0106	145		134	442	294
0107	131		180	253	450
0108	96		128	293	270
0109	73		-	-	95
0110	213		211	550	531
0111	250		239	586	635
0112	159		151	430	462
0201	160		198	321	455
0301	-		-	483	437
Moyenne	163,2		181,5	394,9	411,1
Médiane	159,5		180,0	427,5	452,5

- **Variables respiratoires**

Pour 10 patients évaluable, la CVF, le DEP et le VEMS moyens à l'inclusion étaient respectivement de 2,4 L, 3,9 L et 2,0 L. A la fin de la période d'utilisation de LAMZEDE (velmanase alfa), ces valeurs ont augmenté pour atteindre respectivement 3,5 L (+ 32%), 5,8 L (+ 31%) et 2,9 L (+31%).

Tableau 17. Tests de la fonction respiratoire

Patient	CVF (L) à l'inclusion	à	DEP (L) à l'inclusion	à	VEMS (L) à l'inclusion	à	CVF (L) au dernier mois d'évaluation	DEP (L) au dernier mois d'évaluation	VEMS (L) au dernier mois d'évaluation
0101	1,42		2,64		1,26		2,35	4,05	2,22
0102	1,89		3,99		1,82		3,78	6,92	3,78
0103	2,19		3,71		2,19		2,18	5,06	2,06
0104	3,08		5,77		2,88		3,71	6,38	3,54
0105	3,75		8,93		3,46		4,09	10,4	3,78
0106	2,53		2,79		2,25		3,06	4,87	2,77
0107	0,92		1,77		0,89		2,85	4,74	2,77
0110	3,14		4,97		2,56		3,55	7,11	2,83
0111	2,57		3,2		2,02		4,54	5,44	3,09
0112	2,57		2,13		0,81		4,78	3,18	2
0301	-		-		-		3,85	5,6	3,14
Moyenne	2,4		4,0		2,0		3,5	5,8	2,9
Médiane	2,6		3,5		2,1		3,7	5,4	2,8

- **Variables biochimiques**

Une diminution moyenne de la concentration des oligosaccharides sériques et urinaires a été rapportée entre l'inclusion et la fin de la période d'utilisation de LAMZEDE (velmanase alfa).

Tableau 18. Variation (%) entre l'inclusion et le dernier mois d'évaluation des variables biochimiques

Patient	Oligosaccharides sériques	Oligosaccharides urinaires	Oligosaccharides du LCR	Neurofilaments à chaîne légère du LCR	Protéine Tau du LCR	GFAP du LCR	IgG sérique (g/L)	
							inclusion	dernier mois d'évaluation
0101	-	-	-	-	-	-	-	9,7
0102	-	-	-	-	-	-	-	9,5
0103	-	-	-	-	-	-	-	11,7
0104	-88,3	-74,8	-21,7	-52	-19,7	-24,5	-	8,9

Patient	Oligosaccharides sériques	Oligosaccharides urinaires	Oligosaccharides du LCR	Neurofilaments à chaîne légère du LCR	Protéine Tau du LCR	GFAP du LCR	IgG sérique (g/L)	
							inclusion	dernier mois d'évaluation
0105	-54,8	-	-19,8	58,8	31,8	148,1	7,4	11
0106	-90,1	-	-12,4	0	7,2	5,4	8,4	11,9
0107	-82,8	-	-14,5	84,6	7	400	13,2	19,5
0110	-92,4	-	-10,9	-	-	-	6,4	11,9
0111	-83,3	-	106,7	20	35,2	94,3		6
0112	-59,1	-76,3	11,4	-7,5	-21,1	-37	5,5	8,3
0108	-77,1	-	-	288,4	579,3	-50,1	7,05	12,53
0401	-	-	-	-	-	-	8,7	-
Moyenne	-78,5	-75,6	5,5	56,0	88,5	76,6	8,1	11,0
Médiane	-83,1	-76,6	-12,4	20,0	7,2	5,4	7,4	11,0

- **Variables de qualité de vie**

Les données à l'inclusion du questionnaire CHAQ et, pour la majorité des données à l'inclusion du questionnaire EQ-5D-5L, n'étaient pas disponibles dans leur totalité.

Tableau 19. Résultats des questionnaires de qualité de vie CHAQ et EQ-5D-5L

Patient	Questionnaire CHAQ au 30 ^{ème} mois	Questionnaire EQ-5D-5L au 30 ^{ème} mois	EQ-5D-5L % de variation au 30 ^{ème} mois par rapport à l'inclusion
0101	0,6	0,8	-
0102	0,6	0,9	-
0103	7,6	- 0,3	-
0105	1,6	-	-
0106	0,9	0,8	-3,7
0107	1,7	-	-
0112	2,1	0,4	-
Moyenne	1,9	0,5	-3,7
Médiane	1,3	0,8	-3,7

- **Test cardiaque**

Les résultats sur variation de la fraction d'éjection du ventricule gauche à la dernière visite d'évaluation par rapport à l'inclusion figurent dans le tableau ci-dessous.

Tableau 20. Impact sur la fraction d'éjection ventriculaire gauche

Patient	Variation (%) de la FEVG à la dernière visite d'évaluation par rapport à l'inclusion
0101	-6,9
0102	6,3
0103	-5,3
0104	-8,6
0105	6,7
0106	20
0107	23,3
0108	-2,9
0109	-1,6
0110	5,1
0111	3,3
0112	-2,8
0201	-
0301	-4,7
0401	-
0402	-
Moyenne	2,5

Patient	Variation (%) de la FEVG à la dernière visite d'évaluation par rapport à l'inclusion
Médiane	-1,6

- **Test de Bruininks-Oseretsky (BOT-2)**

Les patients ont rapporté en moyenne une amélioration de l'ensemble des items du test au cours du dernier mois d'évaluation par rapport à l'inclusion.

Tableau 21. Variation (%) des différentes composantes du test du BOT-2 au 30^{ème} mois par rapport à l'inclusion

Patient	Motricité fine - précision	Motricité fine - intégration	Dextérité manuelle	Coordination des membres supérieurs	Coordination bilatérale	Equilibre
0101	288,9	230	200	-	1600	14
0102	11,8	2,9	11,5	41,7	30	-9,1
0103	-19,2	11,5	0	-	-	-
0104	8,6	31,4	8,7	-7,1	11,1	0
0105	5,3	5,4	-23,5	-27,3	-6,3	0
0106	-13,5	22,6	0	-4,3	-23,5	-4
0107	150	-	100	400	-16,7	6
0109	-4,8	-30,4	-57,1	-100	-100	
0110	-8,3	-19,4	7,7	-	25	-8,3
0111	2,9	-2,6	0	-	42,9	7,1
0112	50	425	60	-	55,6	45,5
Moyenne	42,9	67,6	27,9	50,5	161,8	5,7
Médiane	5,3	8,5	7,7	-5,7	18,1	0,0

08.6 Résumé & discussion

► **Rappel des données d'efficacité initiales précédemment évaluées par la Commission**

Dans son avis initial du 12 décembre 2018, la Commission avait souligné la qualité méthodologique de l'étude rhLAMAN-05 de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo, comparateur justifié en l'absence de traitement disponible de cette maladie rare.

Les résultats de cette étude sur 1 an ayant inclus un total de 25 patients, dont 15 patients traités par LAMZEDE (velmanase alfa), soit un effectif proche de la population actuellement diagnostiquée en France, mettaient en évidence :

- une efficacité sur un critère de jugement biologique, à savoir la réduction significative de la concentration sérique en oligosaccharides avec LAMZEDE (velmanase alfa) par rapport au placebo,
- sans mise en évidence de différence statistiquement significative sur le 3MSCT après 1 an de traitement, ni sur la capacité de marche, l'état respiratoire, cognitif, ou des variables audiométriques (critères de jugement secondaires). Toutefois, les résultats observés dans le groupe LAMZEDE (velmanase alfa) suggéraient une moindre progression de la maladie par rapport au groupe placebo,
- en tout état de cause, l'hétérogénéité des manifestations cliniques et l'absence de standardisation de l'évaluation clinique de cette maladie rendaient difficile la détermination d'un critère clinique pertinent unique et commun.

L'étude rhLAMAN-10 bénéficiait d'un recul plus important (2 ans et demi en moyenne), mais la Commission regrettait l'absence de comparaison à un groupe de patients non traités (cohorte historique) qui aurait permis l'interprétation des résultats au regard de la prise en charge actuelle. Certains tests cliniques montraient une amélioration entre la 1^{ère} et la dernière mesure (notamment le test de montée de marches sur 3 minutes). L'absence de groupe comparateur gênait l'interprétation de certains paramètres susceptibles d'évoluer de manière positive avec le développement psychomoteur du patient (par exemple les tests 6MWT et 3MSCT). L'étude ne permettait pas d'affirmer si les fluctuations des critères évalués étaient physiologiques ou liées au traitement.

Par ailleurs, les soins de support étaient susceptibles d'améliorer certains paramètres tels que la douleur ou la marche sans que l'étude ne permette de déterminer leur influence sur les résultats constatés. Ainsi, si les résultats observés avec un recul plus important ne permettaient pas d'affirmer une amélioration de la maladie, ils en suggéraient une stabilisation.

La Commission avait relevé que ce traitement substitutif apparaît stabiliser l'évolution de la maladie, avec un recul sur l'efficacité et la tolérance limité à 2,5 ans.

► **Nouvelles données d'efficacité (dont qualité de vie)**

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation comportent :

- les résultats de l'étude pédiatrique rhLAMAN-08, de phase II, non comparative, qui a évalué la tolérance et l'efficacité de la velmanase alfa chez 5 patients âgés de moins de 6 ans atteints d'alpha-mannosidose, traités pendant 24 mois (et un patient pendant 40 mois).
- les données issues de l'analyse du registre rétrospectif français (Etoile alpha) portant sur un effectif de 16 patients traités par LAMZEDE (velmanase alfa) en France dans le cadre des études cliniques ou d'ATU nominatives.

Les données du registre européen « The alpha-mannosidosis registry » (Sparkle) dont le 1^{er} patient a été inclus le 10 décembre 2019 ne sont pas exploitables car seulement 4 patients ont reçu de la velmanase alfa avec un recul d'utilisation limité inférieur à un an, ce qui ne permet pas une analyse de l'efficacité de la velmanase alfa.

L'étude pédiatrique rhLAMAN-08, de phase II, non comparative, a analysé 5 patients d'âge moyen $4,5 \pm 0,8$ ans. Les patients avaient une activité de l' α -mannosidase comprise entre 0 et 8% à l'inclusion. La durée moyenne d'exposition (ET) au traitement était de 120,6 (27,5) semaines et la durée médiane d'exposition de 108,3 semaines [Min 105,4 - 169,6 semaines]. Quatre patients ont été traités durant 24 mois, et un seul patient a été traité durant 40 mois.

Après 24 mois de traitement, une diminution de la concentration sérique d'oligosaccharides par rapport aux valeurs initiales a été rapportée chez 5 patients pour le GlcNac(Man)₂, 4 patients pour le GlcNac(Man)₃ et 1 patient pour le GlcNac(Man)₄. Les concentrations sériques de GlcNac(Man)₅ et GlcNac(Man)₆ étaient inférieures à la borne inférieure de quantification chez tous les patients à chaque visite d'évaluation.

Après 40 mois de traitement pour 1 patient, une diminution par rapport à l'inclusion des concentrations sériques de GlcNac(Man)₂ et de GlcNac(Man)₃ a été rapportée. La concentration sérique de GlcNac(Man)₄ était inférieure à la borne inférieure de quantification.

Après 24 mois de traitement, une diminution de la concentration d'oligosaccharides dans le LCR par rapport à l'inclusion a été rapportée chez 4 patients pour le GlcNac(Man)₂, 5 patients pour le GlcNac(Man)₃ et 1 patient pour le GlcNac(Man)₄. Une augmentation du GlcNac(Man)₂ par rapport à l'inclusion a été rapportée pour 1 patient. Les concentrations de GlcNac(Man)₅ et de GlcNac(Man)₆ dans le LCR étaient inférieures à la borne inférieure de quantification chez la majorité des patients, excepté 1 patient.

Après 40 mois de traitement pour 1 patient, une diminution de la concentration dans le LCR de GlcNac(Man)₃ et de GlcNac(Man)₄ a été rapportée par rapport à l'inclusion, et une augmentation par rapport à l'inclusion de la concentration dans le LCR de GlcNac(Man)₂.

La fonction motrice était évaluée au moyen du « Peabody Developmental Motor Scale – 2nd edition » (PDMS-2) et du « Mullen Scales of Early Learning (MSEL) ».

