

# Efficacité à long terme du traitement par velmanase alfa chez les patients atteints d'alpha-mannosidose : Données regroupées de deux études d'extension (jusqu'à 12 ans de traitement)

N. Guffon (1) ; L. Borgwardt (2) ; A. Tylki-Szymańska (3) ; A. Ballabeni (4) ; F. Donà (5) ; A. Joseph (4) ; H. Nienhuis (4) ; C. Maugeri (6) ; A. Lund (7)

(1) Centre de Référence des Maladies Héritaires du Métabolisme, Hôpital Femme Mère Enfant, Lyon, France; (2) Centre des maladies métaboliques héréditaires, départements de pédiatrie et de génétique clinique, hôpital universitaire de Copenhague, Copenhague, Danemark; (3) The Children's Memorial Health Institute, Département de pédiatrie, nutrition et maladies métaboliques, Varsovie, Pologne; (4) Chiesi Farmaceutici SpA, Clinical department, Parme, Italie; (5) Chiesi Farmaceutici SpA, Global medical affairs rare diseases, Parme, Italie; (6) Chiesi Farmaceutici SpA, Global pharmacovigilance, Parme, Italie; (7) Hôpital universitaire de Copenhague, Centre des maladies métaboliques héréditaires, départements de pédiatrie et de génétique clinique, Copenhague, Danemark

## Contexte

- L'alpha-mannosidase lysosomale humaine recombinante, Velmanase alfa, est la première et le seul traitement enzymatique substitutif (TES) disponible pour les patients atteints d'alpha-mannosidose.
- Le velmanase alfa est autorisé par la FDA pour le traitement des manifestations non liées au système nerveux central chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'alpha-mannosidose<sup>1</sup> et par l'EMA pour le traitement des manifestations non neurologiques chez les adultes et enfants atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée<sup>2</sup>.
- L'administration hebdomadaire d' 1 mg/kg de vélmanase alfa a montré des résultats prometteurs en termes d'efficacité et de sécurité dans les essais rhLAMAN précédents\*, avec des durées d'observation allant jusqu'à 4 ans<sup>3-6</sup>.

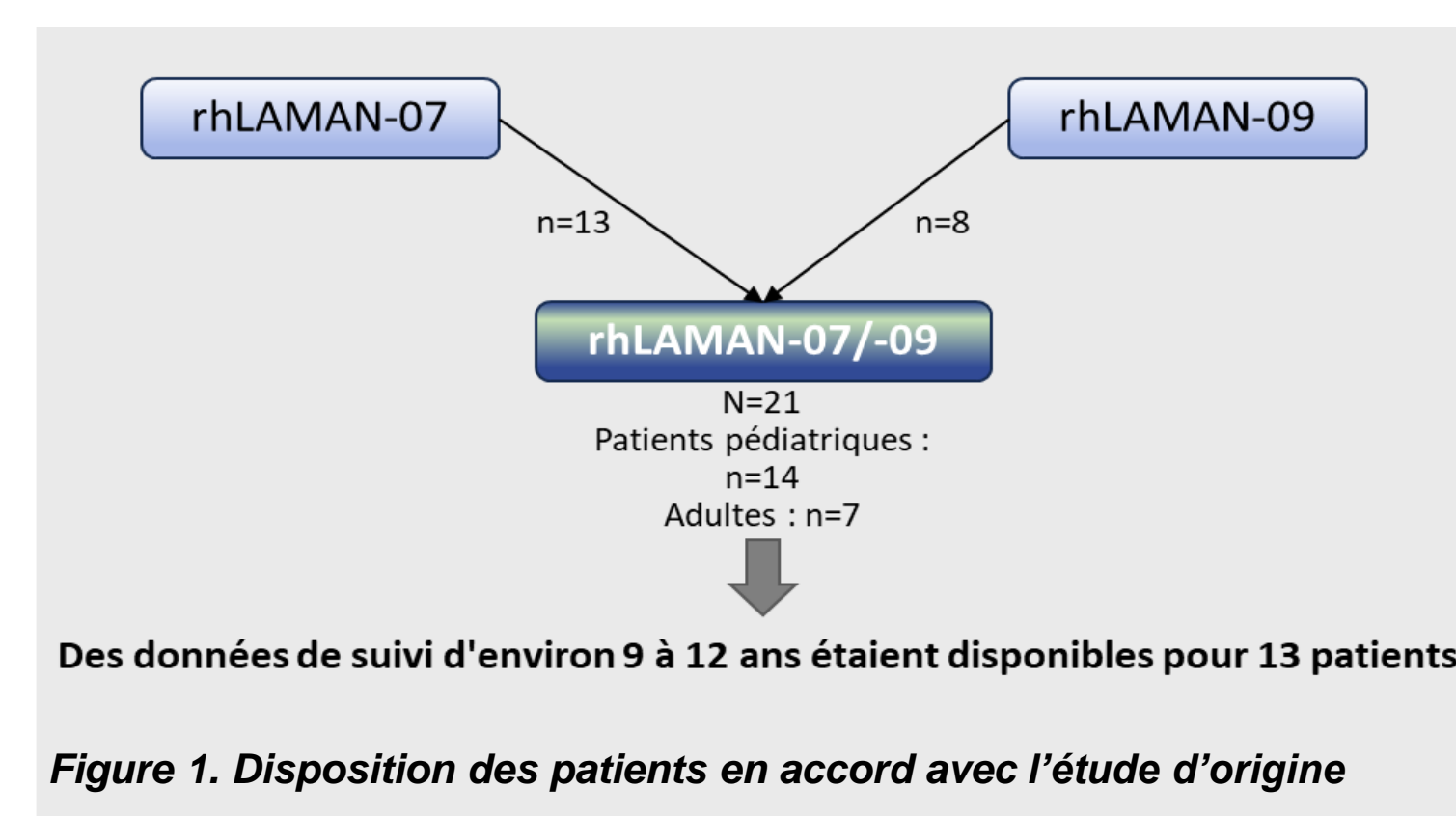
\*rhLAMAN-02 : NCT01268358 ; rhLAMAN-03 : NCT01285700 ; rhLAMAN-04 : NCT01681940 ; rhLAMAN-05 : NCT01681953 ; rhLAMAN-08 : NCT02998879 ; rhLAMAN-10 : NCT02478840. EMA,

