

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

LAMZEDE (velmanase alpha), enzyme

Intérêt clinique modéré dans les manifestations non neurologiques de l'alpha-mannosidose légère à modérée et progrès thérapeutique mineur en termes de stabilisation de la maladie.

L'essentiel

- ▶ LAMZEDE a l'AMM dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques des patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.
- ▶ Son efficacité est supérieure à celle du placebo sur un critère de jugement biologique, à savoir la réduction de la concentration sérique en oligosaccharides après un an de traitement.
- ▶ Les résultats sur différents critères de jugement cliniques suggèrent une stabilisation de l'évolution de la maladie avec LAMZEDE par rapport à une dégradation observée sous placebo.
- ▶ Des incertitudes subsistent sur l'efficacité et la tolérance à long terme de ce médicament administré par perfusion hebdomadaire intraveineuse.

Stratégie thérapeutique

- L'alpha-mannosidose est une maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive, liée à une réduction de l'activité de l'alpha-mannosidase, enzyme lysosomale, à l'origine d'une accumulation intracellulaire toxique d'oligosaccharides riches en mannose entraînant un dysfonctionnement cellulaire et altérant le système immunitaire. 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 sur des traitements symptomatiques, tels qu'un traitement otolaryngologique, une kinésithérapie, la chirurgie orthopédique, un appareillage auditif ou encore une aide éducative précoce.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
LAMZEDE, administré une fois par semaine en perfusion intraveineuse, est un traitement enzymatique substitutif de 1^{ère} intention qui semble stabiliser l'évolution de la maladie et devrait être mis en place aux stades les plus initiaux de la maladie, d'où l'importance du diagnostic le plus précoce possible. Le recul actuel est limité à 2,5 ans de traitement par LAMZEDE. Sa durée optimale 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.

Données cliniques

- Une 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. Ces patients étaient peu sévèrement atteints car tous capables de marcher de manière autonome à l'inclusion.
À 52 semaines, lors de l'analyse principale, la concentration sérique moyenne en oligosaccharides a diminué en moyenne de -5,11 µmol/L dans le groupe LAMZEDE et de -1,61 µmol/L dans le groupe placebo, soit une différence significative de -3,50 µmol/L (IC95% [-4,37 ; -2,62] ; p<0,001) entre les deux groupes. Le nombre de marches montées test de montée des marches de 3 mn 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. 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 sur le niveau de handicap, la douleur et l'état de santé général.

- Une étude non comparative a regroupé les données de 18 patients traités dans le cadre d'un programme de traitement compassionnel et de 15 patients inclus dans 2 études observationnelles, avec une exposition à LAMZEDE en moyenne de 2,5 ans. Entre l'inclusion et la dernière observation, la variation moyenne absolue de la concentration sérique en oligosaccharides a été significativement réduite (différence de $-4,59 \mu\text{mol/L}$, 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 (différence de $+6,4$ marches/minute ; IC95% $[2,66 ; 10,12]$, $p = 0,001$).
- Les événements indésirables les plus fréquents survenus au cours des études cliniques de phase III ont été les rhinopharyngites, la fièvre et les céphalées. Deux événements indésirables graves considérés comme liés au traitement de l'étude ont été 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. 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 établie. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez environ 12,5 % des patients sous LAMZEDE au cours des 2 études cliniques de phase III.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par LAMZEDE est modéré.
- LAMZEDE apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 12 décembre 2018 (CT-16972) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »