

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'issue 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 rh-LAMAN-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	