Les variations du Peabody Developmental Motor Scale (PDMS-2) par rapport à l'inclusion ont été évaluées à 24 mois pour 2 patients et pour 1 patient à 27 mois après l'inclusion.

Le quotient de motricité globale et de motricité totale a diminué et le quotient de motricité fine a augmenté pour 1 patient. Pour 2 patients, le quotient de motricité globale, de motricité fine et de motricité totale a augmenté.

Pour le 4^{ème} patient, les variations par rapport à l'inclusion ont été évaluées à 18 mois. Une diminution du quotient de motricité globale, une augmentation du quotient de motricité fine et une diminution

du quotient de motricité totale ont été rapportées. Pour le 5^{ème} patient, les scores de PDMS-2 n'ont pas été évalués.

Le test Mullen Scales of Early Learning (MSEL) a été réalisé pour 4 patients à 24 mois, à 27 mois après l'inclusion pour 1 patient et à 40 mois pour 1 patient.

Une diminution par rapport à l'inclusion de 9,3 % du score brut de l'échelle de réception visuelle et de 14,6 % du score d'âge a été rapportée pour 1 patient à 24 mois.

Pour le patient évalué à 24 mois et à 40 mois, l'évaluation à 40 mois n'a pas mis en évidence d'amélioration par rapport à celle à 24 mois.

L'endurance était évaluée au moyen du « 6-Minute Walk Test (6MWT) ». Après 24 mois de traitement, l'augmentation de la distance totale parcourue allait de 30 à 157 mètres pour 3 patients (soit une augmentation de 12 % à 60 % de la distance totale parcourue en 6 minutes).

Une diminution de 16,5 % (- 49 mètres) a été rapportée pour 1 patient à 24 mois suivie d'une augmentation de 8,4 % (+ 25 mètres) par rapport à l'inclusion à 40 mois. Les résultats de ce test n'ont pas pu être obtenus pour le 5^{ème} patient.

Après 24 mois de traitement, une augmentation de 34 marches montées en 3 minutes a été rapportée pour 1 patient. Une diminution de 5 marches montées en 3 minutes a été rapportée pour 1 patient à 24 mois. Une diminution de 24 marches montées en 3 minutes a été rapportée pour 1 patient à 24 mois, suivie d'une augmentation de 28 marches montées en 3 minutes à 40 mois. Une augmentation de 44 marches montées en 3 minutes a été rapportée pour 1 patient au 26^{ème} mois. Les résultats de ce test n'ont pas pu être obtenus pour le 5^{ème} patient.

L'évaluation de la fonction auditive réalisée à 12 mois a montré des résultats non homogènes.

Après 24 mois de traitement, le questionnaire de qualité de vie « PEDI » a été remis aux parents.

Les scores normatifs standards n'ont pas été évalués pour un patient pour les 3 domaines, et pour un patient pour le domaine de la mobilité. Des améliorations des scores bruts et des scores standards ont été rapportées dans tous les domaines (de 8,4 % à 36,4 % pour le domaine de l'autonomie, de 1,9 % à 33,0 % pour le domaine de la mobilité et de 2,4 % à 58,6 % pour le domaine de la fonction sociale). A 40 mois pour 1 patient, une amélioration des scores bruts et des scores standards pour les trois domaines a été rapportée ; le changement par rapport à l'inclusion n'a pas été évalué pour les scores normatifs standards.

L'analyse rétrospective des données du registre des patients traités en France concerne 16 patients traités par LAMZEDE (velmanase alfa). L'âge moyen des patients était de 26 ans [min 10- max 52 ans]. L'âge moyen au diagnostic était de 7,5 ans (en excluant les deux cas pour lesquels le diagnostic avait été posé très tardivement à 16 et 43 ans, l'âge moyen de diagnostic était 4,4 ans). LAMZEDE (velmanase alfa) a été administré pour la première fois aux patients en moyenne à 19,5 ans. La durée moyenne du traitement était de 54 mois [min 13 – max 114].

Pour 11 patients évaluables, la valeur du 3MSCT à l'inclusion était en moyenne de 163,2 marches. A la fin de la période d'utilisation de LAMZEDE (velmanase alfa), cette valeur atteignait 181,5 marches (+ 10%). Un total de 5 patients a été amélioré, 4 patients ont régressé et 2 sont restés stables.

La valeur du 6MWT à l'inclusion était en moyenne de 394,9 mètres. A la fin de la période d'utilisation de LAMZEDE (velmanase alfa), cette valeur atteignait 411,1 mètres (+ 4%), mais 6 patients ont été améliorés, 4 patients ont régressé et 1 patient est resté stable.

Pour un patient donné, les résultats de ces 2 tests ne variaient pas forcément dans le même sens.

Concernant la fonction motrice, le BOT-2 a été évalué entre l'inclusion et le 30^{ème} mois pour 11 patients mais tous ne contribuent pas aux 6 sous-scores. En moyenne sur les patients évalués, on notait une amélioration (entre + 5,68% et +161,81 % de variation) mais cela est souvent lié à des valeurs extrêmes positives. L'amélioration est moins nette voire absente pour 2 sous scores (entre -5,7% et 18,1%) au regard des valeurs médianes.

Concernant la qualité de vie, les patients ont été mesurés seulement au 30^{ème} mois dont 7 patients pour le CHAQ et 5 patients pour l'EQ-5D-5L, ce qui ne permet pas l'interprétation des résultats.

► Tolérance

Dans l'étude pédiatrique rhLAMAN-08, les 5 patients ont rapporté au moins un événement indésirable lié au traitement (TEAE) grave (15 événements) et un patient a rapporté un TEAE sévère.

Quatre patients ont rapporté 16 EI considérés comme liés au traitement et 3 patients ont rapporté 15 événements du type « réactions liées à la perfusion ».

Aucun décès et aucun arrêt de traitement n'a été rapporté en raison d'un TEAE.

Les événements indésirables émergeant au cours du traitement rapportés pour $\geq 50,0$ % des patients ont été du type vomissements (11 événements chez 5 patients (100 %)), pyrexie (20 événements chez 4 patients (80 %)), toux (10 événements chez 4 patients (80 %)), otite moyenne (9 événements chez 4 patients (80 %)), rhinopharyngite (10 événements chez 3 patients (60 %)), rhinite (10 événements chez 3 patients (60 %)) et diarrhée (4 événements chez 3 patients (60 %)).

Parmi les 16 patients inclus dans le registre de patients français, 4 événements indésirables graves sont survenus concernant 4 patients dont le traitement a été interrompu entraînant une régression des signes. Aucune infection respiratoire ne semble rapportée.

► Discussion

La portée des résultats est limitée par les points suivants :

- Dans son avis initial, la Commission regrettait l'absence de comparaison à un groupe de patients non traités (cohorte historique) qui aurait permis l'interprétation des résultats au regard de la prise en charge actuelle. L'absence de groupe comparateur gênait l'interprétation de certains paramètres susceptibles d'évoluer de manière positive avec le développement psychomoteur du patient (par exemple les tests 6MWT et 3MSCT). La Commission relevait que les résultats observés ne permettaient pas d'affirmer si les fluctuations des critères évalués étaient physiologiques ou liées au traitement. Les nouvelles données fournies, non comparatives, n'ont pas fait l'objet d'une comparaison à une cohorte historique. Cette absence de comparaison limite l'interprétation des résultats observés sur les différents critères.
- Les résultats fournis portent sur de faibles effectifs : 5 patients dans l'étude pédiatrique rhLAMAN-08, 16 patients d'âge moyen 26 ans pour la cohorte de patients traités en France, toutefois ces effectifs sont à mettre au regard de la taille de la population cible estimée à une trentaine de patients par an en France.
- Les évaluations dans l'étude rhLAMAN-08 et dans le registre des patients traités en France reposent sur de multiples critères biologiques, moteurs, auditifs, cardiaques... La Commission avait souligné dans son avis initial que l'hétérogénéité des manifestations cliniques et l'absence de standardisation de l'évaluation clinique de cette maladie rendaient difficile la détermination d'un critère clinique pertinent unique et commun.
- Les résultats de l'étude rhLAMAN-08 suggèrent parfois une amélioration clinique mais le faible effectif de 5 patients, l'absence de groupe contrôle, les évolutions non linéaires des scores d'endurance pouvant être liés à une certaine variabilité de la mesure intra-individuelle constituent des limites qui ne permettent pas de conclure de façon robuste sur le bénéfice clinique du traitement par LAMZEDE (velmanase alfa). De plus, chaque score appréciait des dimensions différentes dont l'évolution pouvait être soit favorable, soit variable d'un patient à l'autre ou d'une mesure à l'autre dans le temps ou les sous-tests.
- Dans les analyses rétrospectives du registre portant sur 16 patients, certains résultats suggèrent un bénéfice clinique de LAMZEDE (velmanase alfa) avec une stabilité voire pour certains patients une amélioration de certaines comorbidités caractéristiques de cette maladie. Mais toutes les variables d'évaluation n'ont pas été mesurées aux mêmes moments pour tous les patients et certaines données sont manquantes. La durée d'utilisation du traitement a varié entre 13 mois et 114 mois (moyenne 54 mois) ce qui implique que l'évolution des critères entre l'inclusion et le dernier mois d'évaluation correspondait à des évaluations très différentes d'un patient à un autre. Ces éléments rendent difficiles une conclusion robuste sur le bénéfice clinique de LAMZEDE (velmanase alfa) sur la base des données du registre.

- La Commission aurait souhaité disposer d'un suivi de tous les patients inclus dans les essais cliniques.
- Les résultats de qualité de vie sont difficilement interprétables dans l'étude clinique pédiatrique et dans l'analyse du registre, en raison notamment des données manquantes.
- Ces nouvelles données, incluant des patients traités par LAMZEDE (velmanase alfa) sur une durée longue, renforcent les données initiales qui suggéraient une stabilisation de la maladie, dans certains cas une amélioration, malgré l'absence de démonstration robuste d'un bénéfice clinique compte tenu notamment de l'absence de comparaison à un groupe non traité par LAMZEDE (velmanase alfa). Les nouvelles données étayent l'intérêt clinique de LAMZEDE (velmanase alfa) dans le contexte particulier de cette maladie rare dans laquelle le besoin médical est non couvert.
- La Commission s'interroge sur une éventuelle efficacité de LAMZEDE (velmanase alfa) sur les symptômes neurologiques, compte tenu de certains tests, notamment les tests de motricité, qui ont évalué un aspect neurologique de la maladie.
- Le profil de tolérance de LAMZEDE (velmanase alfa) apparaît favorable.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de LAMZEDE (velmanase alfa) sur la morbidité, mais pas sur la mortalité ou sur la qualité de vie.

En conséquence, LAMZEDE (velmanase alfa) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

08.7 Programme d'études

8.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

▸ Études à l'initiative du laboratoire

Études	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
rhLAMAN-07	Non contrôlée, ouverte. Suivi des patients français issus des études rhLAMAN-04 et rhLAMAN-05.	Durée : 3 ans ou jusqu'à commercialisation. Évaluation annuelle
rhLAMAN-09	Non contrôlée, ouverte. Patients polonais et norvégiens issus de rhLAMAN-04 et rhLAMAN-05	Durée : 3 ans ou jusqu'à commercialisation. Évaluation annuelle.

▸ Études requises par le CHMP

Une AMM « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, le titulaire de l'AMM devait réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Tableau 22. Mesures requises par le CHMP

Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Afin d'obtenir des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité du traitement par LAMZEDE (velmanase alfa) et de caractériser la population atteinte d'alpha-mannosidose dans son ensemble, notamment la variabilité des manifestations cliniques, ainsi que la progression et l'évolution naturelle de la maladie, il est demandé au titulaire de l'AMM de soumettre les résultats d'une étude basée sur une source de données adéquate issue d'un registre des patients atteints d'alpha-mannosidose.	Rapports annuels à soumettre dans le cadre de la réévaluation annuelle.

8.7.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les objectifs du traitement des patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée sont d'améliorer leur état de santé et leur qualité de vie en diminuant les symptômes invalidants et de prévenir les complications, notamment infectieuses. La prise en charge symptomatique doit être proactive et peut notamment faire appel à un traitement otolaryngologique, à la kinésithérapie, à la chirurgie orthopédique, à l'utilisation d'appareillage auditif ou encore à une aide éducative précoce.

Place de LAMZEDE (velmanase alfa) dans la stratégie thérapeutique :

Chez les patients avec un diagnostic confirmé d'alpha-mannosidose légère à modérée, LAMZEDE (velmanase alfa), administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse, est un traitement enzymatique substitutif de 1^{ère} intention des manifestations non neurologiques de cette maladie. Ce traitement substitutif, qui stabilise l'évolution de la maladie, devrait être mis en place aux stades les plus précoces de la maladie, d'où l'importance du diagnostic le plus anticipé possible de cette maladie.

