

Décision n°2023.0171/DC/SEM du 27 avril 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité XENPOZYME

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 27 avril 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0083 du 17 mars 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité XENPOZYME le 24 juin 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire SANOFI AVENTIS France reçue le 15 décembre 2022 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 22 décembre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 31 janvier 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 1^{er} février 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 19 avril 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 17 mars 2022 à la spécialité XENPOZYME du laboratoire SANOFI AVENTIS France dans l'indication « traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 27 avril 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Olipudase alfa

XENPOZYME 20 mg

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce

Adopté par la Commission de la transparence le 19 avril 2023

- ➔ Maladie rare
- ➔ Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson
- ➔ Secteur : hôpital

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
4.	Discussion	6
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	6
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	6
5.2	Absence de traitement approprié	7
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI Présentation concernée*	Olipudase alfa XENPOZYME 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – Boîte de 1 flacon (CIP : 34009 302 573 1 9)
Laboratoire	Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 17/03/2022 dans l'indication du traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique ¹ . Elle a été modifiée en autorisation d'accès précoce post-AMM en date du 20 octobre 2022 dans l'indication du traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes. Code ORPHA : 618899.
AMM	XENPOZYME (olipudase alfa) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 24 juin 2022. En date du 23 novembre 2022, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement dans l'indication de l'AMM avec un SMR important et une ASMR III dans la stratégie de prise en charge.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Les premières administrations (phase d'escalade de dose) doivent être effectuées en milieu hospitalier. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Posologie dans l'indication évaluée	Cf. RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une forme recombinante humaine de l'enzyme lysosomale endogène, appartenant à la classe des autres produits liés au tractus digestif et au métabolisme.
Mécanisme d'action	L'olipudase alfa est une sphingomyélinase acide humaine recombinante qui réduit l'accumulation de sphingomyéline (SM) dans les organes des patients atteints de déficit en sphingomyélinase acide (ASMD).
Informations au niveau international	AMM aux Etats-Unis dans une indication superposable.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 19 avril 2023.

¹ HAS. Décision n° 2022.0083/DC/SEM du 17 mars 2022 du Collège de la Haute Autorité de Santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité XENPOZYME. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/xenpozyme_ap53_dc_et_avisct.pdf

² Avis de la Commission de la Transparence de XENPOZYME (olipudase alfa) du 23/11/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19922_XENPOZYME_PIC_INS_AvisDef_CT19922.pdf

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
	Contributions de parties prenantes : NonCadre de réponse (vous pouvez agrandir).
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Pour les renouvellements ultérieurs, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

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

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 20/05/2022 au 05/12/2022, complétant les données examinées par la Commission dans l'avis d'inscription du 23 novembre 2022 qui couvraient la période 20/05/2022 au 31/07/2022.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible de XENPOZYME (olipudase alfa) est estimée à 100 patients.
Nombre de patients	
— la fiche de demande d'accès a été complétée	38/38
— la fiche d'initiation a été complétée	18/38
— au moins une fiche de suivi a été complétée	14/34
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	11,7 mois (aucune fiche d'arrêt collectée)
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	38/38

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la déclaration de conformité médicale aux critères d'éligibilité, les antécédents de traitement et l'histoire de la maladie.

A la date de cut-off (05/12/2022), 38 patients ont été inclus et 33 patients ont initié le traitement, dont 31/33 dans le cadre d'une ATUn ou d'un AAC et 2/33 dans le cadre de l'AP.

Sur la période analysée, les caractéristiques des 38 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée sont les suivantes : l'âge moyen était de 38,9 ans et 22/38 étaient des hommes. Le délai moyen entre le diagnostic et l'instauration du traitement était de 22,4 ans et 35/38 avaient une maladie de type B (NPD B) et 3/38 une maladie du type A/B (NPD A/B).

Dans la population pédiatrique (0 à < 18 ans, N=9), l'âge moyen était de 5,9 ans et 4/9³ patients étaient des garçons. Le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 2,8 ans et 6/9 patients avaient une maladie de type B, 3/9 patients une maladie de type A/B. Un total de 7/9 patients avait une atteinte pulmonaire et la DLCo était de 61,0% théorique (N=1 patient avec données disponibles). Un total de 8/8 avait une hépatosplénomégalie, avec une taille moyenne de la rate de 14,2 cm et du foie de 11,4 cm. Un total de 1/9 patients avait une anémie (taux hémoglobine : 11,9 g/dL) et 4/9 patients avaient une thrombocytopénie (taux moyen plaquettes : 122 G/L). Une élévation du LDL-c et des ASAT/ALAT a été observée chez 5/9 patients (taux moyen LDL-c : 4,7 mmol/L ; ASAT : 150,3 UI/L et ALAT de 132,4 UI/L).