Agence européenne des médicaments ; ERT, enzyme replacement therapy ; FDA, U.S. Food and Drug Administration.

Objectif: Cette analyse a évalué l'efficacité jusqu'à 12 ans du traitement par velmanase alfa chez des patients inclus dans 2 essais d'extension de phase IIIb rhLAMAN-07 (NCT01908712) et rhLAMAN-09 (NCT01908725).

## Méthodes et Matériels

- Cette analyse inclut les données de 21 patients inclus dans 2 essais cliniques en ouvert de phase IIIb, rhLAMAN-07 et rhLAMAN-09: 16 patients avaient terminé les essais de phase I-III rhLAMAN\*\* du programme de développement clinique et 5 patients n'avaient jamais reçu de TES.
- Les patients ont été recrutés en France (n=13), en Pologne (n=5), en Norvège (n=2) et au Royaume-Uni (n=1).
- 6 patients ont été recrutés après 2019.
- 2 patients de l'étude parentale de phase III (rhLAMAN-05) ont retiré leur consentement après:
- ~1 mois de traitement dans rhLAMAN-09 en raison de l'adhésion à un programme de suivi dans un hôpital local.
- ~4,5 ans de traitement dans rhLAMAN-07, en raison de la décision de la mère pour un enfant avec des RLP légers à modérés.



\*\* rhLAMAN-02 : NCT01268358 ; rhLAMAN-03 : NCT01285700 ; rhLAMAN-04 : NCT01681940 ; rhLAMAN-05 : NCT01681953 ; rhLAMAN-08 : NCT02998879 ; rhLAMAN-10 : NCT02478840. 4 patients de l'étude rhLAMAN-05 ont reçu un placebo avant leur inclusion dans l'étude rhLAMAN-07/09 et ont donc reçu leur première dose de vélmanase alfa au début de l'étude rhLAMAN-07/09. RLP réactions liées à la perfusion.