La durée optimale de ce traitement n'est actuellement pas connue.

Un traitement par LAMZEDE (velmanase alfa) ne doit pas être instauré chez un patient atteint d'alpha-mannosidose sévère, ce qui correspondrait à une utilisation hors AMM.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les nouvelles données sont de nature à modifier ses appréciations précédentes :

010.1 Service Médical Rendu

► L'alpha-mannosidose est une maladie infantile génétique rare, grave, entraînant une perte progressive des capacités motrices, cognitives et auditives associant des troubles neuropsychiatriques importants. L'alpha-mannosidose altère significativement les activités de la vie quotidienne, la qualité de vie et met en jeu le pronostic vital.

► La spécialité LAMZEDE (velmanase alfa) est un médicament à visée curative.

► Compte tenu des données initiales ayant démontré une efficacité sur un critère de jugement biologique, une stabilisation de la maladie sous LAMZEDE (velmanase alfa) versus une dégradation sous placebo, des nouvelles données cliniques, non comparatives, qui suggèrent également une stabilisation et dans certains cas une amélioration et étayent le bénéfice clinique de la velmanase alfa, du profil de tolérance qui apparaît favorable, le rapport efficacité/effets indésirables de LAMZEDE (velmanase alfa) est important.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► Chez les patients avec un diagnostic confirmé d'alpha-mannosidose légère à modérée, LAMZEDE (velmanase alfa), administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse, est un traitement enzymatique substitutif de 1^{ère} intention des manifestations non neurologiques de cette maladie.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence/son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert identifié,
- de la réponse au besoin partiellement couvert identifié en raison :
 - o de l'impact de LAMZEDE (velmanase alfa) sur la morbidité malgré les limites relevées (cf rubrique 8.6 discussion), sans impact démontré sur la mortalité ou sur la qualité de vie,
 - o de l'absence de donnée d'un éventuel impact de LAMZEDE (velmanase alfa) sur l'organisation des soins, notamment en termes de consommation de soins,LAMZEDE (velmanase alfa) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LAMZEDE (velmanase alfa) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

La Commission de la Transparence a considéré que les nouvelles données disponibles ne sont pas de nature à modifier son appréciation précédente : LAMZEDE (velmanase alfa) apporte une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.

010.3 Population cible

La population cible de LAMZEDE (velmanase alfa) est inchangée, elle correspond aux patients atteints de formes légères ou modérées d'alpha-mannosidose avec des manifestations non neurologiques.

La population française de patients atteints d'alpha-mannosidose légères ou modérée susceptible de recevoir LAMZEDE (velmanase alfa) avait été estimée de l'ordre d'une trentaine de patients dans l'avis initial du 12 décembre 2018.

Selon les données d'Orphanet, la prévalence européenne de l'alpha-mannosidose est estimée à 0,1/100 000⁵.

En considérant que la population française (France métropolitaine) au 1^{er} janvier 2021 est, d'après l'INSEE¹⁵, de 67 millions d'habitants, cela conduirait à un effectif de 67 patients atteints d'alpha-mannosidose en France, dont environ la moitié relèverait d'un traitement par LAMZEDE (velmanase alfa) (avis d'expert).

Conclusion

La population cible de LAMZEDE (velmanase alfa) est inchangée par rapport à l'estimation de l'avis initial du 12 décembre 2018, elle est de l'ordre d'une trentaine de patients.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 01 décembre 2021 Date d'adoption : 15 décembre 2021 Date d'audition du laboratoire : 19 janvier 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association Benji et compagnie, Marirev, Vaincre les maladies lysosomiales (VML)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>LAMZEDE 10 mg, poudre pour solution pour perfusion</u> Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 519 6 1)
Demandeur	CHIESI
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23 mars 2018 AMM sous circonstances exceptionnelles avec demande de l'EMA de mise en place d'études post-AMM d'efficacité et de tolérance dans le cadre de registres européens de patients. Plan d'investigation pédiatrique : étude rhLAMAN08 chez au moins 3 patients âgés de 0 à 6 ans (procédure EMEA 001056-PIP02-12). Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament à prescription hospitalière ATU nominative ¹⁶ Médicament orphelin (désignation le 26/01/2005)
Code ATC	A16AB15 Autre médicament des voies digestives et du métabolisme

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

¹⁶ Sous la dénomination LAMAZYM.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
12 décembre 2018***Date d'examen par la Commission : 19 septembre 2018**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 3 octobre 2018
a fait l'objet d'une audition le 12 décembre 2018.***velmanase alfa****LAMZEDE 10 mg, poudre pour solution pour perfusion**

Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 550 519 6 1)

Laboratoire CHIESI

Code ATC	A16AB15 (autre médicament des voies digestives et du métabolisme)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Modéré dans l'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'une démonstration de la supériorité de LAMZEDE versus placebo, dans une étude randomisée, en double aveugle, uniquement sur un critère de jugement biologique, à savoir la réduction significative de la concentration sérique en oligosaccharides sur un an, dans cette maladie rare, ayant inclus un effectif de patients traités par LAMZEDE proche de la population actuellement diagnostiquée en France, - de l'hétérogénéité des manifestations cliniques et de l'absence de standardisation de l'évaluation clinique de cette maladie rendant difficile la détermination d'un critère de jugement clinique pertinent unique et commun, - des résultats observés sur différents critères de jugement cliniques suggérant une stabilisation de l'évolution de la maladie avec LAMZEDE par rapport à une dégradation observée sous placebo, - des résultats à moyen terme (2,5 ans en moyenne) d'une étude de suivi, mais sans comparaison à un groupe de patients non traités (cohorte historique), ce qui ne permet pas d'objectiver une amélioration de la maladie sous LAMZEDE, mais une stabilisation, - des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à plus long terme de ce médicament administré par perfusion hebdomadaire intraveineuse, - du besoin médical identifié dans la prise en charge thérapeutique de l'alpha-mannosidose légère à modérée, maladie génétique, rare, invalidante, d'évolution progressive, dont la prise en charge était jusqu'à présent limitée au traitement palliatif à visée symptomatique, <p>la Commission considère que LAMZEDE apporte une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.</p>
ISP	LAMZEDE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les patients avec un diagnostic confirmé d'alpha-mannosidose légère à modérée, LAMZEDE, administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse, est un traitement enzymatique substitutif de 1^{ère} intention des manifestations non neurologiques de cette maladie.</p> <p>Ce traitement substitutif, qui apparaît stabiliser l'évolution de la maladie, devrait être mis en place aux stades les plus précoces de la maladie, d'où l'importance du diagnostic le plus anticipé possible de cette maladie.</p> <p>Il est précisé que le recul actuel sur les données d'efficacité et de tolérance de LAMZEDE est limité à 2,5 ans de traitement. La durée optimale de traitement n'est actuellement pas connue.</p> <p>Un traitement par LAMZEDE ne doit pas être instauré chez un patient atteint d'alpha-mannosidose sévère, ce qui correspondrait à une utilisation hors AMM.</p>
Recommandations	<p>► Demandes de données</p> <p>La Commission souhaite avoir communication des données du registre de patients atteints l'alpha-mannosidose demandé par l'AMM, en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les caractéristiques des patients traités par LAMZEDE incluant l'âge, l'âge au moment du diagnostic, la description des manifestations cliniques, la progression et l'évolution naturelle de la maladie, - les caractéristiques du traitement par LAMZEDE incluant : la posologie administrée, la durée de traitement, les traitements administrés en association avec LAMZEDE, les motifs de l'arrêt du traitement, - les critères d'efficacité et de tolérance de LAMZEDE. <p>Ce registre doit être mis en place en coordination avec les centres de référence et de compétence de cette maladie.</p> <p>Les résultats de ce registre seront portés annuellement à la connaissance de la Commission, laquelle jugera de l'opportunité d'une réévaluation.</p> <p>Dans tous les cas, la CT réévaluera LAMZEDE dans un délai maximal de 5 ans en incluant les résultats de l'étude en cours rhLAMAN-08.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 23 mars 2018 AMM sous circonstances exceptionnelles avec demande de l'EMA de mise en place d'études post-AMM d'efficacité et de tolérance dans le cadre de registres européens de patients. Plan d'investigation pédiatrique : étude rhLAMANO8, en cours, chez au moins 3 patients âgés de 0 à 6 ans (procédure EMEA 001056-PIP02-12), date de soumission du rapport d'étude clinique : novembre 2020. (Cf. paragraphe 08.5) Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament réservé à l'usage hospitalier Médicament à prescription hospitalière ATU nominative ¹ Médicament orphelin (désignation le 26/01/2005)
Classification ATC	2018 A Voies digestives et métabolisme A16 Autres Médicaments des voies digestives et du métabolisme A16A Autres Médicaments des voies digestives et du métabolisme A16AB Enzymes A16AB15 Velmanase alpha

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité LAMZEDE 10 mg, poudre pour solution pour perfusion, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques des patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.

La velmanase alpha (LAMZEDE), produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), est une forme recombinante de l'alpha-mannosidase humaine naturellement présente dans les lysosomes. La velmanase alfa est destinée à compléter ou remplacer l'alpha-mannosidase naturelle qui catalyse la dégradation des oligosaccharides riches en mannose complexes et hybrides dans le lysosome, ce qui permet de réduire l'accumulation d'oligosaccharides riches en mannose.

Le CHMP a décidé de restreindre l'indication de l'AMM aux manifestations non neurologiques de l'alpha-mannosidose compte tenu du fait que la velmanase alpha ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et des résultats des essais cliniques concernant l'efficacité du traitement sur ces manifestations.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée. Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP. »

¹ Sous la dénomination LAMAZYM.

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'alpha-mannosidose ou l'administration d'autres traitements enzymatiques substitutifs (TES) pour les maladies de surcharge lysosomale. L'administration de LAMZEDE doit être réalisée par un professionnel de santé en mesure de prendre en charge le TES et les urgences médicales.

Posologie

La posologie recommandée est de 1 mg/kg de masse corporelle, administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse à débit contrôlé. [...]

Populations particulières

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible et aucune utilisation justifiée n'a été décrite chez les patients âgés.

Population pédiatrique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez la population pédiatrique. »

05 BESOIN MEDICAL^{2,3}

L'alpha-mannosidose est une maladie génétique rare (prévalence européenne estimée à environ 0,1/100 000 naissances vivantes), à transmission autosomique récessive, de surcharge lysosomale liée à la réduction de l'activité de l'alpha-mannosidase. Ce déficit en alpha-mannosidase lysosomale est à l'origine d'une accumulation intracellulaire toxique d'oligosaccharides riches en mannose entraînant un dysfonctionnement cellulaire et altérant le système immunitaire. Cette enzyme lysosomale étant ubiquitaire, l'accumulation d'oligosaccharides riches en mannose touche l'ensemble des cellules du corps et affecte de multiples organes. Le diagnostic est établi en mesurant l'activité de l'alpha-mannosidase acide dans les leucocytes ou dans d'autres cellules nucléées et peut être confirmé par un test génétique. L'élévation d'oligosaccharides riches en mannose dans les urines fait suspecter la maladie mais n'est pas un critère diagnostique.

Dans les formes les plus fréquentes, les nourrissons atteints ne présentent pas d'anomalie clinique à la naissance. Les premiers signes cliniques débutent généralement après quelques années, puis l'aggravation du tableau clinique est progressive. Les personnes atteintes présentent une dysmorphie faciale caractéristique de la maladie. Les principales manifestations sont une immunodéficience (se manifestant par des infections récurrentes, en particulier dans la première décennie de la vie), des anomalies squelettiques (dysostose multiple légère à modérée, scoliose et déformation du sternum), une atteinte progressive du SNC (atrophie et démyélinisation cérébrale) pouvant être associée à des troubles psychiatriques, des troubles ophtalmiques et une déficience auditive (surdité neuro-sensorielle modérée à sévère). Les manifestations neurologiques de la maladie sont principalement un retard mental (observé chez presque tous les patients et associé à un retard de langage et du développement de la motricité) et une atteinte de la fonction motrice (faiblesse musculaire, anomalies des articulations et ataxie). La variabilité phénotypique de cette maladie est élevée.

² Prévalence des maladies rares: données bibliographiques. Prévalence, incidence ou nombre publié de cas classés par ordre alphabétique des maladies. Orphanet [Internet]. Juin 2018.