Dans la population adulte (≥ 18 ans, N=29), l'âge moyen était de 49,1 ans et 18/29⁴ des patients étaient des hommes. Le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 28,7 ans et la totalité des patients avait une maladie de type B (29/29). Un total de 22/22 patients avait une atteinte pulmonaire et la DLCo moyenne était de 45,2% théorique (N=19 données disponibles). Un total de 21/22 patients avait une splénomégalie et 19/21 patients une hépatomégalie, avec une taille moyenne de la rate de 19,3 cm et du foie de 19,8 cm. Un total de 3/21 patients avait une anémie (taux moyen hémoglobine : 10,2 g/dL) et 12/22 patients avaient une thrombocytopénie (taux moyen plaquettes : 103,7 G/L). Une élévation du LDL-c a été observée chez 6/21 patients (taux moyen : 5,0 mmol/L) et une élévation des ASAT/ALAT chez 7/21 patients (taux moyen ASAT : 50,8 UI/L et ALAT de 50,6 UI/L).

Les prescripteurs étaient des internistes pour 14/27 d'entre eux ou des pédiatres pour 6/27. Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans des centres hospitalo-universitaires (CHU) (73,9%).

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la date d'initiation du traitement, la posologie et le poids du patient, les traitements associés et l'interruption de traitement (si applicable).

La posologie de XENPOZYME (olipudase alfa) était de 3 mg/kg/14 jours, soit la posologie préconisée dans l'AMM.

Le poids moyen des patients pédiatriques était de 19,9 kg et des patients adultes de 68,7 kg.

Il n'y a pas eu d'arrêt de traitement temporaire.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- des critères d'efficacité : DLCo (chez les patients ≥6 ans), organomégalie (volume splénique et hépatique chez les patients adultes, et taille splénique et hépatique chez les patients pédiatriques) et taille corporelle chez les patients pédiatriques,
- des données biologiques : numération plaquettaire, hémoglobine, enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) et cholestérol LDL,
- des données de qualité de vie.

➔ Critères d'efficacité et données biologiques (uniquement chez les patients pour lesquels des valeurs avant et après l'initiation de traitement étaient disponibles)

³ Le dénominateur correspond au nombre de données disponibles (et non le nombre de patients).

⁴ Le dénominateur correspond au nombre de données disponibles (et non le nombre de patients).

- DLCo : après une durée médiane de traitement de 8,7 mois (min-max : 6,9-11,5 mois), une évolution de la DLCo a été observée chez 7 patients adultes, dont 6 augmentations (valeur médiane : +20,0% (min-max : 8,0-37,0%)) et 1 stabilisation,
- Splénomégalie : après une durée médiane de traitement de 8,7 mois (min-max : 3,7-22,7 mois), une diminution de la splénomégalie a été observée chez 7 adultes et 4 enfants
- Hépatomégalie : après une durée médiane de traitement de 10,6 mois (min-max : 3,7-25,0 mois), une évolution de l'hépatomégalie a été observée chez 5 adultes et 4 enfants, dont 7 diminutions et 2 stabilisations.
- Thrombocytopénie : après une durée médiane de traitement de 10,6 mois (4,2-25,0 mois), une évolution de la formule plaquettaire a été observée chez 6 adultes et 3 enfants, dont 7 augmentations des plaquettes et 2 stabilisations.

➔ **Qualité de vie évaluée à l'aide des questionnaires PGI-S et PGI-C**

- Durée médiane de suivi : 7,1 mois (min-max : 6,1-12,3 mois),
- Symptômes abdominaux (N=8 patients) : 6 améliorations fortes ou modérées, 1 stabilisation et 1 absence de symptômes,
- Douleurs corporelles (N=8 patients) : 5 améliorations, 1 détérioration (légère) et 2 absences de symptômes,
- Fatigue (N=8 patients) : 3 améliorations, 4 stabilisations et 1 absence de symptômes,
- Essoufflement (N=8 patients) : 2 améliorations, 1 détérioration (légère), 3 stabilisations et 2 absences de symptômes.

Profil de tolérance

Trois événements indésirables non graves considérés comme liés au traitement ont rapportés dans la base de données internationales de pharmacovigilance du laboratoire : menstruation retardée, céphalées et anticorps anti-olipudase alfa positif. Parmi ces événements, seul l'événement « menstruation retardée » ne figure pas dans le RCP de XENPOZYME (olipudase alfa).

4. Discussion

Sans objet.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 17/03/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe actuellement pas de traitement approprié dans cette maladie rare, grave et invalidante.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il représente une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, avec un gain démontré versus placebo chez l'adulte notamment en termes de variation du volume splénique et de capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco) et une efficacité suggérée chez l'enfant dans une étude non comparative. Son profil de tolérance est jugé acceptable dans les 2 populations.

Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de XENPOZYME (olipudase alfa) dans l'indication « traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.