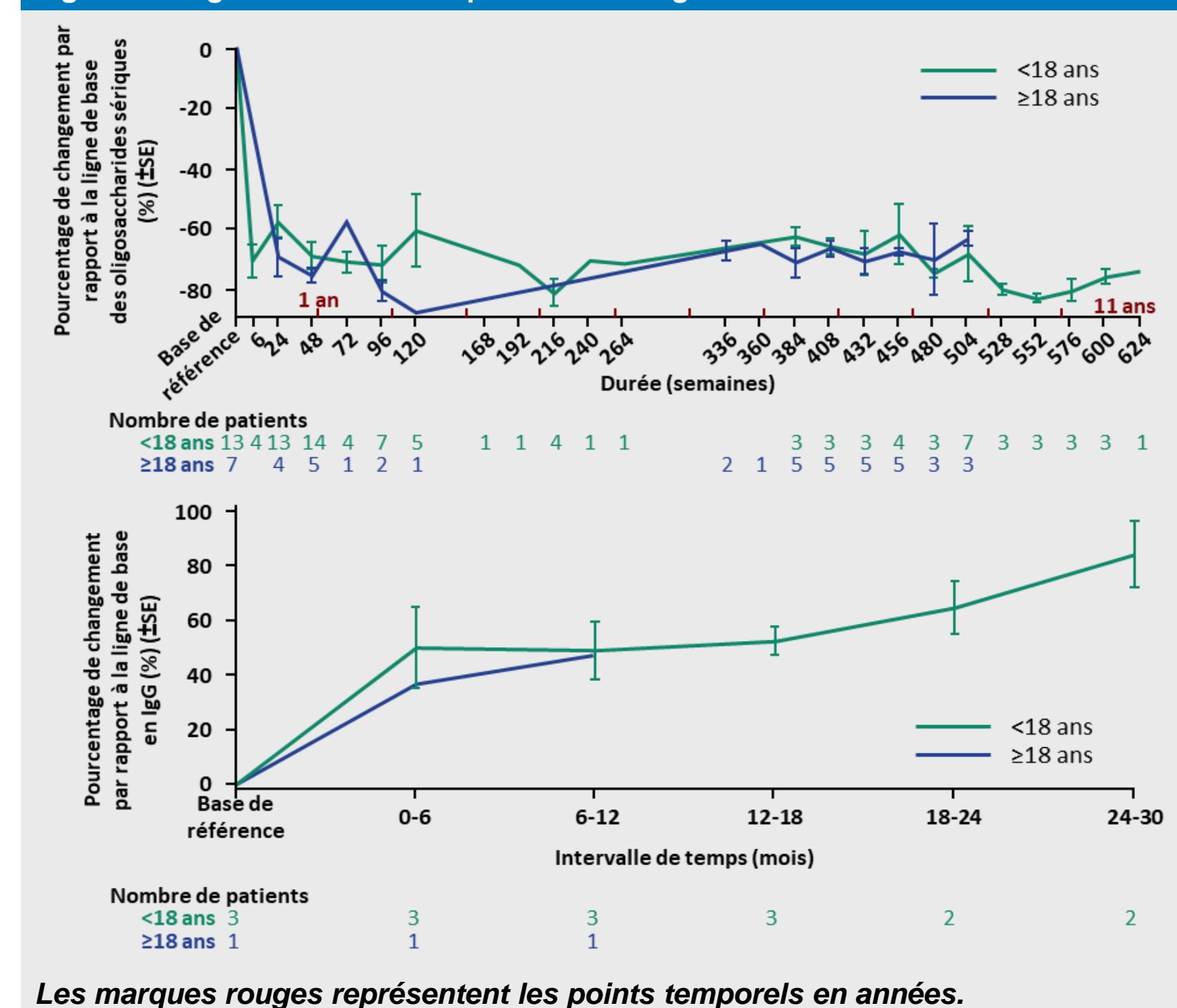
## Résultats

La cohorte (N=21) a été divisée selon l'âge au début du traitement en un sous-groupe pédiatrique (n=14) et un sous-groupe adulte (n=7). À la fin des essais de prolongation, 6 patients pédiatriques avaient atteint l'âge adulte

Characteristic	<18 years (n=14)	≥18 years (n=7)	Overall (N=21)
Sex, n (%)			
Female	5 (35.7)	3 (42.9)	8 (38.1)
Male	9 (64.3)	4 (57.1)	13 (61.9)
Age at diagnosis, years			
Median (range)	6.5 (2–12)	4.0 (1–35)	5 (1–35)
Age at first dose, years			
Mean±SD	9.8±4.0	25.9±7.1	15.1±9.3
Median (range)	9.5 (4–15)	29.0 (18–36)	15.0 (4–36)
Q1, Q3	7.0; 15.0	18.0; 30.0	7.0; 18.0