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

On peut distinguer trois formes cliniques en fonction de la sévérité:

- Une forme sévère diagnostiquée à la naissance, avec anomalies squelettiques, à progression rapide aboutissant à un décès rapide (à moins de 8 ans) lié à l'atteinte du SNC ou à la myopathie.
- Une forme clinique de sévérité modérée diagnostiquée avant l'âge de 10 ans, avec anomalies squelettiques, à progression lente mais avec développement d'ataxie à l'âge de 20-30 ans. Cette forme clinique est la plus représentée.
- Une forme clinique de faible sévérité diagnostiquée après l'âge de 10 ans, sans anomalies squelettiques et à progression très lente.

A long terme, les patients atteignent un état de dépendance physique (nécessitant généralement d'un fauteuil roulant), psychologique et sociale. L'espérance de vie est variable et dépendante de la sévérité de la maladie et de l'âge de survenue des premiers signes cliniques. Les patients atteints de formes cliniques légères à modérés atteignent l'âge adulte et peuvent vivre plus de 50 ans.

Actuellement, aucun traitement de l'alpha-mannosidose n'existe. La prise en charge repose sur des soins de support multidisciplinaires et des traitements à visée symptomatique : prévention et traitement des infections, traitement otolaryngologique, utilisation éventuelle d'un appareillage auditif, aide éducative précoce, physiothérapie, chirurgie orthopédique...

Chez les patients atteints de formes sévères de la maladie, l'allogreffe de moelle osseuse peut permettre dans certains cas de stabiliser la progression de la maladie^{4,5}.

Par conséquent, il existe un besoin médical de disposer d'un médicament efficace et bien toléré dans le traitement de l'alpha-mannosidose visant à stabiliser ou retarder l'évolution de la maladie.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Il n'existe aucun autre médicament disposant d'une AMM ou recommandé dans le traitement des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux utilisés dans la prise en charge de l'alpha-mannosidose sont des soins de support multidisciplinaires incluant notamment la physiothérapie, l'utilisation d'appareillage auditif, l'aide éducative précoce, l'utilisation d'un fauteuil roulant ou encore la chirurgie orthopédique³...

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, LAMZEDE n'est commercialisé et pris en charge dans aucun pays.

⁴ Grewal SS et al. Effective treatment of alpha-mannosidosis by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Pediatr 2004, 144:569-573.

⁵ Wall DA et al. Bone marrow transplantation for the treatment of alphanmannosidosis. J Pediatr 1998, 133:282-285.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données d'efficacité et de tolérance disponibles reposent sur deux études de phase III :

- **rhLAMAN-05** : étude randomisée contrôlée versus placebo, en double aveugle ayant inclus 25 patients âgés de 6 à 35 ans pendant une durée de 1 an,
- **rhLAMAN-10** : étude non randomisée, non contrôlée, en ouvert sur 34 patients âgés de 6 à 35 ans.

08.1 Efficacité

8.1.1 rhLAMAN-05 : étude comparative versus placebo sur 52 semaines

Etude rhLAMAN-05 (non publiée)	
Type de l'étude	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, versus placebo, sur deux groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	<u>Début de l'étude</u> : 10 septembre 2012 - <u>Fin de l'étude</u> : 2 mai 2014 <u>Durée de l'étude</u> : 52 semaines (1 an)
Objectif de l'étude	Démontrer l'efficacité de LAMZEDE par rapport au placebo, en termes d'amélioration du test de montée de marches en 3 minutes (3MSCT) et de réduction de la concentration sérique moyenne en oligosaccharides après 52 semaines de traitement chez des patients âgés de 5 à 35 ans et atteints d'alpha-mannosidose.
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none">- Diagnostic d'alpha-mannosidose confirmé par une activité leucocytaire de l'alpha-mannosidase <10% de l'activité normale,- Patients âgés de 5 à 35 ans inclus lors de la phase de sélection,- Capacité physique et mentale suffisante pour coopérer lors des tests,- Patients avec une échocardiographie sans anomalie qui pourrait, selon l'investigateur, empêcher la participation à l'étude. Principaux critères de non inclusion : <ul style="list-style-type: none">- Impossibilité de confirmer le diagnostic d'alpha-mannosidose par une activité leucocytaire de l'alpha-mannosidase < 10% de l'activité normale,- Incapacité du patient à marcher sans aide,- Présence d'une anomalie chromosomique connue et de syndromes affectant le développement psychomoteur, autre que l'alpha-mannosidose,- Antécédent de transplantation de moelle osseuse,- Présence connue de toute pathologie cardiovasculaire, rénale, pulmonaire ou hépatique cliniquement significative ou de toute autre condition médicale qui pourrait, selon l'investigateur, empêcher une participation à l'étude,- Maladie psychotique, même en rémission,- Un taux d'IgE total > 800 UI/mL,
Cadre et lieu de l'étude	7 sites dans 7 pays de l'union européenne : Allemagne, Belgique, Bulgarie, Danemark, Espagne, France, Suède.
Produits étudiés et traitements concomitants	LAMZEDE ou placebo administrés par perfusion IV à la dose de 1 mg/kg une fois par semaine (7±3 jours entre chaque perfusion) pendant 12 mois. Absence de restriction dans l'utilisation de traitements concomitants. Les principaux critères justifiant l'arrêt du traitement étaient le développement d'une maladie concomitante, le développement d'anticorps IgE spécifiques dirigés contre LAMZEDE, un effet indésirable intolérable, une réaction liée à la perfusion pour laquelle une suspension du traitement et/ou un traitement prophylactique n'était pas considéré comme suffisant pour minimiser la réaction, l'avis de l'investigateur.
Co-critères de jugement principaux	- Variation entre l'inclusion et la semaine 52 de la concentration sérique moyenne en oligosaccharide sérique,

	<p>- Variation entre l'inclusion et la semaine 52 du test de montée de marches en 3 minutes 3MSCT</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement secondaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation entre l'inclusion et la semaine 52 du test de marche sur 6 minutes (6MWT), - Variation entre l'inclusion et la semaine 52 de la capacité vitale forcée en % de la valeur normale prédite (CVF%). <p>Variation entre l'inclusion et les autres visites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du test BOT-2 (score total et score par domaine) ; - du test cognitif LEITER-R (score total et score par domaine) ; - de la concentration en oligosaccharides du LCR et des biomarqueurs cérébraux (protéine Tau, neurofilament, protéine acide fibrillaire gliale) ; - des tests d'exploration pulmonaire : capacité vitale forcée (L) et (%), VEMS (L) et débit expiratoire de pointe (L/s) ; - du test d'audiométrie tonale, - des questionnaires de qualité de vie CHAQ et EQ-5D-5L.
Taille de l'échantillon	Aucune estimation méthodologiquement recevable de la taille de l'échantillon n'a été réalisée.
Méthode de randomisation	<p>Les patients ont été randomisés selon un ratio 3 :2 dans l'un des 2 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - LAMZEDE IV 1mg/kg - ou placebo
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Population d'analyse :</u> Population « Full Analysis Set » (FAS) : ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement de l'étude et pour lesquels au moins une donnée d'efficacité post-inclusion était disponible. Cette population a été la population de référence pour les analyses d'efficacité.</p> <p><u>Méthode d'analyse</u> L'analyse primaire des 2 co-critères d'efficacité principaux ainsi que des 2 critères secondaires d'efficacité a été réalisée sur la variation relative à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion. Les données ont été transformées en valeur logarithmique puis ajustées dans une analyse de covariance (modèle ANCOVA) avec comme facteur fixe le traitement et les valeurs correspondantes à l'inclusion ainsi que l'âge comme covariables continues. Les moyennes ajustées de chaque traitement, la différence moyenne ajustée entre LAMZEDE et le placebo, les intervalles de confiance à 95% (IC95%) et les p associés ont été estimés.</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été réalisées afin de tester la solidité des résultats : Le même modèle ANCOVA utilisé dans l'analyse primaire a permis d'estimer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la variation absolue entre l'inclusion et la semaine 52, - la variation relative transformée en log entre l'inclusion et la semaine 26, - la variation absolue entre l'inclusion et la semaine 26. <p>Un patient répondeur était défini par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une réduction $\geq 70\%$ de la concentration sérique en oligosaccharides, - Une augmentation $\geq 10\%$ des tests 3MSCT, 6MWT et CVF (%). <p>La proportion de patients répondeurs entre les groupes a été comparée par un test exact de Fisher.</p> <p>L'efficacité était démontrée dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lors de l'analyse intermédiaire (à 26 semaines) : une amélioration statistiquement significative des deux critères de jugement principaux : concentration sérique en oligosaccharide (risque $\alpha = 0,025$) et test 3MSCT (risque $\alpha = 0,05$), OU - A 52 semaines, une réduction statistiquement significative de la concentration moyenne sérique en oligosaccharide ($\alpha = 0,025$), associée à une tendance vers l'amélioration du test 3MSCT ainsi que de l'un des critères secondaires principaux d'efficacité, <p>Ces hypothèses utilisées pour démontrer l'efficacité incluent deux co-critères de</p>

jugement principaux et deux analyses. Les valeurs du risque alpha n'ont pas été ajustées à cette multiplicité des comparaisons statistiques.

Pour chaque co-critère principal, un modèle ANCOVA à partir des formes logarithmiques des données a été réalisé, en utilisant le traitement comme facteur fixe et la valeur à l'inclusion comme co-variable continue, entre l'inclusion et la semaine 26 et la semaine 52.

Les réponses aux questionnaires CHAQ et EQ-5D-5L ont été présentées sous formes de statistiques descriptives.

Les critères secondaires d'efficacité ont été analysés à partir de la variation relative entre l'inclusion et la semaine 26 et la semaine 52, sans hiérarchisation. Deux modèles ANCOVA ont été réalisés, avec le traitement comme facteur fixe et la valeur à l'inclusion comme covariable continue. Les mêmes modèles ont été répétés avec les variations absolues entre l'inclusion et la semaine 26 et la semaine 52. En cas de valeurs manquantes, une méthode d'imputation multiple a été réalisée avant de démarrer l'analyse.

Résultats

► Nombre et caractéristiques des patients inclus

Au total, 25 patients ont été inclus dans l'étude dont 15 dans le groupe LAMZEDE et 10 dans le groupe placebo. Tous les patients ont terminé l'étude.

Les patients étaient âgés de 6 à 35 ans. L'âge moyen était de $18,5 \pm 9,0$ ans dans le groupe LAMZEDE et de $19,7 \pm 8,9$ ans dans le groupe placebo. La majorité des patients était des hommes dans le groupe LAMZEDE (60,0%) versus 50,0% dans le groupe placebo.

La concentration sérique moyenne en oligosaccharides à l'inclusion était comparable entre les deux groupes de traitement : $6,8 \pm 1,2$ $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe LAMZEDE versus $6,6 \pm 1,9$ $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe placebo. A l'inclusion, un génotypage des mutations pathogéniques du gène MAN2B1 a été réalisé chez chaque patient afin de confirmer le déficit en alpha-mannosidase et le diagnostic d'alpha-mannosidose. Des mutations associées à la maladie ont été détectées chez les 25 patients. Tous les patients avaient une activité globale de l'alpha-mannosidase inférieure à 10%, à l'exception d'un patient dont l'activité alpha-mannosidase à l'inclusion était de 10,6% mais dont le diagnostic d'alpha-mannosidose a été confirmé biologiquement et cliniquement.

A l'inclusion, le test de montée de marches en 3 minutes (3MSCT) a rapporté un nombre moyen de marches montées de $52,9 \pm 11,2$ marches/min dans le groupe LAMZEDE et de $55,5 \pm 16,0$ marches/min dans le groupe placebo.

Au cours de l'étude, les traitements concomitants les plus fréquents ont été des anesthésiques (25 patients), des analgésiques (19 patients) et des traitements antibiotiques à usage systémique (14 patients). Les traitements administrés chez plus de 3 patients étaient des préparations nasales (10 patients), des anti-histaminiques à usage systémique (7 patients), des antiacides (6 patients), des traitements pour des affections bronchoconstrictives (5 patients) et des antitussifs et préparations en cas de rhume (3 patients). Préalablement à l'inclusion, tous les patients avaient reçu des traitements anesthésiants.

