

INDICATION AMM

- Traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques chez les patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.

AMM européenne	■ 23/03/2018 (sous circonstances exceptionnelles)
Avis de la transparence	■ 12/12/2018 ; 19/01/2022 (réévaluation)
Agrément aux collectivités	■ JO 13/11/2019
Liste en sus	■ JO 04/01/2023

SMR modéré, ASMR IV (modérée).

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.

Pertinence scientifique :

Les données d'efficacité de LAMZEDE, reposent sur deux études de phase III :

- l'étude [rhLAMAN-05](#) randomisée, contrôlée ayant comparé l'efficacité de LAMZEDE (perfusion IV à la dose de 1mg/kg une fois par semaine ; n=15) au placebo (n=10). 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 chez 25 patients âgés de 6 à 35 ans, atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée (répartition des patients : 15 dans le groupe LAMZEDE et 10 dans le groupe placebo). A 26 semaines, lors de l'analyse intermédiaire, la concentration sérique moyenne en oligosaccharides a diminué en moyenne de -4,3 µmol/L dans le groupe LAMZEDE et de -0,47 µmol/L dans le groupe placebo, soit une différence significative de -3,83 µmol/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 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)
- l'étude de suivi interventionnelle [rhLAMAN-10](#) non comparative, en ouvert qui est une analyse groupée de différentes études (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 ($\Delta = -4,59$ µmol/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).

Références bibliographiques

[Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, Dali CI, De Meirleir L, Gil-Campos M, Heron B, Geraci S, Ardigo D, Cattaneo F, Fogh J, Van den Hout JMH, Beck M, Jones SA, Tylki-Szymanska A, Haugsted U, Lund AM. Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. J Inher Metab Dis. 2018 Nov;41\(6\):1215-1223. doi: 10.1007/s10545-018-0185-0. Epub 2018 May 30.](#)

[Borgwardt L, Stensland HM, Olsen KJ, Wibrand F, Klenow HB, Beck M, Amraoui Y, Arash L, Fogh J, Nilssen O, Dali CI, Lund AM. Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localisation. Orphanet J Rare Dis. 2015 Jun 6;10:70. doi: 10.1186/s13023-015-0286-x.](#)

[Borgwardt L, Thuesen AM, Olsen KJ, Fogh J, Dali CI, Lund AM. Cognitive profile and activities of daily living: 35 patients with alpha-mannosidosis. J Inher Metab Dis. 2015 Nov;38\(6\):1119-27. doi: 10.1007/s10545-015-9862-4. Epub 2015 May 28.](#)

[Borgwardt L, Guffon N, Amraoui Y, Jones SA, De Meirleir L, Lund AM, Gil-Campos M, Van den Hout JMP, Tylki-Szymanska A, Geraci S, Ardigo D, Cattaneo F, Harmatz P, Phillips D. Health Related Quality of Life, Disability, and Pain in Alpha Mannosidosis: Long-Term Data of Enzyme Replacement Therapy With Velmanase Alfa \(Human Recombinant Alpha Mannosidase\). Journal of Inborn Errors of Metabolism & Screening 2018, Volume 6: 1-12](#)

[Harmatz P, Cattaneo F, Ardigo D, Geraci S, Hennermann JB, Guffon N, Lund A, Hendriksz CJ, Borgwardt L. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa \(human recombinant alpha-mannosidase\): Novel global treatment](#)

JUSTIFICATIF

Dénomination Commune Internationale
VELMANASE ALFA
Nom commercial
LAMZEDE®

OMEDIT IDF 2023

Version : 1

Création : Janvier 2023
Révision :

[response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. Mol Genet Metab. 2018 Jun;124\(2\):152-160. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.04.003. Epub 2018 Apr 18.](#)

[Lund AM, Borgwardt L, Cattaneo F, Ardigo D, Geraci S, Gil-Campos M, De Meirleir L, Laroche C, Dolhem P, Cole D, Tylki-Szymanska A, Lopez-Rodriguez M, Guillen-Navarro E, Dali CI, Heron B, Fogh J, Muschol N, Phillips D, Van den Hout JMH, Jones SA, Amraoui Y, Harmatz P, Guffon N. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase \(velmanase alfa\) treatment in patients with alpha-mannosidosis. J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41\(6\):1225-1233. doi: 10.1007/s10545-018-0175-2. Epub 2018 May 3.](#)

[Phillips D, Hennermann JB, Tylki-Szymanska A, Borgwardt L, Gil-Campos M, Guffon N, Amraoui Y, Geraci S, Ardigo D, Cattaneo F, Lund AM. Use of the Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency \(BOT-2\) to assess efficacy of velmanase alfa as enzyme therapy for alpha-mannosidosis. Mol Genet Metab Rep. 2020 Apr 8;23:100586. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100586. eCollection 2020 Jun.](#)