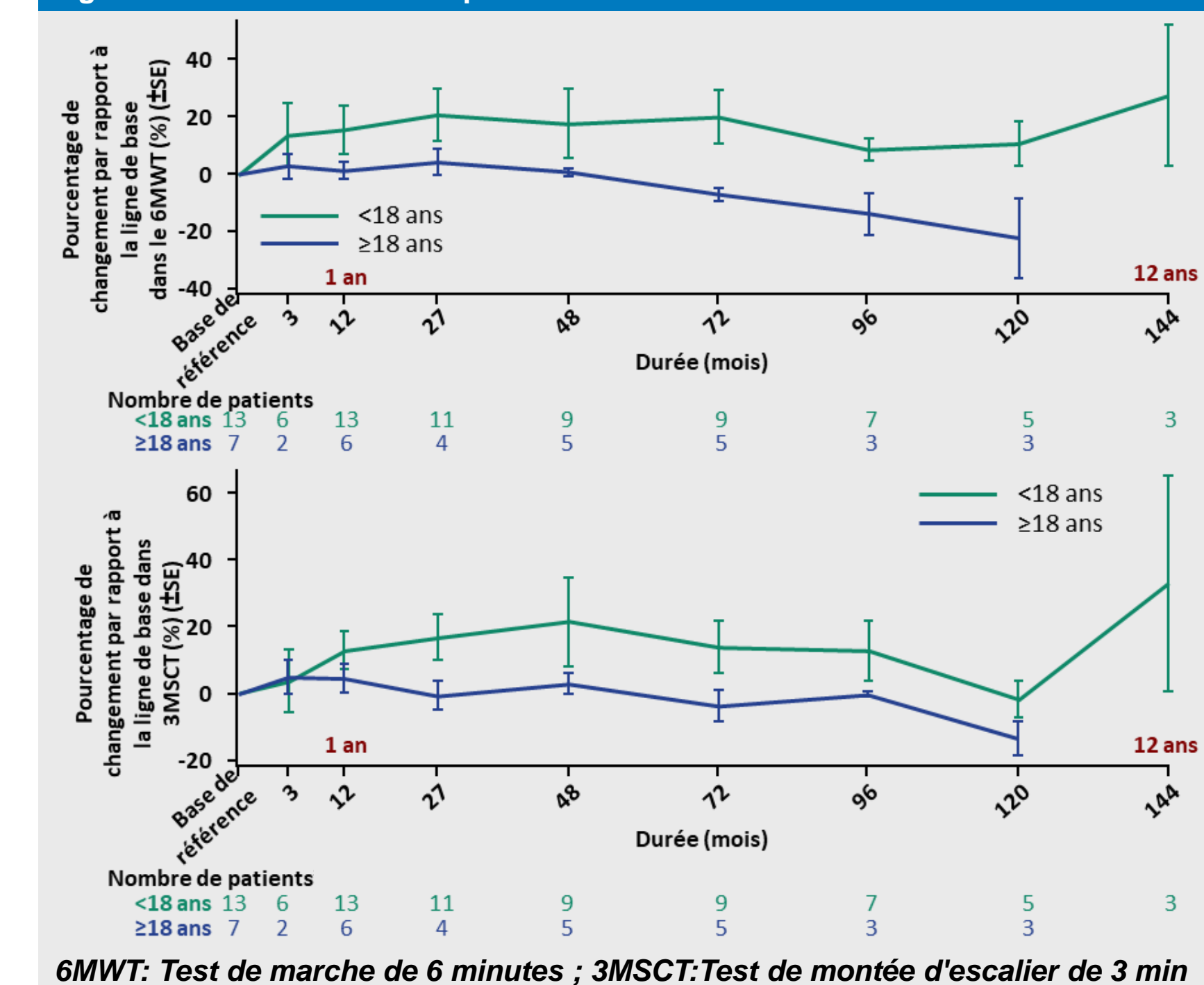
Tableau 1. Données démographiques sur les patients. Q1, quartile 1 ; Q3, quartile 3