► Co-critères de jugement principaux

Variation depuis l'inclusion de la concentration sérique moyenne en oligosaccharides à 26 et à 52 semaines (analyse principale)

Après ajustement, la variation moyenne absolue de la concentration sérique en oligosaccharides a été significativement supérieure dans le groupe LAMZEDE par rapport au groupe placebo, à 26 et à 52 semaines (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Variation dans les taux d'oligosaccharides sériques (µmol/L) depuis l'inclusion

	LAMZEDE (N=15)	Placebo (N=10)
Variation absolue entre l'inclusion et la semaine 52 (µmol/L) – Co-critère de jugement principal - analyse principale		
Moyenne ajustée (IC95%)	-5,11 (-5,66, -4,56)	-1,61 (-2,28, -0,94)
Différence vs Placebo (95% CI)	-3,50 (-4,37, -2,62)	
P	p<0,001	
Variation absolue entre l'inclusion et la semaine 26 (µmol/L) – analyse intermédiaire		
Moyenne ajustée (IC95%)	-4,30 (-5,04, -3,55)	-0,47 (-1,38, 0,45)
Différence vs Placebo (95% CI)	-3,83 (-5,01, -2,65)	
P	p<0,001	

La variation relative de la concentration sérique en oligosaccharide a été significativement supérieure dans le groupe LAMZEDE par rapport au groupe placebo, avec -62,93% IC95% [-73,03, -49,06], p<0,001 à 26 semaines et -70,47% IC95% [-78,35, -52,79], p<0,001 à 52 semaines.

Variation depuis l'inclusion du test de montée de marche sur 3 minutes (3MSCT)

Après ajustement, il n'a pas été mis en évidence de différence significative de variation moyenne absolue du nombre de marches d'escalier montées par minute à 26 et 52 semaines, entre le groupe LAMZEDE et le groupe placebo (cf. tableau 2). La variation relative moyenne du nombre de marches montées par minutes, à 26 et à 52 semaines, n'a pas non plus montré de différence significative entre le groupe LAMZEDE et le groupe placebo (à 26 semaines : $\Delta = 2,96$; IC95% [-7,12 ; 14,14] ; NS et à 52 semaine : $\Delta = 3,01$; IC95% [-9,86 ; 17,72] ; NS).

Tableau 2 : Variation du nombre de marches montées par minute (Test 3MSCT) - (population FAS)

	LAMZEDE (N=15)	Placebo (N=10)
Variation absolue entre l'inclusion et la semaine 52 (marches) – analyse principale		
Moyenne ajustée (IC95%)	0,46 (-3,58, 4,50)	-2,16 (-7,12, 2,80)
Différence versus Placebo (95% CI)	2,62 (-3,81, 9,05)	
P	NS	
Variation absolue entre l'inclusion et la semaine 26 (marches) – analyse intermédiaire		
Moyenne ajustée (IC95%)	0,11 (-2,79, 3,01)	-1,86 (-5,42, 1,70)
Différence versus Placebo (95% CI)	1,97 (-2,64, 6,59)	
P	NS	

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Test de marche sur 6 minutes (6MWT) et capacité vitale forcée

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le groupe LAMZEDE et le groupe placebo sur la variation du test de marche sur 6 minutes (6MWT) et la variation de la capacité vitale forcée en pourcentage de la valeur normale prédite (CVF) entre l'inclusion et la semaine 52 :

- Variation moyenne absolue de la distance parcourue sur 6 minutes de marche à 52 semaines : +3,74 mètres dans le groupe LAMZEDE versus -3,61 mètres dans le groupe placebo ; $\Delta = 7,35$ IC95% [-30,76, 45,46], NS.
- Variation moyenne absolue de la CVF à 52 semaines : +8,20% dans le groupe LAMZEDE versus -2,30% dans le groupe placebo ; $\Delta = 5,91\%$ IC95% [-4,78, 16,60], NS.

Autres critères de jugement secondaires

Aucune variation des autres critères de jugements secondaires (notamment les paramètres de la fonction respiratoire, cognitive, auditive et de la capacité motrice) n'a montré de différence significative entre le groupe LAMZEDE et le groupe placebo (cf. tableau des résultats en annexe).

8.1.2 Analyse groupée non comparative (rhLAMAN-10)

Etude rhLAMAN-10 (non publiée)	
Type de l'étude	Etude de phase III, monocentrique internationale ⁶ , non comparative, en ouvert.
Date et durée de l'étude	Début de recrutement : 16 février 2015 - Fin de l'étude : 13 juin 2015 Durée de l'étude : 6 jours faisant suite à une perfusion.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité à long-terme de LAMZEDE, en termes d'amélioration du test de montée d'escalier en 3 minutes (3MSCT) et de réduction des concentrations sériques en oligosaccharides, chez des patients âgés de 6 à 35 ans et atteints d'alpha-mannosidose.
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Participation à l'étude de phase 1 (rhLAMAN-02) ou de phase 2a (rhLAMAN-03) ou de phase 2b (rhLAMAN-04) ou de phase 3 (rhLAMAN-05), - Les patients devaient être en cours de traitement dans le cadre du programme « AfterCare » (programme de traitement compassionnel par LAMZEDE 1mg/kg par semaine, disponible pour les patients issus des études rhLAMAN-04 et rhLAMAN-05). <p><u>Principaux critères de non inclusion :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de transplantation de moelle osseuse, - Participation à tout autre essai avec LAMZEDE, dont l'étude rhLAMAN-07 et l'étude rhLAMAN-09, - Arrêt du produit de l'étude pendant deux semaines consécutives au cours du dernier mois.
Cadre et lieu de l'étude	Hôpital universitaire de Copenhague (Danemark)
Produits étudiés	LAMZEDE a été administré une fois lors de la visite d'évaluation, par voie intraveineuse, à une dose de 1 mg/kg de poids corporel, au même dosage que les perfusions préalablement reçues au cours du programme compassionnel « AfterCare ».
Critères de jugement principaux	Variation depuis l'inclusion dans l'étude initiale de la concentration sérique moyenne en oligosaccharides, Variation depuis l'inclusion dans l'étude initiale du test de montée de marches en 3 minutes 3MSCT.
Critères de jugement secondaires d'efficacité	<p><u>Critères fonctionnels :</u> Variation depuis l'inclusion dans l'étude initiale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du test de marche sur 6 minutes (6MWT), - des tests d'exploration pulmonaire : capacité vitale forcée (L) et (%), VEMS (L) et débit expiratoire de pointe (L/s), <p>Variation entre l'inclusion dans l'étude initiale et les autres visites du test BOT-2 (score de capacité motrice, score total et score par domaine) ;</p> <p><u>Critères biochimiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation entre l'inclusion dans l'étude initiale et les autres visites de la concentration en oligosaccharides du LCR et des biomarqueurs cérébraux (protéine Tau, neurofilament, protéine acide fibrillaire gliale) ; - Variation depuis l'inclusion dans l'étude initiale des immunoglobulines sériques, <p><u>Critères cognitifs et audiométriques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation entre l'inclusion dans l'étude initiale et les autres visites du test cognitif LEITER-R (score total et score par domaine) ; - Variation entre l'inclusion dans l'étude initiale et les autres visites du test d'audiométrie tonale,

⁶ Le lieu de l'administration finale de LAMZEDE était l'hôpital universitaire de Copenhague au Danemark. Toutefois, les patients de l'étude pouvaient provenir d'au moins 8 pays de l'union européenne (Allemagne, Belgique, Espagne, France, Suède, Bulgarie, Danemark, Pologne).

	<p><u>Imagerie et spectroscopie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation depuis l'inclusion dans l'étude initiale des fonctions et structures neurologiques par IRM et SRM (imagerie et spectroscopie par résonance magnétique).
Taille de l'échantillon	Aucun calcul de taille d'échantillon n'a été réalisé. Il était prévu d'inclure 20 patients.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population d'analyse : « Full Analysis Set » (FAS) : ensemble des patients qui ont reçu la dose de traitement de l'étude et pour lesquels des données d'efficacité post-inclusion étaient disponibles. Cette population a été la population de référence pour les analyses d'efficacité.</p> <p>Méthode d'analyse :</p> <p>Les données à l'inclusion ont été définies comme les dernières données non manquantes avant la première administration de LAMZEDE dans les études rhLAMAN-02 et rhLAMAN-05. Les patients recevant un placebo au cours de rhLAMAN-05 ont débuté un traitement par LAMZEDE une fois l'étude rhLAMAN-05 terminée.</p> <p>Aucun test statistique formel n'a été réalisé et aucune hypothèse statistique n'a été faite. Les résultats des analyses sont présentés de façon descriptive. Les variations, absolues et en pourcentage, entre les valeurs de l'inclusion, de chaque visite et de la fin de l'étude ont été calculées avec des t-tests bilatéraux.</p> <p>Afin de caractériser le statut général des patients, une analyse de performance a été réalisée pour les critères suivants : oligosaccharides sériques et du liquide céphalorachidien ($\mu\text{mol/L}$), immunoglobuline sérique (g/L), test 3MSCT (marches/min), test 6MWT (% de valeur théorique), CVF (% de valeur théorique), VEF₁ (% de valeur théorique), test d'audiométrie tonale, questionnaire CHAQ (index de handicap et de douleur). Le statut du patient était catégorisé comme « Non altéré/Légèrement altéré », « Altéré » ou « Fortement altéré » selon des critères prédéfinis au protocole.</p> <p>Les valeurs manquantes n'ont pas été remplacées.</p> <p>Pour certains critères, des seuils de réponse avaient été définis :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentration sérique en oligosaccharides ($\mu\text{mol/L}$) : une variation en % $\leq -70\%$, $\leq -80\%$ et $\leq -90\%$ par rapport à la valeur à l'inclusion, - 3MSCT (marches/min), 6MWT (mètres et % de valeur théorique), CVF (% de valeur théorique et L) et VEF₁ (% de valeur théorique et L), une variation en % $\geq 0\%$, $\geq 10\%$ et $\geq 15\%$ par rapport à la valeur à l'inclusion, <p>CHAQ (Index de handicap), variation absolue $\leq -0,10$ points, $\leq -0,13$ points et $\leq -0,15$ points par rapport à la valeur à l'inclusion.</p> <p>Les données des patients inclus dans cette étude ont été regroupées avec les données des patients inclus dans les études observationnelles en cours : rhLAMAN-07 (patients français) et rhLAMAN-09.</p>

Résultats

► Nombre et caractéristiques des patients inclus

Au total, 19 patients issus du programme de traitement compassionnel « Aftercare » danois ont été inclus dans l'étude. Leurs résultats ont été regroupés avec ceux des 15 patients inclus dans les études observationnelles en cours : rhLAMAN-07 (n=7 patients français) et rhLAMAN-09 (n=8).

Sur l'effectif total des 34 patients, 9 (27%) avaient participé aux études rhLAMAN-02/03/04 et 25 (74%) à l'étude rhLAMAN-05. Un patient préalablement sélectionné dans le groupe placebo de l'étude rhLAMAN-05, a quitté le programme compassionnel « AfterCare » peu après son inclusion, et a donc été exclu de l'analyse de rhLAMAN-10.

L'analyse finale a donc porté sur un total de 33 patients. La concentration sérique moyenne en oligosaccharides à l'inclusion était de 6,90 $\mu\text{mol/L}$.

En moyenne, les patients inclus ont été exposés à LAMZEDE pendant environ 2 ans et demi (moyenne = 890,5 jours). La médiane d'exposition correspondant à la médiane de suivi est de 776 jours (soit environ 2 ans). Au moment de l'évaluation, tous les patients de l'étude avaient reçu au moins un an de traitement par LAMZEDE à la dose de 1 mg/kg.

► Critères de jugement principaux

Variation depuis l'inclusion de la concentration sérique moyenne en oligosaccharides

La variation moyenne absolue de la concentration sérique en oligosaccharides, entre l'inclusion et la dernière observation a été réduite :

- Valeur moyenne à l'inclusion : 6,90 µmol/L
 - Valeur moyenne à la dernière observation : 2,31 µmol/L
- soit $\Delta = -4,59$ µmol/L, IC95% [-5,74 ; -3,45], $p < 0,001$.

Variation depuis l'inclusion du test de montée de marches sur 3 minutes (3MSCT)

Il a été observé une augmentation du nombre de marches montées par minute entre l'inclusion (53,6 marches/minutes) et la dernière valeur observée (60,0 marches/minutes), soit $\Delta = + 6,4$ marches/minute (IC95% [2,66 ; 10,12], $p = 0,001$).

► Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaire concernant le test de marche sur 6 minutes, le score d'attention et de mémoire (évaluant la capacité cognitive), les marqueurs biochimiques neurologiques et l'imagerie et la spectroscopie n'ont pas montré d'amélioration significative entre l'inclusion et la dernière observation.

Les autres critères de jugement secondaires évalués que sont les paramètres de la fonction respiratoire, le score BOT-2 des capacités motrices, le score de visualisation et raisonnement (évaluant la capacité cognitive), ainsi que la concentration sérique en IgG ont montré des évolutions positives sous LAMZEDE entre l'inclusion et la dernière observation.