Figure 2: Oligosaccharide sérique et taux d'IgG



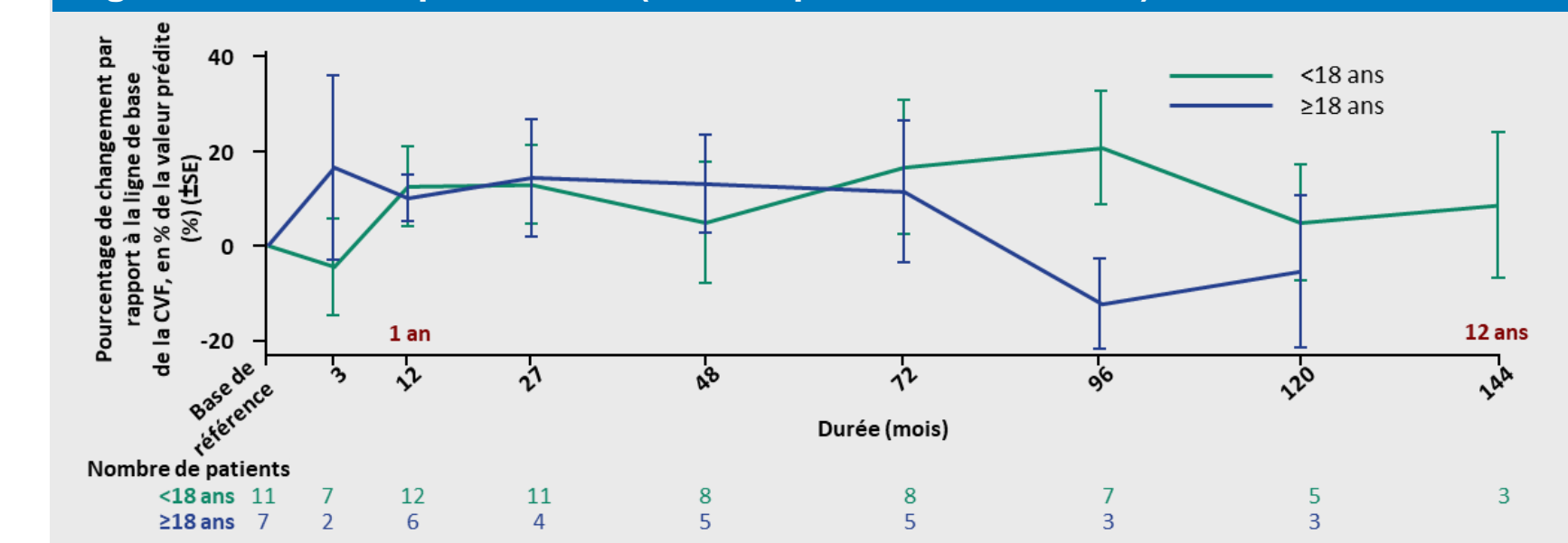
Les marques rouges représentent les points temporels en années.

Figure 3: Endurance évaluée par 6MWT et 3MSCT



6MWT: Test de marche de 6 minutes ; 3MSCT: Test de montée d'escalier de 3 min

Figure 4: Fonction pulmonaire (CVF: capacité vitale forcée)



## Conclusion

- Première évaluation de l'efficacité à long terme d'un TES par velmanase alfa chez des patients atteints d'alpha-mannosidose, avec un suivi d'environ 9 à 12 ans chez 13 patients (données antérieures portant sur un tiers de cette période d'observation)<sup>3-6</sup>. Les résultats indiquent des bénéfices thérapeutiques soutenus sur plus d'une décennie et soutiennent l'administration hebdomadaire à long terme de velmanase alfa chez les patients atteints d'alpha-mannosidose.
- La réduction substantielle des taux d'oligosaccharides sériques après l'instauration du traitement s'est maintenue tout au long de la période d'observation, quel que soit l'âge. Sur une période de suivi allant jusqu'à 2,5 ans, les taux d'IgG ont augmenté indépendamment de l'âge. Tous les patients ont un taux normal d'IgG à la dernière évaluation.
- La plupart des patients pédiatriques ont montré des améliorations dans la marche et la montée des escaliers (6MWT, 3MSCT) ainsi que dans la fonction pulmonaire (FVC, % prédit). Bien que l'on s'attende à une progression de la maladie sur une période de 12 ans, nos données suggèrent qu'une stabilisation de la maladie peut se produire chez les adultes.



1. Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments. Lamzede - Prescribing information. 2023 ; 2. Agence européenne des médicaments. Lamzede : EPAR - Résumé des caractéristiques du produit. 2023; 3. Borgwardt L et al. J Inherit Metab Dis 2018 ; 41(6) : 1215-23 ; 4. Lund AM et al. J Inherit Metab Dis 2018 ; 41(6) : 1225-33 ; 5. Borgwardt L et al. J Inherit Metab Dis 2013 ; 36(6) : 1015-24 ; 6. Guffon N et al. J Inherit Metab Dis 2023 ; 46(4) : 705-19.