Tableau 3 : Résumé des résultats sur les critères de jugement secondaires – rhLAMAN-10

Test de marche sur 6 minutes (6MWT)	
Variation absolue (m) moyenne \pm ET (95% CI)	22,4 \pm 63,2 IC95% [-0,0, 44,8], NS
Fonction respiratoire	
- Variation de la CVF (% de la valeur prédite)	
Variation absolue (point de %) moyenne \pm ET (95% CI)	8,1 \pm 14,8 IC95% [2,4 ; 13,7], $p = 0,007$
- Variation de la CVF (en litres)	
Variation absolue moyenne \pm ET	0,578 \pm 0,704, $p < 0,001$
- Variation du volume expiratoire maximal / seconde (en litres)	
Variation absolue moyenne \pm ET (95% CI)	0,399 \pm 0,615 IC95% [0,165 ; 0,633], $p = 0,002$
- Débit expiratoire de pointe (en litres/s)	
Variation absolue moyenne \pm ET (95% CI)	1,16 \pm 1,73 IC95% [0,50 ; 1,82], $p = 0,001$
Capacités motrices	
- Score BOT-2	
Variation relative moyenne \pm ET (95% CI)	13,0 \pm 33,9 IC95% [1,0 ; 25,0], $p = 0,035$
Capacité cognitive	
- Score de visualisation et raisonnement LEITER-R	
Variation absolue moyenne \pm ET	0,26 \pm 0,64, $p = 0,023$
- Score d'attention et de mémoire LEITER-R	
Variation absolue moyenne \pm ET	0,156 \pm 1,519, NS
Concentrations sériques en IgG	
Variation absolue (g/L) moyenne \pm ET	3,05 \pm 1,56, $p < 0,001$
Marqueurs biochimiques neurologiques	
Variation de la concentration en oligosaccharides du LCR et des biomarqueurs cérébraux	Non significatif (résultats non détaillés)
Fonctions et structures neurologiques par IRM et SRM	
Variation depuis l'inclusion dans l'étude initiale des fonctions et structures neurologiques	Non renseigné

08.2 Qualité de vie

L'impact de LAMZEDE sur la qualité de vie des patients a été évalué au cours des deux études de phase III (rhLAMAN-05 et rhLAMAN-10) grâce à deux questionnaires : le questionnaire CHAQ et le questionnaire EQ-5D-5L.

Le questionnaire CHAQ permettait d'obtenir pour chaque patient :

- Le score CHAQ-DI, correspondant à l'indice d'évaluation du handicap quantifié de 0 à 3 (0 : absence d'atteinte ; 3 : atteinte très sévère);
- Le score CHAQ-VAS pain, correspondant au niveau de douleur recueillie par une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100 mm puis convertie en un score allant de 0 à 3 ;
- Le score CHAQ Etat général VAS, correspondant à l'état général quantifié de 0 à 3.

Concernant ces trois scores, une augmentation du score est associée à une détérioration du handicap, de la douleur ou de l'état général.

Le questionnaire EQ-5D-5L permettait de recueillir pour chaque patient :

- L'indice EQ-5D-5L associé à l'état des patients (mobilité, autonomie, maintien des activités habituelles, douleur, inconfort, anxiété, dépression) quantifié de 0 à 1. L'augmentation de l'indice indique l'amélioration de l'état de santé.
- Le VAS EQ-5D-5L correspondant à l'état général du patient évalué par échelle visuelle analogique graduée de 0 à 100, 100 étant le meilleur score d'état de santé possible.

8.2.1.1 Etude rhLAMAN-05

La variation entre l'inclusion et les autres visites dans les questionnaires de qualité de vie CHAQ et EQ-5D-5L figurait parmi les critères de jugement secondaires non hiérarchisés de l'étude. Les questionnaires devaient être complétés par les patients du groupe LAMZEDE et du groupe placebo à l'inclusion, à 26 et à 52 semaines. Les résultats des questionnaires ont été présentés de façon descriptive (sans analyse statistique).

Questionnaire CHAQ

Concernant le score CHAQ-DI, à la date de l'analyse, tous les patients de l'étude avaient complété le questionnaire à la fois à l'inclusion et à S52 (n=15 dans le groupe placebo et n=10 dans le groupe LAMZEDE).

Concernant le score CHAQ-VAS pain, à la date de l'analyse, 14 patients du groupe placebo et 9 patients du groupe LAMZEDE avaient complété le questionnaire à la fois à l'inclusion et à S52.

Concernant le score CHAQ Etat général VAS, 14 patients du groupe placebo et 10 patients du groupe LAMZEDE avaient complété le questionnaire à la fois à l'inclusion et à S52.

Tableau 4 : Résultats du questionnaire de qualité de vie CHAQ – Scores moyens (Ecart type)

CHAQ	Inclusion	52 semaines	Δ inclusion / 52 semaines
CHAQ-DI			
Groupe placebo	1,59 (0,64)	1,76 (0,50)	0,18 (0,36)
Groupe LAMZEDE	1,37 (0,82)	1,36 (0,76)	- 0,01 (0,32)
CHAQ-VAS pain			
Groupe placebo	0,40 (0,56)	0,50 (0,62)	0,15 (0,71)
Groupe LAMZEDE	0,84 (0,86)	0,97 (1,02)	0,19 (0,69)
CHAQ Etat général VAS			
Groupe placebo	1,02 (0,80)	1,46 (0,61)	0,44 (0,62)
Groupe LAMZEDE	1,00 (0,83)	1,46 (0,62)	0,51 (0,93)

Questionnaire EQ-5D-5L

Concernant l'index EQ-5D-5L, 14 patients du groupe placebo et 8 patients du groupe LAMZEDE avaient complété le questionnaire à la fois à l'inclusion et à S52.

Concernant le score VAS EQ-5D-5L, 14 patients du groupe placebo et 10 patients du groupe LAMZEDE avaient complété le questionnaire à la fois à l'inclusion et à S52.

Tableau 5 : Résultats du questionnaire de qualité de vie EQ-5D-5L – Scores moyens (Ecart type)

EQ-5D-5L	Inclusion	52 semaines	Δ inclusion / 52 semaines
Index EQ-5D-5L			
Groupe placebo	0,61 (0,18)	0,62 (0,15)	0,03 (0,16)
Groupe LAMZEDE	0,61 (0,19)	0,64 (0,18)	0,04 (0,09)
VAS EQ-5D-5L			
Groupe placebo	64,00 (12,87)	67,70 (16,62)	3,70 (15,71)
Groupe LAMZEDE	66,07 (20,68)	68,20 (17,34)	2,00 (17,95)

Ces résultats descriptifs issus de l'étude comparative rhLAMAN-05 n'ont pas permis de mettre en évidence d'impact de LAMZEDE sur la qualité de vie des patients.

8.2.1.2 Etude rhLAMAN-10

Parmi les critères de jugement secondaires de l'étude figurait la variation entre l'inclusion dans l'étude initiale et les autres visites des questionnaires de qualité de vie CHAQ et EQ-5D-5L.

Il n'a pas été montré de différence absolue significative des scores moyens de qualité de vie entre l'inclusion dans l'étude initiale et la dernière observation.

Cette étude non comparative n'apporte pas d'éléments plus robustes que ceux apportés par l'étude comparative rhLAMAN-05.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude rhLAMAN-05

Les 25 patients inclus ont reçu entre 48 et 55 perfusions hebdomadaires de l'un des 2 traitements de l'étude (LAMZEDE ou placebo), à la dose de 1mg/kg pendant 52 semaines.

Au total, 270 événements indésirables survenus en cours de la période de traitement ont été rapportés chez un total de 24 patients (96%).

Evénements indésirables fréquents

Les événements indésirables les plus fréquents étaient la rhinopharyngite (chez 67% des patients du groupe LAMZEDE et 70% des patients du groupe placebo), la fièvre (chez 40% des patients du groupe LAMZEDE et 50% des patients du groupe placebo) et les maux de tête (chez 33% des patients du groupe LAMZEDE et 30% des patients du groupe placebo). La classe des infections et infestations, essentiellement représentée par la rhinopharyngite, est la classe SOC qui a regroupé le plus d'événements indésirables rapportés (48 événements dans le groupe LAMZEDE touchant 86,7% des patients et 23 événements dans le groupe placebo touchant 70% des patients).

Evénements indésirables liés au traitement

Au total, 39 événements indésirables (EI) considérés comme liés au traitement de l'étude ont été rapportés (30 EI survenus chez 7 patients (47%) du groupe LAMZEDE et 9 EI survenus chez 5 patients (50%) du groupe placebo).

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés étaient les frissons (7 événements chez 1 patient du groupe LAMZEDE), les épistaxis (4 événements chez 1 patient du groupe LAMZEDE),

la fièvre (3 événements survenus chez 1 patient du groupe LAMZEDE et 2 événements survenus chez 2 patients du groupe placebo) et l'œdème des paupières (3 événements survenus chez 1 patient du groupe LAMZEDE).

Les 39 EI liés au traitement étaient de sévérité légère à modérée.

Événements indésirables graves (EIG)

Cinq EIG ont été rapportés au cours de l'étude, survenus chez 5 patients (33%) du groupe LAMZEDE. Un EIG, d'intensité modérée, a été considéré comme lié à LAMZEDE : il s'agissait d'un cas d'insuffisance rénale aiguë. Le traitement a été interrompu temporairement. L'événement a été résolu dans un délai de 3 mois et le patient a pu poursuivre l'étude. Il a été noté qu'un traitement concomitant au long court par de fortes doses d'ibuprofène reçu par le patient pouvait avoir contribué à la survenue de l'évènement.

Les quatre autres EIG, qui n'ont pas été considérés comme liés au traitement de l'étude, étaient une septicémie d'intensité sévère, un œdème de la cheville d'intensité modéré, une déformation du genou d'intensité légère et un syndrome de Sjögren d'intensité modérée.

Hypersensibilité

Cinq EI d'hypersensibilité qui ont concernés 2 patients (13%) ont été rapportés uniquement dans le groupe LAMZEDE, dont 1 a été considéré comme lié au traitement de l'étude.

Immunogénicité

Au total, 8 patients ont présenté un dosage positif en anticorps anti-velmanase alfa (patients ADA positifs) : 4 dans chaque groupe de traitement. Cependant un patient présentait des anticorps anti-velmanase alfa à l'inclusion alors que ce dernier n'avait alors pas encore été en contact avec LAMZEDE, suggérant un résultat faux positif.

Sur le plan clinique, un seul patient présentant des anticorps anti-velmanase alfa a déclaré une réaction liée à la perfusion.

8.3.1.2 Etude rhLAMAN-10

Pour rappel, l'analyse groupée réalisée à l'issu de l'étude rhLAMAN-10 regroupe les données de :

- 18 patients issus du programme « Aftercare » ainsi que de
- 15 patients issus des études observationnelles rh-LAMAN-07 et rhLAMAN-09.

La collecte des données de tolérance du programme « Aftercare » n'a pas été réalisée, ce qui induit une sous-estimation de la survenue des EI.

Les 33 patients inclus dans l'analyse finale ont été exposés au moins 12 mois à LAMZEDE. La durée d'exposition moyenne à LAMZEDE, depuis la première administration était d'environ 2 ans et demi (29,3 mois) et la médiane d'exposition correspondant à la médiane de suivi était de 776 jours (soit environ 2 ans).

Au total, 546 événements indésirables survenus en cours de la période de traitement ont été rapportés chez un total de 29 patients (87,9%).

Événements indésirables fréquents

Les événements les plus fréquemment rapportés étaient les rhinopharyngites (chez 70% des patients), les maux de tête (39%), la fièvre (33%) ainsi que les vomissements (30%), la diarrhée (27%) et la toux (27%).

La classe SOC la plus représentée a été celle des infections et infestations (141 événements chez 24 patients).

Événements indésirables liés au traitement

Au total, 84 événements indésirables considérés comme liés au traitement de l'étude ont été rapportés et concernaient 17 (52%) patients. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (5 événements survenus chez 4 patients), la fièvre (7 événements survenus chez 4 patients) et la prise de poids (7 événements survenus chez 6 patients).

Événements indésirables graves (EIG)

Quatorze EIG ont été rapportés au cours de l'étude, survenus chez 12 patients (36%).

Deux EIG, d'intensité modérée et sévère, ont été considérés comme liés au LAMZEDE. Il s'agissait d'un cas de perte de conscience et d'un cas d'insuffisance rénale aiguë. Ces événements ont été résolus à la fin de l'étude. Le cas d'insuffisance rénale aiguë est celui qui a été rapporté lors de l'étude rhLAMAN-05. Le patient ayant eu une perte de conscience a repris conscience au bout de quelques secondes et a continué le traitement de l'étude.

Les douze autres EIG étaient une malabsorption au site d'injection, deux infections liées au dispositif, une infection oculaire, une septicémie, une blessure craniocérébrale, une arthrite, un gonflement articulaire, une déformation du genou, un syndrome de Sjögren, une somnolence et une syncope.

Hypersensibilité

Au total, 9 EI d'hypersensibilité qui ont concernés 4 patients (12%) ont été rapportés, dont 3 qui ont été considérés comme liés au traitement de l'étude.

Immunogénicité

Sur la période du suivi de l'étude, 10 patients (30%) ont présenté un dosage positif en anticorps anti-velmanase alfa (ADA positifs). Cependant, deux patients étaient ADA positifs avant de recevoir LAMZEDE puis ADA négatifs après introduction du traitement. Les deux patients qui ont présenté des titres en anticorps les plus élevés ont déclaré un épisode de réaction liée à la perfusion.

Réactions liées à la perfusion (RLP)

Des réactions liées à la transfusion ont été rapportées chez 3 patients (19 événements dont 14 chez un seul patient). L'ensemble de ces réactions étaient d'intensité légère à modérée et ont été résolus.

8.3.2 Données issues du RCP

« Les effets indésirables observés le plus fréquemment ont été la prise de poids (18 %), les réactions liées à la perfusion (9 %), la diarrhée (12 %), les céphalées (9 %), l'arthralgie (9 %), l'augmentation de l'appétit (6 %) et les douleurs dans les extrémités (6 %).

Tous ces effets indésirables étaient non graves. Les réactions liées à la perfusion comprenaient une hypersensibilité chez 3 patients et une réaction anaphylactoïde chez 1 patient. Ces réactions étaient non graves et d'intensité légère à modérée.

Au total, 2 effets indésirables graves (perte de conscience chez 1 patient et insuffisance rénale aiguë chez 1 patient) ont été observés. Dans les deux cas, les patients se sont rétablis sans séquelles. »

Les informations ci-dessous concernent des événements d'intérêt particulier et sont extraits de la rubrique « Mises en gardes et précautions d'emploi » du RCP.

« Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées chez des patients au cours des études cliniques. Une assistance médicale appropriée doit être rapidement accessible lors de l'administration de la velmanase alfa. [...]

Réaction liée à la perfusion

L'administration de velmanase alfa peut conduire à une RLP, notamment une réaction anaphylactoïde. Les RLP observées lors des études cliniques menées avec la velmanase alfa étaient caractérisées par une apparition rapide des symptômes et ont été de sévérité légère à modérée. [...]

Immunogénicité

[...]

Il existe un risque d'immunogénicité. Au cours des études cliniques, sur toute la durée du traitement, 8 patients sur 33 (24 %) ont développé des anticorps de la classe des IgG dirigés

contre la velmanase alfa. Aucune corrélation claire n'a été observée entre les titres d'anticorps (taux d'anticorps IgG anti-velmanase alfa) et la réduction de l'efficacité ou la survenue d'une anaphylaxie ou d'autres réactions d'hypersensibilité.

Il n'a pas été démontré d'effet sur l'efficacité ou la sécurité clinique lié au développement d'anticorps. »

En ce qui concerne la population pédiatrique, le RCP mentionne que « le profil de sécurité de la velmanase alfa observé chez les enfants et les adolescents lors des études cliniques était similaire à celui observé chez les patients adultes. » Il est également rappelé la proportion importante des patients âgés de 6 à 17 ans dans les études cliniques (environ 58% des patients inclus).

8.3.3 Données issues du plan de gestion des risques

Le plan de gestion des risques mentionne les risques identifiés importants et potentiels ainsi que les informations de sécurité manquantes, présentés ci-dessous.

Tableau 6: Résumé des risques identifiés et des informations importantes de sécurité manquantes

Risques importants identifiés	- Réactions liées à la perfusion ; - Immunogénicité ; - Hypersensibilité.
Risques potentiels identifiés	- Perte de conscience ; - Insuffisance rénale aiguë ; - Erreurs médicamenteuses.
Informations importantes manquantes	- Tolérance chez les patients âgés de moins de 6 ans ; - Tolérance à long terme ; - Tolérance chez les patients non-caucasiens ; - Tolérance chez la femme enceinte et chez la femme allaitante ; - Tolérance chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique ; - Tolérance chez les patients incapables de se soumettre à un test physique d'endurance ; - Administration par perfusion à domicile.

L'ensemble de ces risques identifiés fait l'objet de mesures de minimisation, notamment la surveillance des événements par la mise en place d'un registre de patients européens post-AMM (étude PASS).

08.4 Données d'utilisation/de prescription

Huit patients sont traités dans le cadre d'ATU nominatives depuis près de 2 ans. Le laboratoire n'a pas fourni de donnée clinique sur leur suivi.

08.5 Résumé & discussion

Efficacité

Les données d'efficacité de LAMZEDE, traitement enzymatique substitutif indiqué dans les manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée, reposent sur deux études de phase III :

- l'étude rhLAMAN-05 randomisée, contrôlée ayant comparé l'efficacité de LAMZEDE au placebo sur l'amélioration du test de montée de marches sur 3 minutes (3MSCT) et la réduction de la concentration sérique moyenne en oligosaccharides après 52 semaines de traitement,
- l'étude de suivi interventionnelle rhLAMAN-10 non comparative, en ouvert qui est une analyse groupée de différentes études.

Dans l'étude comparative rhLAMAN-05, les patients ont reçu LAMZEDE par perfusion IV à la dose de 1mg/kg une fois par semaine ou le placebo sur une durée de 52 semaines.

L'efficacité définie dans le protocole reposait sur les critères suivants :

- Lors de l'analyse intermédiaire (à 26 semaines), une amélioration statistiquement significative des deux critères de jugement principaux: concentration sérique en oligosaccharide (risque $\alpha = 0,025$) et test 3MSCT (risque $\alpha = 0,05$),
OU
- A 52 semaines, une réduction statistiquement significative de la concentration moyenne sérique en oligosaccharide ($\alpha = 0,025$), associée à une tendance vers l'amélioration du test 3MSCT ainsi que de l'un des critères secondaires principaux d'efficacité.

L'étude a randomisé 25 patients âgés de 6 à 35 ans, atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée : 15 dans le groupe LAMZEDE et 10 dans le groupe placebo. Les patients inclus étaient peu sévères car tous capables de marcher de manière autonome à l'inclusion.

A 26 semaines, lors de l'analyse intermédiaire, la concentration sérique moyenne en oligosaccharides a diminué en moyenne de $-4,3 \mu\text{mol/L}$ dans le groupe LAMZEDE et de $-0,47 \mu\text{mol/L}$ dans le groupe placebo, soit une différence significative de $-3,83 \mu\text{mol/L}$ (IC95% $[-5,01 ; -2,65]$; $p < 0,001$) entre les deux groupes. Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le test 3MSCT ($+0,11$ marches dans le groupe LAMZEDE et $-1,86$ marches dans le groupe placebo, soit une différence de $1,97$; IC95% $[-2,64 ; 6,59]$; NS).

A 52 semaines, lors de l'analyse principale, la concentration sérique moyenne en oligosaccharides a diminué en moyenne de $-5,11 \mu\text{mol/L}$ dans le groupe LAMZEDE et de $-1,61 \mu\text{mol/L}$ dans le groupe placebo, soit une différence significative de $-3,50 \mu\text{mol/L}$ (IC95% $[-4,37 ; -2,62]$; $p < 0,001$) entre les deux groupes. Le nombre de marches montées a augmenté en moyenne de $+0,46$ marche dans le groupe LAMZEDE et a diminué de $-2,16$ marches dans le groupe placebo, sans mise en évidence de différence significative entre les deux groupes ($\Delta = 2,62$; IC95% $[-3,81 ; 9,05]$; NS).

Les résultats des critères de jugements secondaires non hiérarchisés, comportant notamment un test de montée de marches sur 6 minutes, un test de la fonction respiratoire, cognitive et auditive, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre le groupe LAMZEDE et le groupe placebo.

Les résultats descriptifs des deux questionnaires de qualité de vie complétés par les patients à 26 semaines et à 52 semaines n'ont pas mis en évidence d'impact du LAMZEDE sur la qualité de vie des patients (notamment le niveau de handicap, la douleur et l'état de santé général).

L'étude rhLAMAN-10, non comparative, a regroupé les données de 18 patients issus du programme de traitement compassionnel danois et de 15 patients inclus dans les études observationnelles rhLAMA-07 et rhLAMAN-09. En moyenne, les patients avaient été exposés à LAMZEDE pendant environ 2 ans et demi. Entre l'inclusion et la dernière observation, la variation moyenne absolue de la concentration sérique en oligosaccharides a été significativement réduite ($\Delta = -4,59 \mu\text{mol/L}$, IC95% $[-5,74 ; -3,45]$, $p < 0,001$). Une augmentation statistiquement significative du nombre de marches montées sur 3 minutes a été observée entre l'inclusion et la dernière observation ($\Delta = +6,4$ marches/minute; IC95% $[2,66 ; 10,12]$, $p = 0,001$).

Tolérance

Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours des études cliniques de phase III ont été les rhinopharyngites (chez 67% des patients de l'étude rhLAMAN-05 et 70 % des patients de l'étude rhLAMAN-10), la fièvre (chez 40 % des patients de l'étude rhLAMAN-05 et 33% des patients de l'étude rhLAMAN-10) et les céphalées (chez 33 % des patients de l'étude rhLAMAN-05 et 39 % des patients de l'étude rhLAMAN-10).

Deux événements indésirables graves considérés comme liés au traitement de l'étude ont été rapportés : un cas d'insuffisance rénale aiguë et un cas de perte de conscience. Après résolution, les patients ont pu continuer le traitement de l'étude.

Le RCP mentionne que les réactions liées à la perfusion ont concerné 9% des patients au cours des essais cliniques et étaient toutes de sévérité légère à modérée. Ces réactions ont parfois été associées à la présence d'anticorps anti velmanase-alfa mais aucune corrélation entre le taux d'anticorps et la survenue de réactions indésirables n'a été clairement observée. Des réactions

d'hypersensibilité ont été rapportées chez environ 12,5 % des patients sous LAMZEDE au cours des 2 études cliniques de phase III.

Discussion

La Commission souligne la qualité méthodologique de l'étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo, comparateur justifié en l'absence de traitement disponible de cette maladie rare.

Les résultats de cette étude sur 1 an ayant inclus un total de 25 patients, dont 15 patients traités par LAMZEDE (soit un effectif proche de la population actuellement diagnostiquée en France (cf paragraphe 011.3 Population cible) mettent en évidence :

- une efficacité sur un critère de jugement biologique, à savoir la réduction significative de la concentration sérique en oligosaccharides avec LAMZEDE par rapport au placebo,
- sans mise en évidence de différence statistiquement significative sur le 3MSCT après 1 an de traitement, ni sur la capacité de marche, l'état respiratoire, cognitif, ou des variables audiométriques (critères de jugement secondaires). Toutefois, les résultats observés dans le groupe LAMZEDE suggèrent une moindre progression de la maladie par rapport au groupe placebo,
- en tout état de cause, l'hétérogénéité des manifestations cliniques et l'absence de standardisation de l'évaluation clinique de cette maladie rendaient difficile la détermination d'un critère clinique pertinent unique et commun.

L'étude rhLAMAN-10 bénéficie d'un recul plus important (2 ans et demi en moyenne), mais la Commission regrette l'absence de comparaison à un groupe de patients non traités (cohorte historique) qui aurait permis l'interprétation des résultats au regard de la prise en charge actuelle.

Certains tests cliniques montrent une amélioration entre la 1^{ère} et la dernière mesure (notamment le test de montée de marches sur 3 minutes). L'absence de groupe comparateur gêne l'interprétation de certains paramètres susceptibles d'évoluer de manière positive avec le développement psychomoteur du patient (par exemple les tests 6MWT et 3MSCT). L'étude ne permet pas d'affirmer si les fluctuations des critères évalués sont physiologiques ou liées au traitement.

Par ailleurs, les soins de support sont susceptibles d'améliorer certains paramètres tels que la douleur ou la marche sans que l'étude ne permette de déterminer leur influence sur les résultats constatés. Ainsi, si les résultats observés avec un recul plus important ne permettent pas d'affirmer une amélioration de la maladie, ils en suggèrent une stabilisation.

Le profil de tolérance de LAMZEDE est caractérisé par des infections, des réactions liées à la perfusion, des réactions d'hypersensibilité et une immunogénicité. Ces trois derniers sont des risques importants identifiés et font l'objet de mesures de minimisation du risque.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact de LAMZEDE sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. L'impact sur la morbidité a été observé en termes de stabilisation de la maladie dans le groupe LAMZEDE versus une dégradation dans le groupe placebo. Compte tenu de son mode d'administration, un impact sur l'organisation des soins peut être attendu, mais on ne dispose d'aucune donnée permettant de l'évaluer. En conséquence, LAMZEDE apporte une réponse partielle au besoin de santé médical non couvert identifié.

08.6 Programme d'études

▸ Etudes à l'initiative du laboratoire

Tableau 7 : Etudes cliniques de suivi à long terme en cours

Etude	Méthodologie
rhLAMAN-07	- Non contrôlée, ouverte. Suivi des patients français issus des études rhLAMAN-04 et rhLAMAN-05. Durée : 3 ans ou jusqu'à commercialisation. Evaluation annuelle.
rhLAMAN-09	- Non contrôlée, ouverte. - Patients polonais et norvégiens issus de rhLAMAN-04 et rhLAMAN-05 ; Durée : 3 ans ou jusqu'à commercialisation. Evaluation annuelle.

▸ Etudes requises par le CHMP

Une AMM « sous circonstances exceptionnelles » ayant été délivrée, le titulaire de l'AMM doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Tableau 8 : Mesures requises par le CHMP

Mesures requises	Echéance
Afin d'obtenir des données à long terme sur l'efficacité et la sécurité du traitement par LAMZEDE et de caractériser la population atteinte d'alpha-mannosidose dans son ensemble, notamment la variabilité des manifestations cliniques, ainsi que la progression et l'évolution naturelle de la maladie, il est demandé au titulaire de l'AMM de soumettre les résultats d'une étude basée sur une source de données adéquate issue d'un registre des patients atteints d'alpha-mannosidose .	Rapports annuels à soumettre dans le cadre de la réévaluation annuelle.
Étude pédiatrique rhLAMAN-08 : étude multicentrique de phase II, menée en ouvert sur 24 mois afin d'étudier la sécurité et l'efficacité du traitement répété par la velmanase alfa (alpha-mannosidase humaine recombinante) chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans atteints d'alpha-mannosidose.	Rapport final de l'étude : novembre 2020

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les objectifs du traitement des patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée sont d'améliorer leur état de santé et leur qualité de vie en diminuant les symptômes invalidants et de prévenir les complications, notamment infectieuses. La prise en charge thérapeutique repose uniquement sur des traitements symptomatiques. Cette prise en charge symptomatique peut faire notamment appel à un traitement otolaryngologique, à la kinésithérapie, à la chirurgie orthopédique, à l'utilisation d'appareillage auditif ou encore à une aide éducative précoce³.

Place de LAMZEDE dans la stratégie thérapeutique

Chez les patients avec un diagnostic confirmé d'alpha-mannosidose légère à modérée, LAMZEDE, administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse, est un traitement enzymatique substitutif de 1^{ère} intention des manifestations non neurologiques de cette maladie. Ce traitement substitutif, qui stabilise l'évolution de la maladie, devrait être mis en place aux stades les plus précoces de la maladie, d'où l'importance du diagnostic le plus anticipé possible de cette maladie. Il est précisé que le recul actuel sur les données d'efficacité et de tolérance de LAMZEDE est limité à 2,5 ans de traitement. La durée optimale de traitement n'est actuellement pas connue. Un traitement par LAMZEDE ne doit pas être instauré chez un patient atteint d'alpha-mannosidose sévère, ce qui correspondrait à une utilisation hors AMM.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'alpha-mannosidose est une maladie infantile génétique rare, grave, entraînant une perte progressive des capacités motrices, cognitives et auditives associant des troubles neuropsychiatriques importants. L'alpha-mannosidose altère significativement les activités de la vie quotidienne, la qualité de vie et met en jeu le pronostic vital.

► LAMZEDE est un traitement substitutif à visée curative.

► Compte tenu de la démonstration d'une efficacité sur un critère de jugement biologique, d'une stabilisation de la maladie sous LAMZEDE versus une dégradation sous placebo, de son profil de tolérance connu uniquement à moyen terme (2,5 ans) et des contraintes liées à son mode d'administration, le rapport efficacité/effets indésirables de LAMZEDE est modéré.

► Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

► LAMZEDE est un traitement de 1^{ère} intention des manifestations non neurologiques de l'alpha-mannosidose légère à modérée (cf. paragraphe 010).

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa rareté,
- du besoin médical non couvert identifié, compte tenu de l'absence de traitement médicamenteux disponible dans cette maladie,
- de la réponse partielle au besoin médical non couvert identifié démontrée sur un critère biologique, avec l'observation d'une stabilisation de la maladie,
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, ce qui est regrettable,
- de l'absence de donnée fournie sur le potentiel impact de LAMZEDE sur l'organisation des soins,

LAMZEDE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LAMZEDE est modéré pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une démonstration de la supériorité de LAMZEDE versus placebo, dans une étude randomisée, en double aveugle, uniquement sur un critère de jugement biologique, à savoir la réduction significative de la concentration sérique en oligosaccharides sur un an, dans cette maladie rare, ayant inclus un effectif de patients traités par LAMZEDE proche de la population actuellement diagnostiquée en France,
- de l'hétérogénéité des manifestations cliniques et de l'absence de standardisation de l'évaluation clinique de cette maladie rendant difficile la détermination d'un critère de jugement clinique pertinent unique et commun,
- des résultats observés sur différents critères de jugement cliniques suggérant une stabilisation de l'évolution de la maladie avec LAMZEDE par rapport à une dégradation observée sous placebo,
- des résultats à moyen terme (2,5 ans en moyenne) d'une étude de suivi, mais sans comparaison à un groupe de patients non traités (cohorte historique), ce qui ne

permet pas d'objectiver une amélioration de la maladie sous LAMZEDE, mais une stabilisation,

- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à plus long terme de ce médicament administré par perfusion hebdomadaire intraveineuse,
- du besoin médical identifié dans la prise en charge thérapeutique de l'alpha-mannosidose légère à modérée, maladie génétique, rare, invalidante, d'évolution progressive, dont la prise en charge était jusqu'à présent limitée au traitement palliatif à visée symptomatique,

la Commission considère que LAMZEDE apporte une amélioration du service médical mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.

010.3 Population cible

La population cible de LAMZEDE correspond aux patients atteints de formes légères ou modérées d'alpha-mannosidose et présentant des manifestations non neurologiques.

Selon les données d'Orphanet, la prévalence européenne de l'alpha-mannosidose est estimée à 0,1/100 000².

Sur la base de la population française au 1^{er} janvier 2018 de 67 millions d'habitants (France métropolitaine - source INSEE), cela conduit à un effectif de 67 patients atteints d'alpha-mannosidose en France, dont environ la moitié relèverait d'un traitement par LAMZEDE (avis d'expert). A titre informatif, la population actuellement diagnostiquée en France serait de 20 patients (avis d'expert) et 8 patients sont traités dans le cadre d'ATU nominatives depuis près de 2 ans.

Estimation

La population française de patients atteints d'alpha-mannosidose légères ou modérée susceptible de recevoir LAMZEDE serait de l'ordre d'une trentaine de patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

► Demandes de données

La Commission souhaite avoir communication des données du registre de patients atteints l'alpha-mannosidose demandé par l'AMM, en particulier :

- les caractéristiques des patients traités par LAMZEDE incluant l'âge, l'âge au moment du diagnostic, la description des manifestations cliniques, la progression et l'évolution naturelle de la maladie,
- les caractéristiques du traitement par LAMZEDE incluant : la posologie administrée, la durée de traitement, les traitements administrés en association avec LAMZEDE, les motifs de l'arrêt du traitement,
- les critères d'efficacité et de tolérance de LAMZEDE.

Ce registre doit être mis en place en coordination avec les centres de référence et de compétence de cette maladie.

Les résultats de ce registre seront portés annuellement à la connaissance de la Commission, laquelle jugera de l'opportunité d'une réévaluation.

Dans tous les cas, la CT réévaluera LAMZEDE dans un délai maximal de 5 ans en incluant les résultats de l'étude en cours rhLAMAN-08.

Résultats sur les autres critères secondaires – Etude rhLAMAN-05

	LAMZEDE® (N=15)	Placebo (N=10)
Paramètres de la fonction respiratoire*		
Variation de la CVF (L) à 52 semaines par rapport la valeur d'inclusion		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	17,43 (7,31 ; 28,51)	4,66 (7,53 ; 18,46)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	12,21 (4,13 ; 31,32)	
Valeur de p	0,151	
Variation de la VEMS (% de la valeur prédictive) à 52 semaines par rapport la valeur d'inclusion		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	8,56 (3,17 ; 14,25)	6,23 (0,46 ; 12,34)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	2,19 (5,15 ; 10,11)	
Valeur de p	0,569	
Variation de la VEMS (L) à 52 semaines par rapport la valeur d'inclusion		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	15,38 (9,03 ; 22,09)	10,60 (3,98 ; 17,64)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	4,32 (4,25 ; 13,66)	
Valeur de p	0,334	
Variation du débit expiratoire de pointe à 52 semaines par rapport la valeur d'inclusion (L/s)		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	20,86 (10,13 ; 32,64)	17,61 (5,45 ; 31,16)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	2,77 (10,88 ; 18,51)	
Valeur de p	0,707	
Critère secondaire BOT-2*		
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion du score total (points)		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	9,99 (3,89 ; 16,45)	3,73 (3,39 ; 11,37)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	6,04 (3,21 ; 16,17)	
Valeur de p	0,208	
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion de la vitesse de déplacement et de l'agilité (points)		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	0,80 (19,76 ; 26,63)	5,76 (22,63 ; 44,55)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	4,69 (35,32 ; 40,46)	
Valeur de p	0,808	
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion de a coordination corporelle (points)		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	5,78 (14,38 ; 30,68)	6,39 (28,59 ; 22,71)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	13,00 (19,84 ; 59,30)	
Valeur de p	0,485	
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion du contrôle manuel fin (points)		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	14,15 (6,45 ; 22,40)	5,51 (3,98 ; 15,95)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	8,18 (3,79 ; 21,65)	
Valeur de p	0,189	
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion de la coordination (points)		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	18,66 (4,85 ; 34,29)	13,66 (3,08 ; 33,29)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	4,40 (14,66 ; 27,72)	
Valeur de p	0,675	
Critère secondaire du test de Leiter-R*		
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion en équivalence d'âge pour la visualisation et le raisonnement (années)		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	4,18 (0,93 ; 9,56)	3,89 (2,33 ; 10,51)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	0,28 (7,43 ; 8,62)	
Valeur de p	0,943	
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion en équivalence d'âge pour l'attention et la mémoire(années)		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	2,10 (6,61 ; 11,62)	4,64 (6,20 ; 16,74)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	2,43 (15,33 ; 12,43)	
Valeur de p	0,722	
Critères secondaires des concentrations dans le LCR*		
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion de la concentration en oligosaccharides dans le liquide céphalorachidien (µmol/L)		

Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	5,22 (9,93 ; 0,26)	4,80 (10,58 ; 1,36)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	0,44 (8,24 ; 8,01)	
Valeur de p	0,911	
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion de la concentration en protéine Tau (ng/L)		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	5,59 (13,03 ; 2,48)	12,18 (20,61 ; 2,85)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	7,50 (5,72 ; 22,57)	
Valeur de p	0,265	
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion en protéine NFLp (ng/L)		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	4,64 (18,56 ; 11,65)	1,72 (19,01 ; 19,25)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	2,97 (24,47 ; 24,64)	
Valeur de p	0,805	
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion en GFAP (ng/L)		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	46,22 (18,44 ; 80,52)	35,16 (4,35 ; 75,07)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	8,18 (22,67 ; 51,34)	
Valeur de p	0,631	
Critères de mesures des paramètres audiométriques*		
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion de la conduction osseuse du son dans la meilleur oreille		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	6,31 (0,16 ; 12,83)	1,94 (8,62 ; 5,24)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	8,40 (1,17 ; 18,90)	
Valeur de p	0,087	
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion de la conduction du son dans l'air de l'oreille gauche		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	3,44 (3,70 ; 11,10)	0,34 (8,10 ; 9,56)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	3,09 (8,05 ; 15,57)	
Valeur de p	0,586	
Variation à 52 semaines par rapport à la valeur d'inclusion de la conduction du son dans l'air de l'oreille droite		
Variation relative moyenne ajustée, % (IC95%)	4,42 (4,47 ; 14,12)	5,20 (15,01 ; 5,74)
Variation relative moyenne ajustée intergroupe, % (IC95%)	10,15 (4,42 ; 26,93)	
Valeur de p	0,171	